



РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО  
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(19) **RU** <sup>(11)</sup> **2 233 273** <sup>(13)</sup> **C2**

(51) МПК<sup>7</sup> **C 07 D 239/48, 403/04, 403/12, 401/12, 401/04, 401/14, 417/14, 471/04, 498/04, A 61 K 31/506, A 61 P 15/10, 9/12, 1/04**

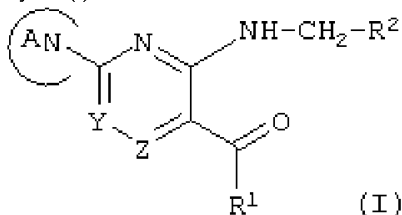
(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 2002109792/04, 13.09.2000  
 (24) Дата начала действия патента: 13.09.2000  
 (30) Приоритет: 16.09.1999 JP 11/261852  
 28.04.2000 JP 2000/130371  
 (43) Дата публикации заявки: 27.12.2003  
 (46) Дата публикации: 27.07.2004  
 (56) Ссылки: US 5565604 A, 11.06.1996. US 4959368 A, 25.09.1990. RU 2142461 C1, 12.10.1999.  
 (85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: 16.04.2002  
 (86) Заявка РСТ: JP 00/06258 (13.09.2000)  
 (87) Публикация РСТ: WO 01/19802 (22.03.2001)  
 (98) Адрес для переписки: 103735, Москва, ул. Ильинка, 5/2, ООО "Союзпатент", пат.пов. Т.С.Фомичевой

(72) Изобретатель: ЯМАДА Коитиро (JP), МАЦУКИ Кендзи (JP), ОМОРИ Кендзи (JP), КИККАВА Кохеи (JP)  
 (73) Патентообладатель: ТАНАБЕ СЕЙЯКУ КО., ЛТД. (JP)  
 (74) Патентный поверенный: Фомичева Тамара Семеновна

(54) АРОМАТИЧЕСКИЕ АЗОТСОДЕРЖАЩИЕ 6-ЧЛЕННЫЕ ЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ

(57) Изобретение относится к новым ароматическим азотсодержащим 6-членным циклическим соединениям формулы (I) или их фармацевтически приемлемым солям, демонстрирующим отличную селективную PDE V ингибирующую активность. Следовательно, указанные соединения могут быть использованы для лечения, например, дисфункции, связанной с нарушением эрекции, диабетического гастропареза, легочной гипертензии. В соединениях формулы (I):



кольцо А представляет собой замещенную 5- или 6-членную азотсодержащую гетеромоноциклическую группу, имеющую 1-2 атома азота и также возможно содержащую

атом кислорода или серы в гетероциклическом остатке, или 8-10-членную азотсодержащую гетеробизициклическую группу, имеющую 1-3 атома азота и также возможно содержащую атом кислорода или серы в гетероциклическом остатке; R<sup>1</sup> представляет собой (1) замещенную C<sub>1-6</sub>алкильную группу, которая может быть необязательно замещена, (2) группу формулы -NH-Q-R<sup>3</sup> (в которой R<sup>3</sup> представляет собой замещенную 5- или 6-членную азотсодержащую гетеромоноциклическую группу, имеющую 1-2 атома азота, и также возможно содержащую атом кислорода или серы в гетероциклическом остатке, или 8-10-членную азотсодержащую гетеробизициклическую группу, имеющую 1-3 атома азота и также возможно содержащую атом кислорода или серы в гетероциклическом остатке; и Q представляет собой C<sub>1-6</sub>алкиленовую группу или простую связь) или (3) группу формулы: -NH-R<sup>4</sup> (в которой R<sup>4</sup> представляет собой замещенную C<sub>3-8</sub>циклоалкильную группу, которая может быть необязательно замещена группой,

RU 2 233 273 C2

RU 2 233 273 C2

выбранной из группы, состоящей из гидроксигруппы, С<sub>1-6</sub>алкоксигруппы и пиримидинилоксигруппы); R<sup>2</sup> представляет собой замещенную арильную группу, которая может быть необязательно замещена группой, выбранной из группы, состоящей из

С<sub>1-6</sub>алкоксигруппы, атома галогена, цианогруппы, нитрогруппы, гидроксигруппы и С<sub>1-6</sub>алкильной группы; один из Y и Z представляет собой группу формулы =CH—, а другой представляет собой группу формулы =N-. 2 с. и 23 з.п. ф-лы, 10 табл.

RU 2 2 3 3 2 7 3 C 2

RU ? 2 3 3 2 7 3 C 2



RUSSIAN AGENCY  
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(19) **RU** <sup>(11)</sup> **2 233 273** <sup>(13)</sup> **C2**

(51) Int. Cl.<sup>7</sup> **C 07 D 239/48, 403/04,  
403/12, 401/12, 401/04, 401/14,  
417/14, 471/04, 498/04, A 61 K  
31/506, A 61 P 15/10, 9/12, 1/04**

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

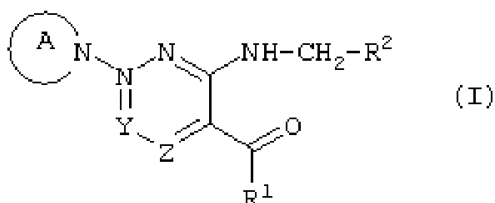
(21), (22) Application: 2002109792/04, 13.09.2000  
(24) Effective date for property rights: 13.09.2000  
(30) Priority: 16.09.1999 JP 11/261852  
28.04.2000 JP 2000/130371  
(43) Application published: 27.12.2003  
(46) Date of publication: 27.07.2004  
(85) Commencement of national phase: 16.04.2002  
(86) PCT application:  
JP 00/06258 (13.09.2000)  
(87) PCT publication:  
WO 01/19802 (22.03.2001)  
(98) Mail address:  
103735, Moskva, ul. Il'inka, 5/2, OOO  
"Sojuzpatent", pat.pov. T.S.Fomichevoj

(72) Inventor: JaMADA Koitiro (JP),  
MATsUKI Kendzi (JP), OMORI Kendzi  
(JP), KIKKAVA Kokhei (JP)  
(73) Proprietor:  
TANABE SEJJaKU KO., LTD. (JP)  
(74) Representative:  
Fomicheva Tamara Semenovna

(54) **AROMATIC NITROGEN-CONTAINING 6-MEMBERED CYCLIC COMPOUNDS AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION**

(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry, pharmacy.  
SUBSTANCE: invention relates to new aromatic nitrogen-containing 6-membered cyclic compounds of the formula (I) or their pharmaceutically acceptable salts exhibiting the excellent selective inhibitory activity with regards to phosphodiesterase V (PDE V). Therefore, indicated compounds can be used for treatment, for example, dysfunction associated with disturbance of erection, diabetic gastroparesis, pulmonary hypertension. In compounds of the formula (I):



ring A represents substituted 5- or 6-membered nitrogen-containing heteromonocyclic group comprising 1-2 nitrogen atoms and also possibly comprising oxygen or sulfur atom in heterocyclic residue, or 8-10-membered nitrogen-containing heterobicyclic group comprising 1-3 nitrogen atoms and also

possibly comprising oxygen or sulfur atom in heterocyclic residue; R<sup>1</sup> represents (1) substituted (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl group that can be optionally substituted; (2) group of the formula -NH-Q-R<sup>3</sup> (wherein R<sup>3</sup> represents substituted 5- or 6-membered nitrogen-containing heteromonocyclic group comprising 1-2 nitrogen atoms and also possibly comprising oxygen or sulfur atom in heterocyclic residue, or 8-10-membered nitrogen-containing heterobicyclic group comprising 1-3 nitrogen atoms and also possibly comprising oxygen or sulfur atom in heterocyclic residue; Q represents (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkylene group or a simple bond); or (3) group of the formula: -NH-R<sup>4</sup> (wherein R<sup>4</sup> represents substituted (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-cycloalkyl group that can be optionally substituted with group taken among the group consisting of hydroxy-group, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkoxy-group and pyrimidinyl-oxy-group); R<sup>2</sup> represents substituted aryl group that can be optionally substituted group taken among the group consisting of (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkoxy-group, halogen atom, cyano-group, nitro-group, hydroxy-group and (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl group; one of Y and Z represents group of the formula =CH- and another represents group of the

formula =N-  
EFFECT:

valuable medicinal and

biochemical properties of compounds.  
25 cl, 9 tbl, 159 ex

R U 2 2 3 3 2 7 3 C 2

R U ? 2 3 3 2 7 3 C 2

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к новому ароматическому азотсодержащему 6-членному циклическому соединению, проявляющему сGMP специфичную ингибиторную активность по отношению к фосфодиэстеразе (PDE) (PDE V ингибиторная активность) и которое может быть полезным в качестве лекарственного средства, а также способу его получения.

Предшествующий уровень техники

Вообще известно, что сGMP, который является межклеточным вторичным связующим, разрушается и инактивируется фосфодиэстеразой, которая широко распространена во многих типах клеток и тканей живого организма и, когда снижается активность указанной PDE, уровень сGMP в клетках повышается, как следствие этого, возникают различные виды фармакологической активности, например расслабление васкулярной гладкой мышцы, расслабление бронхальной гладкой мышцы и ингибирование агрегации тромбоцитов.

Кроме того, сообщалось, что такие сGMP специфичные PDE ингибиторы (т.е. PDE V ингибиторы) пригодны для лечения заболеваний, вызванных функциональными расстройствами сGMP-связи, включая гипертонию, стенокардию, инфаркт миокарды, хроническую или острую сердечную недостаточность, легочную гипертонию и т.д. (см. WO 96/05176 и т.д.), а также простатическую гиперплазию (AU 9955977). Сообщалось также, что PDE V ингибиторы могут использоваться для лечения женских сексуальных расстройств (Vemulapalli и др. Life Sciences, 67, 23-29 (2000)), диабетического гастропареза (Watkins и др. J. Clin. Invest. 106: 373-384 (2000)), ахалазии (Bortolotti и др. Gastroenterology; 118: 253-257 (2000)), диареи (Mule и др. Br. J. Pharmacol., 127, 514-520 (1999)), запора (Bakre и др. J. Cell. Biochem. 77: 159-167 (2000)) и астмы (Turner и др. Br. J. Pharmacol., 111, 1198-1204 (1994)).

Кроме того, сообщалось, что 1-[4-этокси-3-(6,7-дигидро-1-метил-7-оксо-3-пиропил-1Н-пирозоло[4,3-с]пиримидин-5-ил)фенилсульфонил]-4-метилпиперазин [общее название: силденафил], обладающий PDE V ингибиторной активностью, пригоден для лечения заболеваний, таких как нарушение эрекции (детородная импотенция) и т.д. (см. Boolell и др. Journal Urology, Supplement, vol. 155, no. 5, p. 495A739 (1996); Terrett и др. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, vol. 6, no. 15, p. 1819 (1996); и Ballard и др. British Journal Pharmacology, Proceeding Supplement, vol. 118, p. 153(1996)).

Однако силденафил, как сообщалось, вызывает побочные эффекты, такие как головная боль, румянец, кишечные расстройства, ринит, нарушение восприятия цвета, продление эрекции и т.д. (Irwin и др. New England Journal Medicine, vol. 338, no. 20, p. 1397-1404 (1998); Morales и др. International Journal Impotence Research, vol. 10, no. 2, p. 69-73 (1998); и Goldenberg, Clinical Therapeutics, vol. 20, no. 6, p. 1033-1048 (1998)).

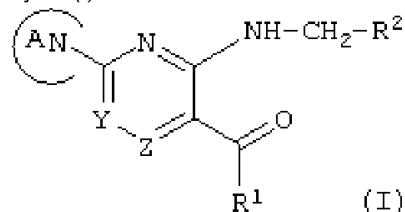
К тому же, как было показано в опытах на собаках, воздействие силденафила на ткани сетчатки в отношении ее ответа на свет и его

PDE VI ингибиторная активность находятся в связи друг с другом (Morales и др. International Journal Impotence Research, vol. 10, no. 2, p. 69-73 (1998)), при этом было показано, что PDE VI на сетчатке играет важную роль с точки зрения чувствительности к свету (Morrales и др. International Journal of Impotence Research, vol. 10, no. 2, p. 69-73 (1998); Estrade и др. European Journal of Pharmacology, vol. 352, p. 157-163 (1998)).

Сущность изобретения

Объектом настоящего изобретения является новое ароматическое азотсодержащее 6-членное циклическое соединение, проявляющее отличную ингибиторную активность по отношению к фосфодиэстеразе V (PDE V), которое может быть полезным в качестве лекарственного средства для профилактики или лечения нарушения эрекции с небольшими побочными эффектами. Другой объект настоящего изобретения относится к способу получения указанного нового ароматического азотсодержащего 6-членного циклического соединения.

Настоящее изобретение относится к ароматическому азотсодержащему 6-членному циклическому соединению формулы (I):



где кольцо А представляет собой замещенную или незамещенную азотсодержащую гетероциклическую группу; R<sup>1</sup> представляет собой замещенную или незамещенную низшую алкильную группу, группу формулы: -NH-Q-R<sup>3</sup> (в которой R<sup>3</sup> представляет собой замещенную или незамещенную азотсодержащую гетероциклическую группу и Q представляет собой низшую алкиленовую группу или простую связь) или группу формулы: -NH-R<sup>4</sup> (в которой R<sup>4</sup> представляет собой замещенную или незамещенную циклоалкильную группу); R<sup>2</sup> представляет собой замещенную или незамещенную арильную группу; один из Y и Z представляет собой группу формулы: =CH-, и другой представляет собой группу формулы: =N- или его фармацевтически приемлемую соль, а также способ его получения.

Среди соединений (I) настоящего изобретения азотсодержащая гетероциклическая группа "замещенной или незамещенной азотсодержащей гетероциклической группы" для кольца А представляет собой от 5- до 10-членную моноциклическую или бициклическую азотсодержащую гетероциклическую группу, более предпочтительно 5- или 6-членную азотсодержащую гетеромоноциклическую группу и от 8- до 10-членную азотсодержащую гетеробициклическую группу и наиболее предпочтительно 5- или 6-членную неароматическую азотсодержащую гетеромоноциклическую группу, такую как пирролидинильная группа, пиперазинильная

группа, пиперидинильная группа, морфолиногруппа и т.д., 5- или 6-членную ароматическую азотсодержащую гетеромоноциклическую группу, такую как имидазолильная группа, пирролильная группа и т.д., и азотсодержащую гетеробициклическую группу, такую как 6,7-дигидро-5Н-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-ильная группа, 5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-*c*]пиазин-7-ильная группа, 5,6,7,8-тетрагидро-1,7-нафтиридин-7-ильная группа, 1,2,3,4-тетрагидро-2-изохинолинильная группа, 1Н-2,3,4,5,6,7-гексагидропиразоло[4,3-*c*]пиридин-5-ильная группа, 4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-*c*]пиридин-6-ильная группа, 5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-*d*]пиримидин-6-ильная группа, 4,5,6,7-тетрагидро-3Н-имидазо[4,5-*c*]пиридин-3-ильная группа и т.д.

Азотсодержащая гетероциклическая группа "замещенной или незамещенной азотсодержащей гетероциклической группы" для  $R^3$  представляет собой 5- или 6-членную азотсодержащую гетеромоноциклическую группу или от 8- до 10-членную азотсодержащую гетеробициклическую группу, например 5- или 6-членную неароматическую азотсодержащую гетеромоноциклическую группу, такую как морфолинильная группа, пиперазинильная группа, пиперидильная группа, тиadiaзолильная группа, дигидропиримидинильная группа, дигидропиразолильная группа, 5- или 6-членную ароматическую азотсодержащую гетеромоноциклическую группу, такую как пиримидинильная группа, пиридазинильная группа, пиридилльная группа, пиазолильная группа, имидазолильная группа, оксазолильная группа, тиазолильная группа, пиазинильная группа, и от 8- до 10-членную азотсодержащую гетеробициклическую группу, такую как бензотиазолильная группа, хинолильная группа, дигидробензоксазолильная группа и т.д.

Заместитель "замещенной или незамещенной азотсодержащей гетероциклической группы" для кольца А и R представляет собой, например, (1) низшую алкильную группу, (2) гидроксизамещенную низшую алкильную группу, (3) формильную группу, (4) оксогруппу, (5) аминогруппу, (6) ди-(низший алкил)аминогруппу, (7) гидроксигруппу, (8) низшую алкоксигруппу, (9) низшую алкоксикарбонильную группу, (10) низшую алкоксизамещенную низшую алканоильную группу, (11) низшую алканоильную группу, (12) цианозамещенную низшую алкильную группу и (13) пиримидинильную группу, замещенные (i) бензиламиногруппой, замещенной атомом галогена и низшей алкоксигруппой, и (ii) циклоалкилкарбамоильной группой, замещенной гидроксигруппой и т.д.

Арильная группа "замещенной или незамещенной арильной группы" для  $R^2$  представляет собой, например, от 5- до 10-членную моноциклическую или бициклическую ароматическую углеводородную группу, такую как фенильная группа, нафтильная группа и т.д.

Заместитель "замещенной или незамещенной арильной группы" для  $R^2$  представляет собой, например, низшую алкоксигруппу, атом галогена, цианогруппу, нитрогруппу, гидроксигруппу, низшую алкильную группу и т.д.

Заместитель "замещенной или незамещенной низшей алкильной группы" для  $R^1$  и заместитель "замещенной или незамещенной циклоалкильной группы" для  $R^4$  представляет собой, например, низшую алкоксигруппу, гидроксигруппу, морфолинильную группу, низшую алкилсульфонильную группу, ди-(низший алкил)аминогруппу, пиримидинилзамещенную низшую алкиламиногруппу, пиридилную группу, пиридиламиногруппу, низшую алкилзамещенную пиперазинильную группу, пиримидинилоксигруппу и т.д.

В соответствии с настоящим изобретением "низшая алкильная группа" обозначает линейную или разветвленную алкильную группу, имеющую от 1 до 6 атомов углерода, такую как метил, этил, пропил изопропил, бутил изобутил, трет-бутил и т.д. "Низшая алкоксигруппа" обозначает линейную или разветвленную алкоксигруппу, имеющую от 1 до 6 атомов углерода, такую как метокси, этокси, пропокси изопропилокси, бутилокси изобутилокси, трет-бутилокси и т.д.

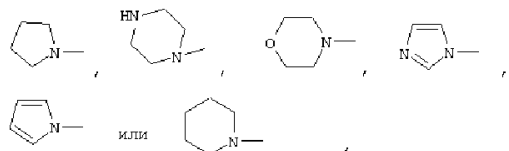
"Циклоалкильная группа" обозначает циклоалкил, имеющий от 3 до 8 атомов углерода, такой как циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и т.д. "Низшая алкиленовая группа" обозначает линейную или разветвленную алкиленовую группу, имеющую от 1 до 6 атомов углерода, такую как метилен, этилен, триметилен и т.д. "Атом галогена" обозначает атом фтора, атом хлора, атом брома или атом йода.

Среди соединений (I) настоящего изобретения предпочтительными являются соединения формулы (I), в которых азотсодержащая гетероциклическая группа "замещенной или незамещенной азотсодержащей гетероциклической группы" для кольца А представляет собой 5- или 6-членную азотсодержащую гетеромоноциклическую группу или от 8- до 10-членную азотсодержащую гетеробициклическую группу и заместитель указанной "замещенной или незамещенной азотсодержащей гетероциклической группы" выбирают из группы, состоящей из (1) низшей алкильной группы, (2) гидроксизамещенной низшей алкильной группы, (3) формильной группы, (4) оксогруппы, (5) аминогруппы, (6) гидроксигруппы, (7) низшей алкоксикарбонильной группы и (8) пиримидинильной группы, замещенной (i) бензиламиногруппой, замещенной атомом галогена и низшей алкоксигруппой, и (ii) циклоалкилкарбамоильной группой, замещенной гидроксигруппой,

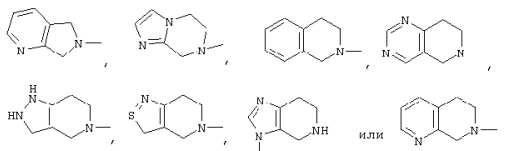
$R^1$  представляет собой низшую алкильную группу, которая может быть необязательно замещена группой, выбранной из группы, состоящей из низшей алкоксигруппы, гидроксигруппы, морфолинильной группы, низшей алкилсульфонильной группы, ди-(низший алкил)фосфиногруппы, ди-(низший алкил)аминогруппы, пиримидинилзамещенной низшей алкиламиногруппы, пиридилной группы,

пиридиламиногруппы и низшей алкилзамещенной пиперазинильной группы, группу формулы:  $-NH-Q-R^3$  или группу формулы:  $-NH-R^4$ , азотсодержащая гетероциклическая группа "замещенной или незамещенной азотсодержащей гетероциклической группы" для  $R^3$  представляет собой 5- или 6-членную азотсодержащую гетеромоноциклическую группу или от 8- до 10-членную азотсодержащую гетеробикациклическую группу и заместитель указанной "замещенной или незамещенной азотсодержащей гетероциклической группы" выбирают из группы, состоящей из низшей алкильной группы, гидроксизамещенной низшей алкильной группы, оксогруппы, аминогруппы, ди-(низший алкил)аминогруппы, низшей алканоильной группы и цианозамещенной низшей алкильной группы,  $R^4$  представляет собой циклоалкильную группу, замещенную группой, выбранной из группы, состоящей из гидроксигруппы, низшей алкоксигруппы и пиримидинилоксигруппы,  $R^2$  представляет собой фенильную группу, замещенную группой, выбранной из группы, состоящей из низшей алкоксигруппы, атома галогена, цианогруппы, нитрогруппы, гидроксигруппы и низшей алкильной группы.

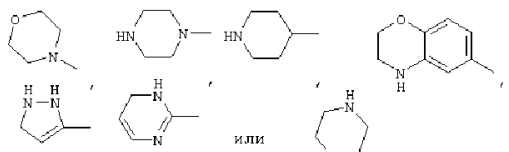
В частности, предпочтительными соединениями настоящего изобретения являются соединения формулы (I), в которых азотсодержащая гетероциклическая группа "замещенной или незамещенной азотсодержащей гетероциклической группы" для кольца А представляет собой 5- или 6-членную азотсодержащую гетеромоноциклическую группу формулы:



или азотсодержащую гетеробикациклическую группу следующей формулы, где указанная выше 5- или 6-членная азотсодержащая гетеромоноциклическая группа и 5- или 6-членная циклическая группа являются конденсированными:

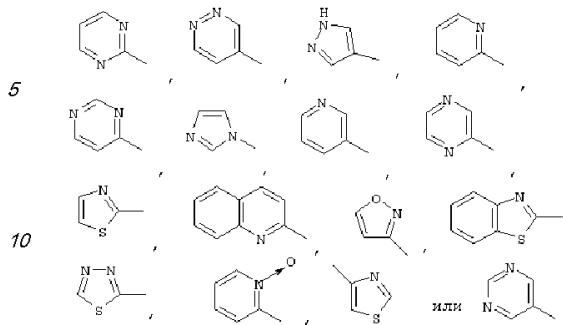


и азотсодержащая гетероциклическая группа "замещенной или незамещенной азотсодержащей гетероциклической группы" для  $R^3$  представляет собой неароматическую азотсодержащую гетеромоноциклическую группу формулы:



или ароматическую азотсодержащую

гетероциклическую группу формулы:

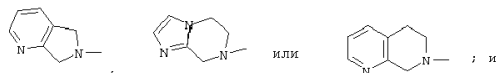


Среди соединений (I) настоящего изобретения другими предпочтительными соединениями являются соединения формулы (I), где азотсодержащая гетероциклическая группа "замещенной или незамещенной азотсодержащей гетероциклической группы" для кольца А представляет собой 5- или 6-членную азотсодержащую гетеромоноциклическую группу или от 8- до 10-членную азотсодержащую гетеробикациклическую группу и заместитель указанной "замещенной или незамещенной азотсодержащей гетероциклической группы" выбирают из группы, состоящей из низшей алкильной группы, гидроксизамещенной низшей алкильной группы, формильной группы и оксогруппы,  $R^1$  представляет собой низшую алкильную группу, которая может быть необязательно замещена группой, выбранной из группы, состоящей из низшей алкоксигруппы и морфолинильной группы, группу формулы:  $-NH-Q-R^3$  или группу формулы:  $-NH-R^4$ , "замещенная или незамещенная азотсодержащая гетероциклическая группа" для  $R^3$  представляет собой 5- или 6-членную азотсодержащую гетеромоноциклическую группу, которая может быть необязательно замещена низшей алкильной группой,  $R^4$  представляет собой циклоалкильную группу, замещенную группой, выбранной из группы, состоящей из гидроксигруппы и низшей алкоксигруппы,  $R^2$  представляет собой фенильную группу, замещенную группой, выбранной из группы, состоящей из низшей алкоксигруппы, атома галогена и цианогруппы.

В особенности, предпочтительными соединениями настоящего изобретения являются соединения формулы (I), где азотсодержащая гетероциклическая группа "замещенной или незамещенной азотсодержащей гетероциклической группы" для кольца А представляет собой 5- или 6-членную неароматическую азотсодержащую гетеромоноциклическую группу формулы:



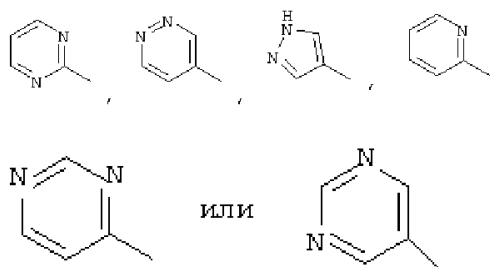
или азотсодержащую гетеробикациклическую группу следующей формулы, где указанная выше 5- или 6-членная неароматическая азотсодержащая гетеромоноциклическая группа и 5- или 6-членная ароматическая азотсодержащая гетеромоноциклическая группа являются конденсированными:



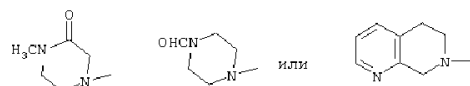
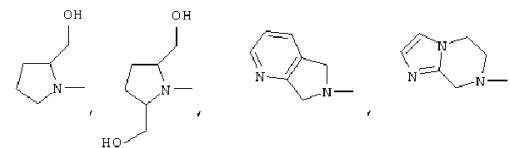
азотсодержащая гетероциклическая группа "замещенной или незамещенной азотсодержащей гетероциклической группы" для  $R^3$  представляет собой неароматическую азотсодержащую гетеромоноциклическую группу формулы:



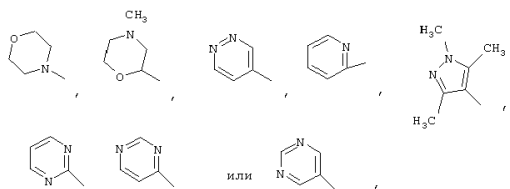
или ароматическую азотсодержащую гетеромоноциклическую группу формулы:



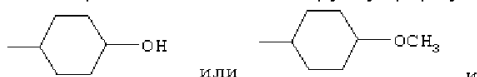
В особенности, предпочтительными соединениями настоящего изобретения являются соединения формулы (I), где кольцо А представляет собой группу формулы:



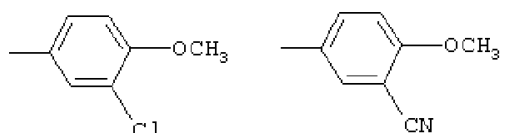
$R^1$  представляет собой низшую алкильную группу, низшую алкоксизамещенную низшую алкильную группу, морфолинилзамещенную низшую алкильную группу, группу формулы:  $-NH-Q-R^3$  или группу формулы:  $-NH-R^4$ ,  $R^3$  представляет собой группу формулы:



$R^4$  представляет собой группу формулы:



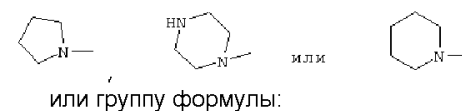
$R^2$  представляет собой группу формулы:



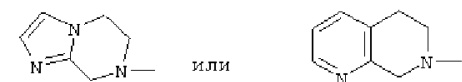
Среди соединений (I) настоящего

изобретения более предпочтительными соединениями являются соединения формулы (I), в которых азотсодержащая гетероциклическая группа "замещенной или незамещенной азотсодержащей гетероциклической группы" для кольца А представляет собой 5- или 6-членную азотсодержащую гетеромоноциклическую группу или от 8- до 10-членную азотсодержащую гетеробикалическую группу и заместитель указанной "замещенной или незамещенной азотсодержащей гетероциклической группы" представляет собой группу, выбираемую из группы, состоящей из низшей алкильной группы, гидроксизамещенной низшей алкильной группы, формильной группы и оксогруппы,  $R^1$  представляет собой низшую алкоксизамещенную низшую алкильную группу, группу формулы:  $-NH-Q-R^3$  или группу формулы:  $-NH-R^4$ , "замещенная или незамещенная азотсодержащая гетероциклическая группа" для  $R^3$  представляет собой 5- или 6-членную азотсодержащую гетеромоноциклическую группу, которая может быть необязательно замещена низшей алкильной группой,  $R^4$  представляет собой гидроксизамещенную циклоалкильную группу и  $R^2$  представляет собой фенильную группу, замещенную группой, выбранной из группы, состоящей из низшей алкоксигруппы и атома галогена.

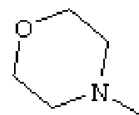
В особенности, более предпочтительными соединениями настоящего изобретения являются соединения формулы (I), в которых азотсодержащая гетероциклическая группа "замещенной или незамещенной азотсодержащей гетероциклической группы" для кольца А представляет собой 5- или 6-членную неароматическую азотсодержащую гетеромоноциклическую группу формулы:



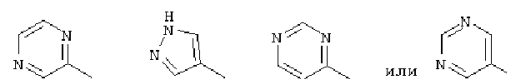
или группу формулы:



азотсодержащая гетероциклическая группа "замещенной или незамещенной азотсодержащей гетероциклической группы" для  $R^3$  представляет собой неароматическую азотсодержащую гетеромоноциклическую группу формулы:

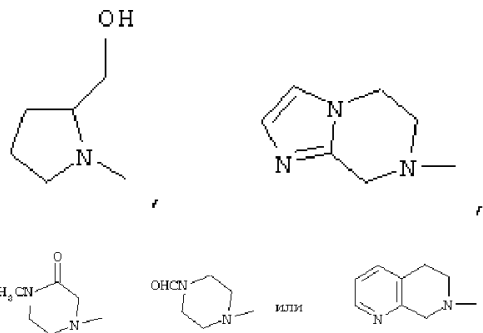


или ароматическую азотсодержащую гетеромоноциклическую группу формулы:

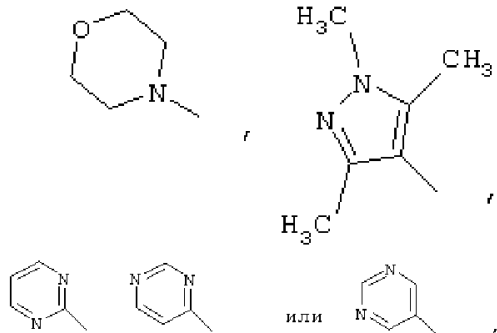


В особенности, более предпочтительными соединениями настоящего изобретения являются соединения формулы (I), где кольцо А представляет собой группу формулы:

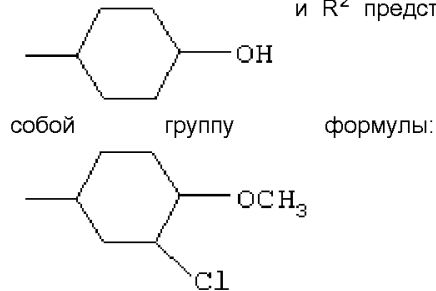




R<sup>1</sup> представляет собой низшую алкоксизамещенную низшую алкильную группу, группу формулы: -NH-Q-R<sup>3</sup> или группу формулы: -NH-R<sup>4</sup>, R<sup>3</sup> представляет собой группу формулы:



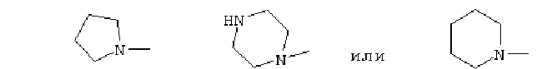
R<sup>4</sup> представляет собой группу формулы: и R<sup>2</sup> представляет собой группу формулы:



Среди соединений (I) настоящего изобретения следующими предпочтительными соединениями являются соединения формулы (I), где азотсодержащая гетероциклическая группа "замещенной или незамещенной азотсодержащей гетероциклической группы" для кольца А представляет собой 5- или 6-членную азотсодержащую гетеромоноциклическую группу или от 8- до 10-членную азотсодержащую гетеробикалическую группу и заместитель указанной "замещенной или незамещенной азотсодержащей гетероциклической группы" представляет собой гидроксизамещенную низшую алкильную группу, R<sup>1</sup> представляет собой группу формулы: -NH-Q-R<sup>3</sup>, "замещенная или незамещенная азотсодержащая гетероциклическая группа" для R<sup>3</sup> представляет собой 5- или 6-членную азотсодержащую гетеромоноциклическую группу, которая может быть необязательно замещена низшей алкильной группой и R<sup>2</sup> представляет собой фенильную группу, замещенную группой, выбранной из группы, состоящей из низшей алкоксигруппы и атома галогена.

В особенности, более предпочтительными соединениями настоящего изобретения являются соединения формулы (I), в которых

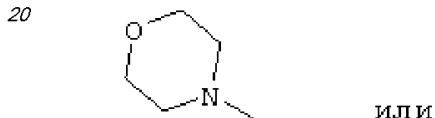
азотсодержащая гетероциклическая группа "замещенной или незамещенной азотсодержащей гетероциклической группы" для кольца А представляет собой 5- или 6-членную неароматическую азотсодержащую гетеромоноциклическую группу формулы:



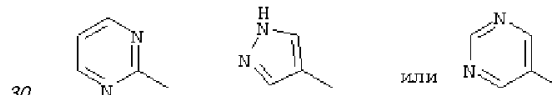
или группу формулы:



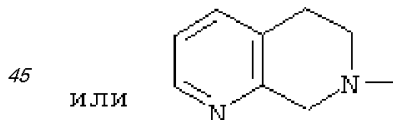
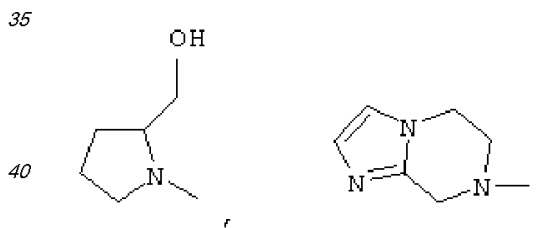
азотсодержащая гетероциклическая группа "замещенной или незамещенной азотсодержащей гетероциклической группы" для R<sup>3</sup> представляет собой неароматическую азотсодержащую гетеромоноциклическую группу формулы:



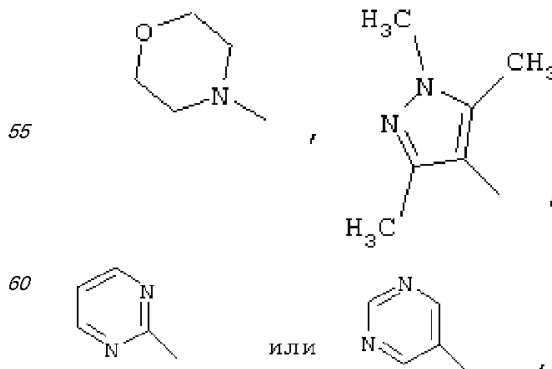
или ароматическую азотсодержащую гетеромоноциклическую группу формулы:



В особенности, предпочтительными соединениями настоящего изобретения являются соединения формулы (I), где кольцо А представляет собой группу формулы:



R<sup>1</sup> представляет собой группу формулы: -NH-Q-R<sup>3</sup>, R<sup>3</sup> представляет собой группу формулы:



и R<sup>2</sup> представляет собой группу формулы:



соединения, выбираемыми из следующей группы или их фармацевтически приемлемой соли.

(S)-2-(2-Гидроксиметил-1-пирролидинил)-4-(3-хлор-4-метоксибензиламино)-5-[N-(2-пиримидинилметил)карбамоил]пиримидин;

(S)-2-(2-гидроксиметил-1-пирролидинил)-4-(3-хлор-4-метоксибензиламино)-5-[N-(2-морфолиноэтил)карбамоил]пиримидин;

2-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиразин-7-ил)-4-(3-хлор-4-метоксибензиламино)-5-[N-(2-пиримидинилметил)карбамоил]пиримидин;

2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,7-нафтиридин-7-ил)-4-(3-хлор-4-метоксибензиламино)-5-[N-(2-морфолиноэтил)карбамоил]пиримидин;

(S)-2-(2-гидроксиметил-1-пирролидинил)-4-(3-хлор-4-метоксибензиламино)-5-[N-(5-пиримидинилметил)карбамоил]пиримидин;

(S)-2-[N-(2-пиримидинилметил)карбамоил]-3-(3-хлор-4-метоксибензиламино)-5-(2-гидрокси-метил-1-пирролидинил)пиразин;

(S)-2-[N-(2-морфолиноэтил)карбамоил]-3-(3-хлор-4-метоксибензиламино)-5-(2-гидрокси-метил-1-пирролидинил)пиразин;

(S)-2-(2-гидроксиметил-1-пирролидинил)-4-(3-хлор-4-метоксибензиламино)-5-[N-(1,3,5-триметил-4-пиразолил)карбамоил]пиримидин или их фармацевтически приемлемая соль.

Среди соединений (I) настоящего изобретения особенно фармацевтически предпочтительными соединениями являются соединения, выбираемые из следующей группы или их фармацевтически приемлемой соли.

(S)-2-(2-гидроксиметил-1-пирролидинил)-4-(3-хлор-4-метоксибензиламино)-5-[N-(2-пиримидинилметил)карбамоил]пиримидин или его фармацевтически приемлемая соль, 2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,7-нафтиридин-7-ил)-4-(3-хлор-4-метоксибензиламино)-5-[N-(2-морфолиноэтил)карбамоил]пиримидин или его фармацевтически приемлемая соль; далее (S)-2-(2-гидроксиметил-1-пирролидинил)-4-(3-хлор-4-метоксибензиламино)-5-[N-(1,3,5-триметил-4-пиразолил)карбамоил]пиримидин или его фармацевтически приемлемая соль.

Если соединение (I) в соответствии с настоящим изобретением или его фармацевтически приемлемая соль имеет асимметричный атом углерода при кольце A, R<sup>1</sup> и/или R<sup>2</sup>, оно может существовать в форме его оптически активного изомера по отношению к его указанному асимметричному атому углерода и настоящее изобретение также включает их оптические изомеры и их смеси.

Соединение (I) в соответствии с настоящим изобретением или его фармацевтически приемлемая соль проявляет отличную селективную PDE V ингибиторную активность, но по существу вызывает несколько побочных эффектов, таких как нарушение восприятия цвета, и, следовательно, оно может использоваться для профилактики или лечения нарушения эрекции.

Соединение (I) в соответствии с настоящим изобретением может использоваться для лечения или в свободном виде, или в виде его фармацевтически приемлемой соли. Фармацевтически приемлемая соль соединения (I) включает его соль с неорганической кислотой, такую как гидрохлорид, сульфат, нитрат или гидробромид, или его соль с органической

кислотой, такую как ацетат, фумарат, оксалат, цитрат, метансульфонат, бензолсульфонат, тозилат или малеат.

Соединение (I) в соответствии с настоящим изобретением или его соль включает как его внутримолекулярную или аддитивную соль, так и их сольваты или гидраты.

Соединение (I) в соответствии с настоящим изобретением или его фармацевтически приемлемую соль вводят или орально, или парентерально, при этом они могут быть введены в обычные фармацевтические препараты, такие как таблетки, гранулы, тонкие гранулы, пилюли, капсулы, порошки, инъекции, ингаляции, трансбуккальные препараты, подъязычные таблетки, сиропы, сухие сиропы, желе, суппозитории, мази, элексиры, линименты, примочки, напитки, капли для носа, препараты для подкожного введения и таблетки, быстро измельчающиеся в полости рта, и так далее. Указанные фармацевтические препараты могут быть приготовлены путем их формования с фармацевтически приемлемыми аддитивами, такими как эксципиент, связующее, увлажняющий агент, дезинтегратор, уплотняющий агент и так далее, обычным методом.

Дозу соединения (I) в соответствии с настоящим изобретением или его фармацевтически приемлемой соли варьируют в зависимости от способа введения, возраста, веса и состояния пациента. Например, если вводят препарат путем инъекции, то доза обычно находится в интервале около 0.001-100 мг/кг/день, предпочтительно в интервале около 0.1-10 мг/кг/день. Если препарат вводят орально, то обычно в интервале около 0.1-200 мг/кг/день, предпочтительно в интервале около 0.1-80 мг/кг/день.

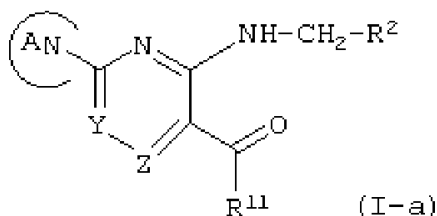
Кроме того, поскольку соединение (I) по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемая соль обладают отличной селективной PDE V ингибирующей активностью, они также могут быть полезны при профилактике или лечении заболеваний, вызванных функциональными расстройствами сGMP-связи, такими как легочная гипертензия, диабетический гастропарез, гипертензия, стенокардия, инфаркт миокарда, хроническая или острая сердечная недостаточность, женская сексуальная дисфункция, простатическая гиперплазия, астма, диарея, запор и ахалазия в дополнение к упомянутой выше эректильной дисфункции.

Предпочтительные пути осуществления изобретения.

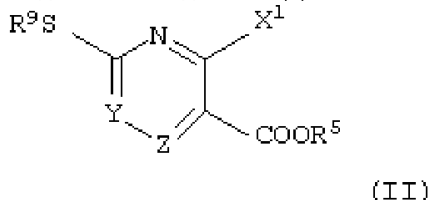
Соединения (I) в соответствии с настоящим изобретением могут быть получены в соответствии со следующими способами от A до F.

Способ A

Среди соединений (I) в соответствии с настоящим изобретением соединение формулы (I), в котором R<sup>1</sup> представляет собой группу формулы: -NH-Q-R<sup>3</sup> или -NH-R<sup>4</sup>, то есть соединение формулы (I-a):



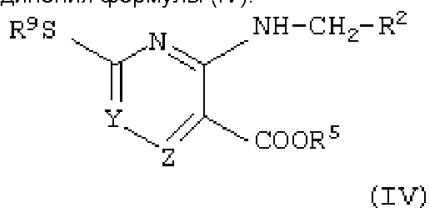
(где  $\text{R}^{11}$  представляет собой группу формулы:  $-\text{NH}-\text{Q}-\text{R}^3$  или  $-\text{NH}-\text{R}^4$  и другие радикалы имеют значения, как определено выше) может быть получено путем взаимодействия соединения (II):



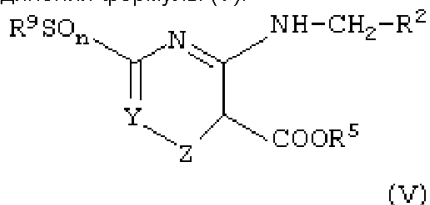
где  $\text{X}^1$  представляет собой атом галогена,  $\text{R}^5$  представляет собой группу, защищающую карбоксильную группу,  $\text{R}^9$  представляет собой замещенную или незамещенную низшую алкильную группу или замещенную или незамещенную арильную группу, а другие радикалы определены выше, с соединением формулы (III):



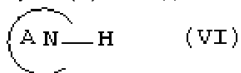
где значения радикалов определены выше, окислением полученного в результате соединения формулы (IV):



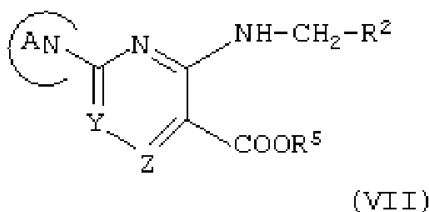
где радикалы имеют значения, определенные выше, до получения сульфонильного (или сулфинильного) соединения формулы (V):



где  $n$  имеет значение 1 или 2, а другие радикалы имеют значения, определенные выше, взаимодействием соединения формулы (V) с соединением формулы (VI):

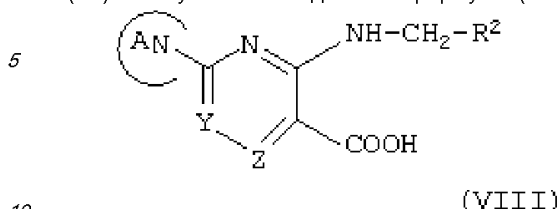


где радикалы имеют значения такие, как определено выше, или с его солью, что приводит к получению соединения формулы (VII):

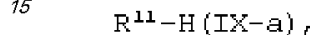


где радикалы имеют значения такие, как

определено выше, удалением защитной группы  $\text{R}^5$  карбоксильной группы соединения (VII) с получением соединения формулы (VIII):

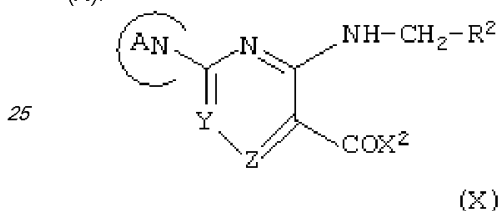


где радикалы имеют значения такие, как определено выше, с последующим взаимодействием соединения (VIII) с соединением формулы (IX-a):

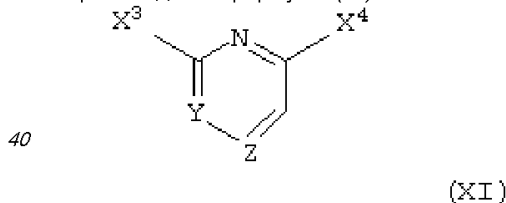


где радикалы имеют значения такие, как определено выше.

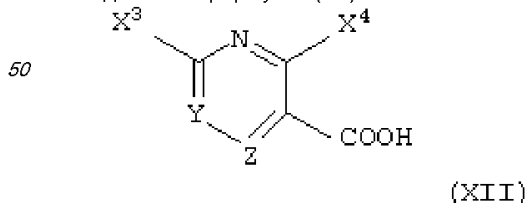
Соединение (I-a) может быть также получено путем галогенирования соединения (VIII) с образованием соединения формулы (X):



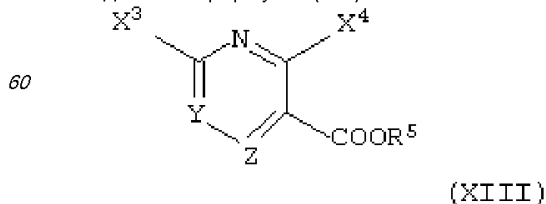
где  $\text{X}^2$  представляет собой атом галогена, а другие радикалы имеют значения такие, как определено выше, с последующим взаимодействием соединения (X) с соединением (IX-a). Кроме того, указанное выше соединение (VII) может быть также получено путем обработки дигалоидного производного формулы (XI):



где  $\text{X}^3$  и  $\text{X}^4$  представляют собой атом галогена, а другие радикалы имеют значения такие, как определено выше, с двуокисью углерода, введением защиты карбоксильной группы в полученном в результате соединении формулы (XII):

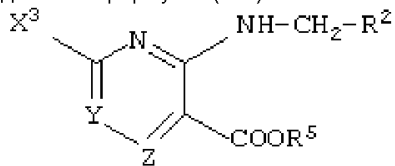


где радикалы имеют значения такие, как определено выше, с образованием соединения формулы (XIII):



где радикалы имеют значения такие, как определено выше,

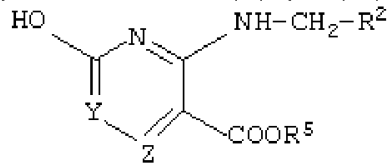
взаимодействием соединения (XIII) с соединением (III), при этом получают соединение формулы (XIV):



(XIV)

где радикалы имеют значения такие, как определено выше,

с последующим взаимодействием соединения (XIV) с соединением (VI). Кроме того, приведенное выше соединение (XIV) может быть также получено путем гидролиза соединения (V) с последующим галогенированием образующегося в результате соединения формулы (XV):

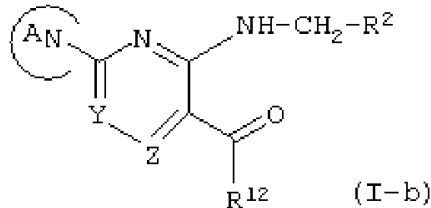


(XV)

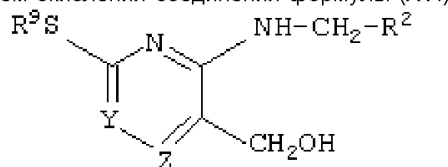
где радикалы имеют значения такие, как определено выше.

Способ В

Среди соединений (I) в соответствии с настоящим изобретением соединение формулы (I), где R<sup>1</sup> представляет собой замещенную или незамещенную низшую алкильную группу, то есть соединение формулы (I-b):

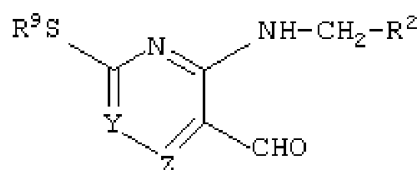


(где R<sup>12</sup> представляет собой замещенную или незамещенную низшую алкильную группу, а другие радикалы имеют значения такие, как определено выше) может быть получено путем окисления соединения формулы (XVI):



(XVI)

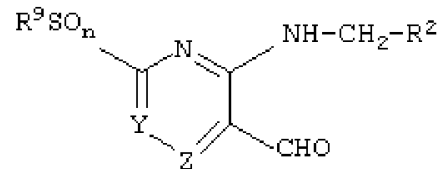
где радикалы имеют значения такие, как определено выше, которое получают восстановлением соединения (IV), с образованием соединения формулы (XVII)



(XVII)

где радикалы имеют значения такие, как определено выше, затем, окисляя соединение (XVII),

получают соединение формулы (XVIII):



(XVIII)

где радикалы имеют значения такие, как определено выше,

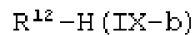
в результате взаимодействия соединения (XVIII) с соединением (VI) получают соединение формулы (XIX):



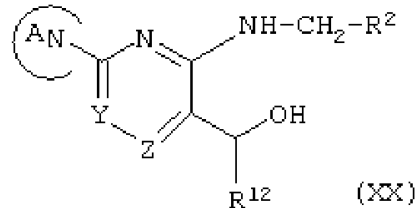
(XIX)

где радикалы имеют значения такие, как определено выше,

при взаимодействии соединения (XIX) с металлической солью соединения формулы (IX-b):



где R<sup>12</sup> такой, как определено выше, получают соединение формулы (XX):

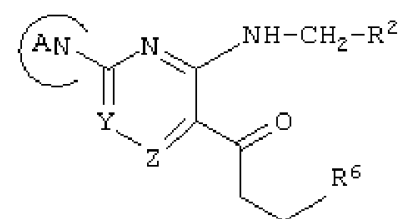


где радикалы имеют значения такие, как определено выше,

с последующим окислением соединения (XX).

Кроме того, среди соединений (I) по настоящему изобретению соединение формулы (I), где группа R<sup>1</sup> представляет собой низшую алкоксизамещенную этильную группу, морфолинозамещенную этильную группу, 4-низшую

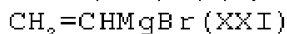
алкилпиперазинилзамещенную этильную группу, 3-пиридиламинозамещенную этильную группу, 2-пиридил-низшую алкиламинозамещенную этильную группу, ди-низшую алкиламиноэтильную группу или гидроксиэтильную группу, то есть соединение формулы (I-c):



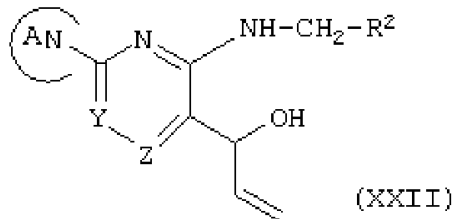
(I-c)

где R<sup>6</sup> представляет собой низшую алкоксигруппу, морфолиногруппу, 4-низшую алкилпиперазинильную группу, 3-пиридиламиногруппу, 2-пиримидил-низшую алкиламиногруппу, ди-низшую

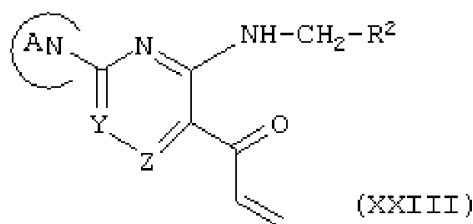
алкиламиногруппу или гидроксигруппу, а другие радикалы имеют значения такие, как определено выше, могут быть получены путем взаимодействия соединения (XIX) с реагентом Гриньяра формулы:



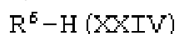
с получением соединения формулы (XXII):



где радикалы имеют значения такие, как определено выше, которое при окислении дает соединение формулы (XXIII):

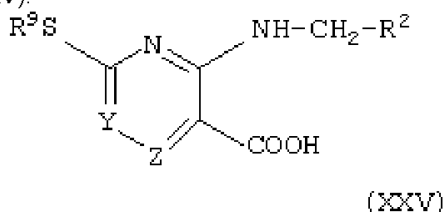


где радикалы имеют значения такие, как определено выше, с последующим взаимодействием соединения (XXIII) с соединением формулы (XXIV):

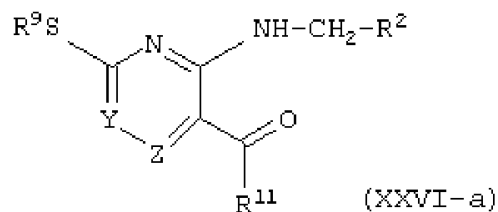


где значение  $\text{R}^6$  определено выше. Способ С

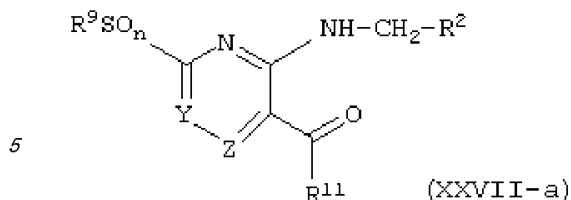
Соединение (I-a) может быть получено путем взаимодействия соединения формулы (XXV):



где радикалы имеют значения такие, как определено выше, которое в свою очередь получают путем удаления защитной группы R с карбоксильной группы соединения (IV), с соединением (IX-a) с образованием соединения формулы (XXVI-a):



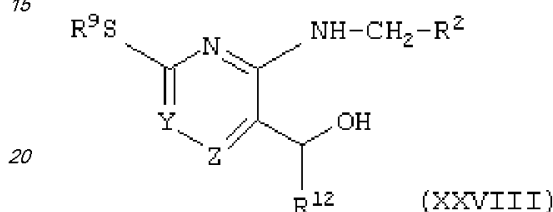
где радикалы имеют значения такие, как определено выше, окислением соединения (XXVI-a), что приводит к соединению формулы (XXVII-a):



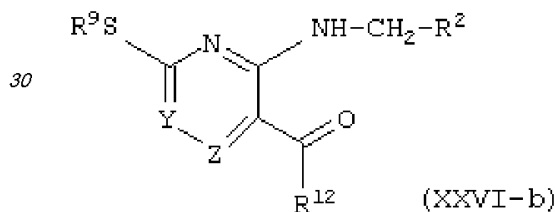
где радикалы имеют значения такие, как определено выше, с последующим взаимодействием соединения (XXVII-a) с соединением (VI).

Способ D

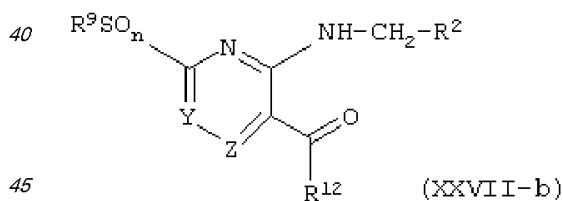
Соединение (I-b) может быть получено путем окисления соединения формулы (XXVIII):



где радикалы имеют значения такие, как определено выше, которое в свою очередь получают путем взаимодействия соединения (XVII) с металлической солью соединения (IX-b), что дает соединение формулы (XXVI-b):



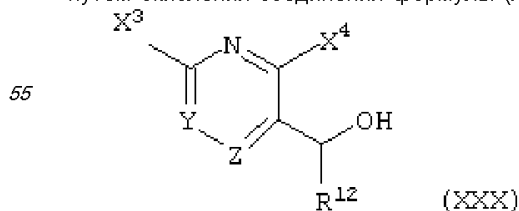
где радикалы имеют значения такие, как определено выше, затем окислением соединения (XXVI-b) с получением соединения формулы (XXVII-b):



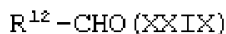
где радикалы имеют значения такие, как определено выше, с последующим взаимодействием соединения (XXVII-b) с соединением (VI).

Способ E

Соединение (I-b) может быть получено путем окисления соединения формулы (XXX):

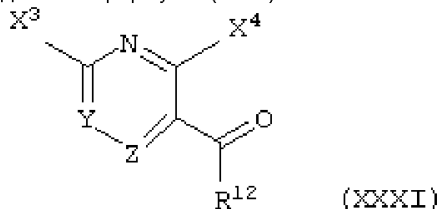


где радикалы имеют значения такие, как определено выше, которое в свою очередь получают путем взаимодействия дигалоидного производного (XI) с соединением формулы (XXIX):

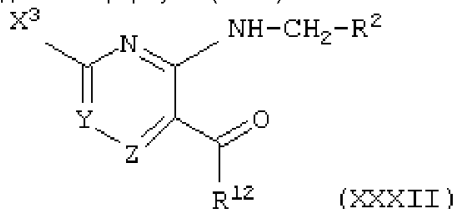


где  $\text{R}^{12}$  определено выше, с образованием

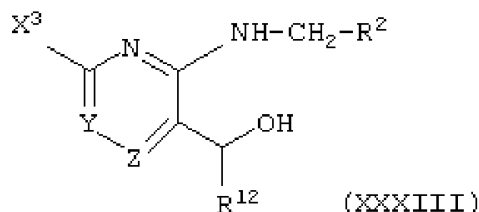
соединения формулы (XXXI):



где радикалы имеют значения такие, как определено выше, взаимодействия соединения (XXXI) с соединением (III), что приводит к получению соединения формулы (XXXII):



где радикалы имеют значения такие, как определено выше, с последующим взаимодействием соединения (XXXII) с соединением (VI). Упомянутое выше соединение (XXXII) может быть также получено путем взаимодействия соединения (XXX) с соединением (III) с образованием соединения формулы (XXXIII):



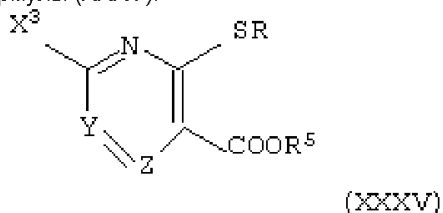
где радикалы имеют значения, определенные выше, с последующим окислением соединения (XXXIII).

Процесс F

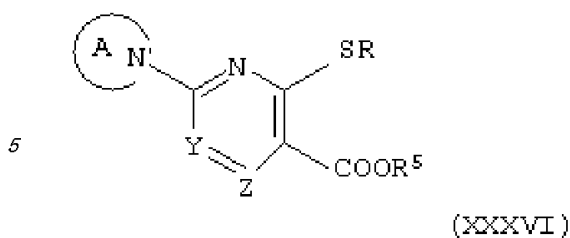
Соединение (I-a) может быть получено путем взаимодействия соединения (XIII) с соединением формулы (XXXIV):

RSH (XXXIV),

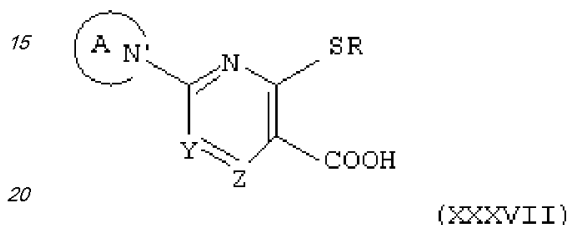
где R представляет собой замещенную или незамещенную низшую алкильную группу или замещенную или незамещенную арильную группу, с получением соединения формулы (XXXV):



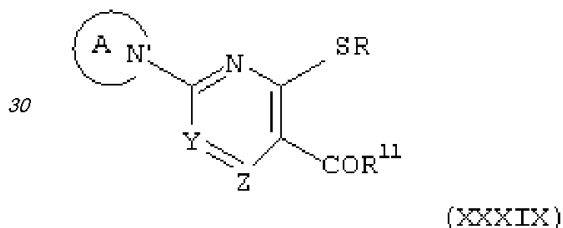
где радикалы имеют значения такие, как определено выше, взаимодействия соединения (XXXV) с соединением (VI) или его солью с получением соединения формулы (XXXVI):



где радикалы имеют значения, которые определены выше, удалением защитной группы R<sup>5</sup> с карбоксильной группы соединения (XXXVI), с получением соединения формулы (XXXVII):



где радикалы имеют значения такие, как определено выше, взаимодействием соединения (XXXVII) с соединением (IX-a), что дает соединение формулы (XXXIX):



где радикалы имеют значения, которые определены выше, окисление соединения (XXXIX) с получением сульфонильного или сульфинильного соединения, с последующим взаимодействием полученного в результате продукта с соединением (III).

Указанные выше способы от A до F могут быть выполнены следующим образом.

Способ A

Взаимодействие соединения (II) с соединением (III) осуществляют в присутствии или отсутствии акцептора кислоты в растворителе. Акцептор кислоты включает, например, органическое основание, такое как N,N-диизопропилэтиламин, N-метилморфолин, триэтиламин, пиридин и так далее, и неорганическое основание, такое как гидрид натрия, карбонат натрия, карбонат калия, гидрокарбонат натрия и так далее. Растворитель может быть любым растворителем, который не нарушает режим реакции, например диметилсульфоксид, тетрагидрофуран, толуол, этилацетат, хлороформ, диметоксизтан, ксилол, N,N-диметилформамид и так далее. Процесс выполняют при температуре от -10 °C до комнатной, предпочтительно при температуре от 0 °C до комнатной.

Реакцию окисления соединения (IV) для получения сульфонил (или сульфинил) соединения (V) осуществляют в присутствии окисляющего агента и растворителя. Окисляющий агент включает, например, перкислоты, такие как м-хлорпербензойная кислота, перуксусная кислота и так далее, и

неорганический окисляющий агент, такой как диоксид марганца, периодат натрия, пероксид водорода, diaзотный тетроксид, галоген, гидропероксид, иодбензолацетат, трет-бутил гипохлорит, хлорид сульфурила, пероксимоносульфат калия и так далее. Растворитель может быть любым растворителем, который не мешает режиму реакции, например хлороформ, хлористый метилен, дихлорэтан, уксусная кислота и так далее. Реакцию выполняют при температуре от -78°C до 50°C, предпочтительно при температуре от -10°C до 10°C.

Взаимодействие соединения (V) с соединением (VI) или его солью может быть выполнено в присутствии или в отсутствии акцептора кислоты в растворителе. Акцептор кислоты включает, например, органическое основание, такое как N,N-диизопропилэтиламин, N-метилморфолин, триэтиламин, пиридин и так далее, и неорганическое основание, такое как гидрид натрия, карбонат натрия, карбонат калия, гидрокарбонат натрия и так далее. Соль соединения (VI) представляет собой предпочтительно соль щелочного металла, такую как натриевая соль, калиевая соль и так далее. Растворитель может быть любым растворителем, который не нарушает режим реакции, например N,N-диметилформамид, тетрагидрофуран, диметоксиэтан, диметилсульфоксид и так далее. Реакцию выполняют при температуре от 0°C до 150°C, предпочтительно при температуре от комнатной температуры до 60°C.

Реакцию по удалению защитной группы R<sup>5</sup> с карбоксильной группы соединения (VII) для получения соединения (VIII) может быть выполнена стандартным методом, таким как гидролиз, каталитическое восстановление и так далее, который выбирают в соответствии с типом удаляемой защитной группы для карбоксильной группы. Если группу, защищающую карбоксильную группу, удаляют гидролизом, гидролиз осуществляют, например, в присутствии основания в растворителе. Основанием является предпочтительно, например, гидроксид щелочного металла, такой как гидроксид натрия, гидроксид калия, гидроксид лития и так далее, или карбонат щелочного металла, такой как карбонат натрия, карбонат калия и так далее. Растворителем может быть вода или смесь воды и метанола, этанол, тетрагидрофуран, диоксан, N,N-диметилформамид, диметилсульфоксид и так далее. Процесс выполняют при температуре от 0 до 80°C, предпочтительно при температуре от 5°C до 60°C. Защитная группа для карбоксильной группы, представленная как R<sup>5</sup>, может быть любой стандартной группой, защищающей карбоксильную группу, такой как низшая алкильная группа, бензильная группа и так далее.

Реакция соединения (VIII) с соединением (IX-a) может быть осуществлена в присутствии или отсутствии конденсирующего агента, основания или активирующего агента в подходящем растворителе. Конденсирующий агент представляет собой, например, дициклогексилкарбодимид, 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодимид, дифенилфосфорилиазид,

диэтилцианофосфонат и так далее, который обычно используют в пептидном синтезе. Основание включает, например, органическое основание, такое как триэтиламин, N-метилморфолин и так далее, и активирующий агент, представляющий собой, например 1-гидроксибензотриазол и так далее. Растворитель может быть любым растворителем, который не препятствует режиму реакции, например, хлористый метилен, тетрагидрофуран, N,N-диметилформамид, ацетонитрил, N,N-диметилацетамид, этилацетат и так далее. Процесс выполняют при температуре от -30°C до 50°C, предпочтительно при температуре от -10°C до 10°C.

Альтернативный процесс превращения соединения (VIII) в соединение (X), которое затем взаимодействует с соединением (IX-a), может быть осуществлен вначале путем взаимодействия соединения (VIII) с галогенирующим агентом в присутствии или отсутствии активирующего агента стандартным методом, а затем взаимодействием полученного соединения (X) с соединением (IX-a). Взаимодействие соединения (VIII) с галогенирующим агентом осуществляют в растворителе. В качестве галогенирующего агента используют предпочтительно тионилхлорид, оксалилхлорид, пентахлоридфосфора и так далее. В качестве активирующего агента предпочтительно используют амидное соединение, такое как N,N-диметилформамид и так далее. Растворитель может быть любым растворителем, который не нарушает режим реакции, например хлористый метилен, хлороформ, тетрагидрофуран, бензол, толуол, диоксан и так далее. Процесс выполняют при температуре от -30 °C до 100 °C, предпочтительно при температуре от -5°C до 10°C.

Последующее взаимодействие с соединением (IX-a) выполняют в присутствии акцептора кислоты в растворителе. Акцептор кислоты включает, например, органическое основание, такое как N,N-диизопропилэтиламин, N-метилморфолин, триэтиламин, пиридин, диметиламинопиридин и так далее, и неорганическое основание, такое как гидрид натрия, карбонат натрия, карбонат калия, гидрокарбонат натрия и так далее. В качестве растворителя может быть использован любой растворитель, который не нарушает режим реакции, например тетрагидрофуран, хлористый метилен, хлороформ, толуол, бензол, диоксан, этилацетат и так далее. Процесс осуществляют при температуре от -30°C до 100°C, предпочтительно при температуре от -5°C до 10°C.

Процесс взаимодействия дигалоидного соединения (XI) с диоксидом углерода для получения соединения (XII) может быть выполнен в присутствии основания в растворителе. Основание включает, например, соль щелочного металла органического основания, такого как диизопропиламин лития, литий 2,2,6,6-тетраметилпиперидин и так далее. В качестве растворителя может быть любой растворитель, который не нарушает режим реакции, например тетрагидрофуран, 1,2-диметоксиэтан, диэтиловый эфир и так далее. Процесс осуществляют при



температуре от  $-100^{\circ}\text{C}$  до  $-30^{\circ}\text{C}$ , предпочтительно при температуре от  $-100^{\circ}\text{C}$  до  $-70^{\circ}\text{C}$ .

Реакция по введению защиты по карбоксильной группе соединения (XII) дает соединение (XIII), и она может быть выполнена стандартным методом, например путем взаимодействия с алкилирующим агентом в присутствии основания в растворителе, где защитная группа представляет собой низшую алкильную группу. Алкилирующий агент представляет собой предпочтительно низший галоидный алкил, такой как йодистый метил. Основание - это бикарбонаты щелочного металла такие как гидрокарбонат натрия, растворитель может быть любым растворителем, который не нарушает режим реакции, например N,N-диметилформамид, тетрагидрофуран и так далее. Процесс осуществляют при температуре от  $0^{\circ}\text{C}$  до  $100^{\circ}\text{C}$ , предпочтительно при температуре от комнатной температуры до  $70^{\circ}\text{C}$ .

Взаимодействие соединения (XIII) с соединением (III) для получения соединения (XIV) может быть выполнено таким же способом, что и взаимодействие соединения (II) с соединением (III).

Реакция соединения (XIV) с соединением (VI) для получения соединения (VII) может быть выполнена таким же образом, как и взаимодействие соединения (V) с соединением (VI).

Гидролиз соединения (V) для получения соединения (XV) проводят в присутствии основания в растворителе. Основание включает, например, гидроксид щелочного металла, такой как гидроксид натрия, гидроксид калия, гидроксид лития и так далее, и карбонат щелочного металла, такой как карбонат натрия, карбонат калия и так далее. Растворитель представляет собой предпочтительно воду или смесь воды и метанола, этанол, тетрагидрофуран, диоксан, N,N-диметилформамид, диметилсульфоксид и так далее. Реакцию осуществляют при температуре от  $-20^{\circ}\text{C}$  до  $80^{\circ}\text{C}$ , предпочтительно при температуре от  $-5^{\circ}\text{C}$  до  $60^{\circ}\text{C}$ .

Реакция галогенирования соединения (XV), приводящая к соединению (XIV), может быть осуществлена тем же способом, что и реакция получения соединения (X) путем галогенирования соединения (XIII) галогенирующим агентом.

Способ В

Реакция восстановления соединения (IV) для получения соединения (XVI) может быть выполнена в присутствии восстанавливающего агента в подходящем растворителе. Восстанавливающий агент представляет собой предпочтительно алюмогидрид щелочного металла, такой как алюмогидрид лития и боргидрид щелочного металла, такой как боргидрид лития, и так далее. Растворитель может быть использован любой, который не нарушает режим реакции, например тетрагидрофуран, диоксан, диэтиловый эфир, диметоксиэтан и так далее. Процесс осуществляют при температуре от  $-78^{\circ}\text{C}$  до температуры кипения растворителя, который был использован предпочтительно при температуре от  $-10^{\circ}\text{C}$  до комнатной температуры.

Реакцию окисления соединения (XVI) для получения соединения (XVII) выполняют в присутствии окисляющего агента в растворе. Окисляющий агент может быть любой, который может превратить спирт в карбонильное соединение, например диоксид марганца, перманганат бария, перманганат калия,

2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинон, хлорхромат пиридина, дихромат пиридина и так далее. В качестве растворителя может быть выбран любой растворитель, который не нарушает режим реакции, например хлороформ, толуол, этилацетат, 1,2-дихлорэтан, метилхлорид, тетрагидрофуран и так далее. Процесс выполняют при температуре от  $0^{\circ}\text{C}$  до  $100^{\circ}\text{C}$ , предпочтительно при температуре от комнатной температуры до  $70^{\circ}\text{C}$ .

Реакцию окисления соединения (XVII) для получения соединения (XVIII) выполняют в тех же условиях, как и реакцию получения соединения (V) путем окисления соединения (IV).

Реакцию взаимодействия соединения (XVIII) с соединением (VI) для получения соединения (XIX) выполняют таким же образом, как и реакцию соединения (V) с соединением (IV).

Реакция взаимодействия соединения (XIX) с металлической солью (IX-b) для получения соединения (XX) может быть выполнена в подходящем растворителе.

Металлическая соль соединения (IX-b) представляет собой предпочтительно литиевую соль и так далее. В качестве растворителя может быть любой растворитель, который не нарушает режим реакции, например тетрагидрофуран, диоксан, диэтиловый эфир, диметоксиэтан и так далее. Реакция может предпочтительно протекать при температуре от  $-78^{\circ}\text{C}$  до комнатной температуры.

Реакция окисления соединения (XX), приводящая к соединению (I-b), может быть выполнена тем же способом, что и реакция получения (XVII) путем окисления соединения (XVI).

Реакция взаимодействия соединения (XIX) с соединением Гриньяра может быть выполнена в подходящем растворителе. Растворитель представляет собой предпочтительно тетрагидрофуран, диоксан, диэтиловый эфир и так далее. Реакция может быть предпочтительно осуществлена при температуре от  $-78^{\circ}\text{C}$  до  $60^{\circ}\text{C}$ , предпочтительно при температуре от  $-78^{\circ}\text{C}$  до комнатной температуры.

Реакцию окисления соединения (XXII) для получения соединения (XXIII) выполняют так же, как и реакцию получения соединения (XVII) путем окисления соединения (XVI).

Взаимодействие соединения (XXIII) с соединением (XXIV), где  $\text{R}^6$  представляет собой морфолиногруппу, 4-низшую алкилпиперазинильную группу, 3-пиридиламиногруппу, 2-пиримидил-низшую алкиламиногруппу или ди-низшую алкиламиногруппу для получения соединения (I-c), где  $\text{R}^6$  представляет собой морфолиногруппу, 4-низшую алкилпиперазинильную группу, 3-пиридиламиногруппу, 2-пиримидинил-низшую алкиламиногруппу или ди-низшую алкиламиногруппу, может

быть выполнена в присутствии или отсутствии основания в подходящем растворителе. Основание включает, например, органическое основание, такое как N,N-диизопропилэтиламин, N-метилморфолин, триэтиламин, пиридин и так далее, и неорганическое основание, такое как гидроксид натрия, карбонат натрия, карбонат калия, гидрокарбонат калия и так далее. Растворитель предпочтительно может быть этанолом, N,N-диметилформамидом, тетрагидрофураном, диметоксиэтаном, диметилсульфоксидом и так далее. Реакция может быть предпочтительно осуществлена при температуре от 0°C до 150°C, предпочтительно при температуре от комнатной температуры до 60°C.

С другой стороны, реакция соединения (XXIII) с соединением (XXIV), где R<sup>6</sup> - гидроксигруппа или низшая алкоксигруппа, для получения соединения (XXI), где R<sup>6</sup> представляет собой гидроксигруппу или низшую алкоксигруппу, может быть выполнена в присутствии кислоты в растворителе или без растворителя. Кислота представляет собой, например, неорганическую кислоту, такую как серная кислота и так далее, или органическую кислоту, такую как метансульфо-кислота, камфоросульфокислота, толуолсульфокислота, бензолсульфокислота и так далее. Растворителем может быть предпочтительно диэтиловый эфир, толуол, бензол, N,N-диметилформамид, диметоксиэтан, диметилсульфоксид и так далее. Реакция может предпочтительно протекать при температуре от 0°C до 150°C, предпочтительно при температуре от комнатной температуры до 60°C.

#### Способ С

Реакция удаления защитной группы R<sup>5</sup> с карбоксильной группы соединения (IV) для получения соединения (XXV) может быть выполнена в тех же условиях, что и реакция получения соединения (VIII), путем удаления защитной группы R<sup>5</sup> с карбоксильной группы соединения (VII).

Реакция соединения (XXV) с соединением (IX-a) для получения соединения (XXVI-a) может быть осуществлена тем же способом, что и реакция соединения (VIII) с соединением (IX-a).

Реакция окисления соединения (XXVI-a) для получения соединения (XXVII-1) может быть выполнена таким же образом, что и реакция получения соединения (V) путем окисления указанного выше соединения (IV).

Реакция соединения (XXVII-a) с соединением (VI) для получения соединения (I-a) в соответствии с настоящим изобретением может быть выполнена тем же способом, что и реакция соединения (V) с соединением (VI).

#### Способ D

Реакция соединения (XVII) с металлической солью соединения (IX-b) для получения соединения (XXVIII) может быть выполнена таким же способом, что и реакция соединения (XIX) с металлической солью соединения (IX-b).

Реакция окисления соединения (XXVIII) для получения соединения (XXVI-b) может быть выполнена таким же способом, что и реакция получения соединения (XVII) путем

окисления соединения (XVI).

Процесс, при котором соединение (XXVI-b) окисляют, что дает соединение (XXVII-b), которое в дальнейшем превращают в соединение (I-b) в соответствии с настоящим изобретением, может быть выполнен таким же образом, как и процесс, при котором соединение (XXVI-a) окисляют с получением соединения (XXVII-b), которое в дальнейшем превращают в соединение (I-a) в соответствии с настоящим изобретением.

#### Способ E

Взаимодействие соединения (XI) с соединением (XXIX) для получения соединения (XXX) осуществляют в присутствии основания в подходящем растворителе. Основание включает, например, соль щелочного металла органического основания, такую как диизопропиламид лития, 2,2,6,6-тетраметилпиперидид лития и так далее. Растворителем может быть любой растворитель, который не нарушает режим реакции, например тетрагидрофуран, 1,2-диметоксиэтан, диэтиловый эфир и так далее. Реакцию осуществляют при температуре от -100°C до -30°C, предпочтительно при температуре от -100°C до -70°C.

Реакция окисления соединения (XXX) для получения соединения (XXXI) может быть выполнена таким же способом, как и реакция окисления соединения (XVI) при получении соединения (XVII).

Взаимодействие соединения (XXXI) с соединением (III) для получения соединения (XXXII) может быть выполнено в тех же условиях, что и реакция соединения (II) с соединением (III).

Реакция соединения (XXXII) с соединением (VI) или его солью с тем, чтобы получить соединение (I-b) в соответствии с настоящим изобретением, может быть выполнена таким же способом, как и реакция соединения (V) с соединением (VI).

Взаимодействие соединения (XXX) с соединением (III) для получения соединения (XXXIII) может быть выполнено таким же способом, что и реакция соединения (II) с соединением (III). Кроме того, реакция окисления соединения (XXXIII) для получения соединения (XXXII) может быть выполнена таким же образом, что и реакция окисления соединения (XVI) для получения соединения (XVII).

#### Способ F

Реакция соединения (XIII) с соединением (XXXIV) может быть выполнена в присутствии или отсутствии акцептора кислоты в растворителе. Акцептор кислоты включает, например, органическое основание, такое как N,N-диизопропилэтиламин,

N-метилморфолин, триэтиламин, пиридин и так далее, или неорганические основание, такое как гидрид натрия, карбонат натрия, карбонат калия, гидрокарбонат натрия и так далее. Растворитель может быть любым растворителем, не нарушающим режим реакции, например, N,N-диметилформамид, тетрагидрофуран, толуол, этилацетат, хлороформ, диметоксиэтан, ксилол, диметилформамид и так далее. Реакцию выполняют при температуре от -10 °C до комнатной температуры, предпочтительно при температуре от 0°C до комнатной

температуры.

Взаимодействие соединения (XXXV) с соединением (VI) или его солью может быть выполнено таким же образом, что и реакция соединения (V) с соединением (VI).

Реакция удаления защитной группы R<sup>5</sup> с карбоксильной группы соединения (XXXVI) для получения соединения (XXXVII) может быть выполнена таким же образом, как реакция удаления защитной группы R<sup>5</sup> с карбоксильной группы соединения (VII) с получением соединения (VIII).

Реакция соединения (XXXVII) с соединением (IX-a) может быть выполнена таким же образом, что и реакция соединения (VIII) с соединением (IX-a).

Реакция окисления соединения (XXXIX) может быть выполнена таким же образом, что и реакция соединения (IV) с получением соединения (V). Окисляющий агент представляет собой предпочтительно m-хлорпербензойную кислоту и так далее. Растворитель может быть любым растворителем, который не нарушает режим реакции, например хлороформ, метилхлорид, дихлорэтан, уксусная кислота и так далее. Реакцию осуществляют при температуре от -78°C до 50°C, предпочтительно при температуре от -10°C до 10°C.

Последующая реакция с соединением (III) может быть выполнена таким же образом, что и реакция соединения (II) и соединения (III).

Соединение (I), полученное выше, может быть превращено в его фармацевтически приемлемую соль.

Исходное соединение (II) может быть получено, например, по методике, раскрытой в Journal of American Chemical Society, p. 350, vol. 65, 1943.

Примеры соединения (I) в соответствии с настоящим изобретением, которое может быть получено указанными выше способами, иллюстрирует настоящее изобретение, но оно не должно быть ограничено ими.

#### Пример 1

(1) При охлаждении льдом к раствору 4-хлор-5-этоксикарбонил-2-метилтиопиримидина (25.33 г) в N,N-диметилформамиде (85 мл) добавляют раствор 3-хлор-4-метоксибензиламина (19.62 г) в N,N-диметилформамиде (15 мл) и триэтиламин (16.7 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 20 минут, после чего добавляют 3-хлор-4-метоксибензиламин (940 мг) и перемешивают еще в течение 15 минут. Затем к смеси добавляют указанный амин (940 мг) и перемешивают еще в течение 15 минут. Реакционную массу выливают в смесь ледяной воды и лимонной кислоты и экстрагируют этилацетатом. Экстракт промывают последовательно 10%-ным водным раствором лимонной кислоты, водой и рассолом, а затем сушат над безводным сульфатом натрия. Растворитель упаривают при пониженном давлении, остаток промывают n-гексаном, что дает 4-(3-хлор-4-метоксибензиламино)-5-этоксикарбонил-2-метилтиопиримидин (38.34 г), т.пл. 86 °C.

(2) При охлаждении льдом к раствору полученного выше соединения (5.00 г), как указано в (1), в хлороформе (50 мл) добавляют раствор m-хлорпербензойной

кислоты (4.00 г) в хлороформе (50 мл) и смесь перемешивают в течение 2 часов. Затем реакционную смесь промывают насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и рассолом, органический слой сушат над безводным сульфатом натрия и растворитель упаривают при пониженном давлении, что дает сырой 4-(3-хлор-4-метоксибензиламино)-5-этоксикарбонил-2-метилсульфинилпиримидин, MS (m/e): 447 (MН<sup>+</sup>).

(3) Полученный выше сырой продукт, как указано в (2), растворяют в тетрагидрофуране (40 мл), после чего при комнатной температуре добавляют раствор L-пролинола (1.50 г) и триэтиламина (1.60 г) в тетрагидрофуране (10 мл). Смесь перемешивают в течение ночи, реакционную смесь разбавляют этилацетатом и промывают водным раствором гидрокарбоната натрия и рассолом. Органический слой сушат над безводным сульфатом натрия и растворитель упаривают при пониженном давлении. Остаток очищают на хроматографической колонке с силикагелем (растворитель; хлороформ) и кристаллизуют из смеси эфира и n-гексана, что дает (S)-4-(3-хлор-4-метоксибензиламино)-5-этоксикарбонил-2-(2-гидроксиметил-1-пирролидинил)пиримидин (4.72 г), т.пл. 88-90°C, MS (m/e): 421 (MН<sup>+</sup>).

(4) Полученную выше смесь соединения (3.4 г), как указано в (3), а также 10%-ный водный раствор гидроксида натрия (23 мл) и диметилсульфоксид (34 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 15 часов. Реакционную смесь выливают в 10%-ный водный раствор лимонной кислоты и осадок кристаллизуют из смеси тетрагидрофурана и эфира, что дает (S)-4-(3-хлор-4-метоксибензиламино)-5-карбок-си-2-(2-гидроксиметил-1-пирролидинил)пиримидин (2.52 г), т.пл. 205-208°C, MS (m/e): 391 (M-H)<sup>-</sup>.

(5) Смесь соединения (600 мг), как указано в (4), 2-аминометилпиримидина (217 мг), гидрохлорида 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида (323 мг), моногидрата 1-гидроксибензотриазола (227 мг) и N,N-диметилформамида (12 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 8 часов, после чего реакционную смесь выливают в водный раствор гидрокарбоната натрия. Смесь экстрагируют этилацетатом, промывают рассолом и сушат над безводным сульфатом натрия. Растворитель упаривают при пониженном давлении и остаток очищают на хроматографической колонке с силикагелем (растворитель; хлороформ : метанол = 50:1), что дает (S)-2-(2-гидроксиметил-1-пирролидинил)-4-(3-хлор-4-метоксибензиламино)-5-[N-(2-пиримидилметил)карбамоил]пиримидин (610 мг), т.пл. 160-163°C. Пример 2

(1) К суспензии алюмогидрата лития (4.15 г) в тетрагидрофуране (150 мл) добавляют раствор 2-метилтио-4-(3-хлор-4-метоксибензиламино)-5-этоксикарбонилпиримидина (38.32 г) в тетрагидрофуране (100 мл) при охлаждении льдом при температуре от 5°C до 10°C в течение более одного часа. После

прибавления ледяную баню удаляют и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение одного часа. Затем к реакционной смеси добавляют воду (4.15 мл) вновь при охлаждении льдом, после чего добавляют 3N водный раствор гидроксида натрия (4.15 мл). Затем в смесь добавляют воду (4.15 мл) три раза и перемешивают при комнатной температуре в течение одного часа. Реакционную смесь обрабатывают сульфатом магния и выпавший твердый осадок фильтруют. Осадок промывают тетрагидрофураном. Фильтрат и промывные воды объединяют и концентрируют при пониженном давлении, затем растирают со смесью этилацетата и изопропилового эфира. Полученные кристаллы собирают фильтрованием и промывают тщательно изопропиловым эфиром, что дает 2-метилтио-4-(3-хлор-4-метоксибензиламино)-5-гидроксиметилпиримидин в виде бледно-желтого кристаллического порошка.

Первая порция: выход 25.10 г, т.пл. 162-163°C.

Вторая порция: выход 2.32 г, т.пл. 159-160 °C.

Дополнительно полученный выше твердый осадок промывают вновь изопропиловым эфиром и фильтрат концентрируют при пониженном давлении, что дает бесцветные кристаллы. Полученное твердое вещество суспендируют в изопропиловом эфире, фильтруют и осадок тщательно промывают изопропиловым эфиром и гексаном, после чего получают 2-метилтио-4-(3-хлор-4-метоксибензиламино)-5-гидроксиметилпиримидин (4.26 г) в виде бесцветных кристаллов, т.пл. 161-162°C.

(2) К суспензии 2-метилтио-4-(3-хлор-4-метоксибензиламино)-5-гидроксиметилпиримидина (25.10 г), полученного выше в (1), в хлороформе (150 мл) добавляют порошок диоксида марганца (37.6 г) и смесь энергично перемешивают при комнатной температуре в течение одного дня. Затем к смеси вновь добавляют порошок диоксида марганца (12.6 г, 0.5 часть исходного соединения) и смесь вновь перемешивают в течение трех дней. Нерастворимые продукты быстро удаляют фильтрованием на целите, а фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток суспендируют в смесь этилацетата и изопропилового эфира. Осадок фильтруют и промывают последовательно изопропиловым эфиром и гексаном, что дает 2-метилтио-4-(3-хлор-4-метоксибензиламино)-5-формилпиримидин (22.43 г) в виде бесцветных кристаллов, т.пл. 124-125°C.

(3) Раствор

2-метилтио-4-(3-хлор-4-метоксибензиламино)-5-формилпиримидина (2.057 г) в хлороформе (20 мл) обрабатывают с м-хлорпербензойной кислотой (80%, 1.468 г) при 0°C в течение 30 минут. К реакционной смеси добавляют L-пролинол (0.901 г) и затем триэтиламин (1.33 мл), и реакция протекает при 0°C в течение одного часа. Реакционную смесь нагревают до комнатной температуры и растворяют этилацетатом. Смесь промывают последовательно насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия, водой и насыщенным раствором хлорида натрия, а затем сушат над безводным сульфатом

натрия. Осадок удаляют фильтрованием через силикагельную подушку. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении, что дает

5 (S)-2-(2-гидроксиметил-1-пирролидинил)-4-(3-хлор-4-метоксибензиламино)-5-формилпиримидин (1.9990 г) в виде бесцветного аморфного вещества, MS (м/е): 377 (МН<sup>+</sup>).

(4) К раствору (S)-2-(2-гидроксиметил-1-пирролидинил)-4-(3-хлор-4-метоксибензиламино)-5-формилпиримидина (91.0 мг) в тетрагидрофуране (20 мл) добавляют 1.10 М раствор метиллития в эфире (1.1 мл) при -78°C, после чего смесь реагирует в течение 10 минут, затем к ней добавляют водный раствор гидрокарбоната натрия. Реакционную смесь экстрагируют этилацетатом, что дает сырой (S)-2-(2-гидроксиметил-1-пирролидинил)-4-(3-хлор-4-метоксибензиламино)-5-(1-гидроксиэтил)пиримидин, MS (м/е): 393 (МН<sup>+</sup>).

20 (5) Сырой продукт, полученный выше, как указано в (4), обрабатывают диоксидом марганца (0.5 г) при комнатной температуре, после чего смесь перемешивают в течение ночи. Затем реакционную смесь нагревают при кипении с обратным холодильником в течение 5 часов и нерастворимые продукты удаляют фильтрованием. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении и очищают на хроматографической колонке с силикагелем (растворитель; хлороформ : этилацетат = 3:1), что дает (S)-2-(2-гидроксиметил-1-пирролидинил)-4-(3-хлор-4-метоксибензиламино)-5-ацетилпиримидин (56.7 мг) в виде бесцветного масла, MS (м/е): 391 (МН<sup>+</sup>).

Пример 3

(1) К раствору (S)-2-(2-гидроксиметил-1-пирролидинил)-4-(3-хлор-4-метоксибензиламино)-5-формилпиримидина (84 мг) в тетрагидрофуране (около 1 мл) добавляют по капле 1.0 М раствор винилбромид магния в тетрагидрофуране в сухой бане изо льда и ацетона. Реакционную смесь перемешивают при -78°C в течение 10 минут, а затем перемешивают при комнатной температуре в течение 10 минут. Затем ее выливают в смесь льда и насыщенного водного раствора гидрокарбоната натрия и смесь экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают последовательно водой и рассолом, сушат над безводным сульфатом натрия, затем концентрируют при пониженном давлении.

50 Полученный выше сырой продукт подвергают препаративной тонкослойной хроматографии (растворитель; этилацетат : метанол = 20:1), что дает (S)-2-(2-гидроксиметил-1-пирролидинил)-4-(3-хлор-4-метоксибензиламино)-5-(1-гидрокси-2-пропен-1-ил)пиримидин (30 мг) в виде бесцветного масла, MS (м/е): 405 (МН<sup>+</sup>).

(2) К раствору (S)-2-(2-гидроксиметил-1-пирролидинил)-4-(3-хлор-4-метоксибензиламино)-5-(1-гидрокси-2-пропен-1-ил)пиримидина (144 мг) в хлороформе (2.5 мл) добавляют диоксид марганца (432 мг) и смесь энергично перемешивают при комнатной температуре в течение трех дней. Нерастворимые продукты отделяют фильтрованием на целите и фильтрат концентрируют при пониженном давлении, что дает бледно-желтое масло (124

мг). Полученный сырой продукт очищают на хроматографической колонке с силикагелем (силикагель 20 г, растворитель; хлороформ : этилацетат = 2:1), что дает (S)-2-(2-гидроксиметил-1-пирролидинил)-4-(3-хлор-4-метоксибензиламино)-5-(акрилоил)пиримидин (90 мг) в виде бесцветных кристаллов, т.пл. 113-115°C, MS (м/е): 403 (МН<sup>+</sup>).

(3) К раствору (S)-2-(2-гидроксиметил-1-пирролидинил)-4-(3-хлор-4-метоксибензиламино)-5-(акрилоил)пиримидина (72 мг) в этаноле (2 мл) добавляют морфолин (78 мкл) при комнатной температуре и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 40 минут. Затем реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении и остаток выливают в воду, после чего смесь экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают последовательно водой и рассолом, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют досуха при пониженном давлении, что дает (S)-2-(2-гидроксиметил-1-пирролидинил)-4-(3-хлор-4-метоксибензиламино)-5-[(2-морфолиноэтил)карбонил]пиримидин (91 мг).

Полученный выше сырой продукт растворяют в этилацетате (10 мл) и раствор обрабатывают насыщенным раствором соляной кислоты в метаноле (5 мл) и концентрируют при пониженном давлении. К остатку добавляют этилацетат и смесь фильтруют. Полученное твердое вещество промывают гексаном, что дает (S)-2-(2-гидроксиметил-1-пирролидинил)-4-(3-хлор-4-метоксибензиламино)-5-[(2-морфолиноэтил)карбонил]пиримидин дигидрохлорид (65 мг), MS (м/е): 490 (МН<sup>+</sup>).

#### Пример 4

(1) При охлаждении льдом к раствору 4-(3-хлор-4-метоксибензиламино)-5-этоксикарбонил-2-метилтиопиримидина (972 мг), полученного выше, как указано в примере 1-(1), в хлороформе (8 мл) добавляют раствор м-хлорпербензойной кислоты (80%, 598 мг) в хлороформе (10 мл) в течение более 30 минут. Реакционную смесь перемешивают при охлаждении льдом в течение одного часа. Затем ее разбавляют раствором насыщенного водного раствора гидрокарбоната натрия и хлороформовый слой собирают, промывают последовательно насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия, водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении, что дает с количественным выходом

2-метилсульфинил-4-(3-хлор-4-метоксибензил-амино)-5-этоксикарбонилпиримидин в виде бесцветных карамелек, MS (м/е): 384 (МН<sup>+</sup>).

(2) При охлаждении льдом к раствору 2-метилсульфинил-4-(3-хлор-4-метоксибензил-амино)-5-этоксикарбонилпиримидина (общее количество), полученного выше, как указано в (1), в тетрагидрофуране (6 мл) добавляют по капле 2N водный раствор гидроксида натрия (1.32 мл) в течение более 2 минут. Реакционную смесь перемешивают при охлаждении льдом в течение 30 минут и к ней добавляют тетрагидрофуран (8 мл) и N,N-диметилацетамид (6 мл). Затем ее вновь перемешивают при охлаждении льдом в течение 30 минут, а затем добавляют воду (5 мл) и N,N-диметилацетамид (2 мл), а затем

перемешивают при охлаждении льдом в течение одного часа. Реакционную смесь подкисляют 10%-ным водным раствором лимонной кислоты, разбавляют водой и экстрагируют дважды этилацетатом. Экстракты объединяют, промывают водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Остаток отделяют на хроматографической колонке с силикагелем (силикагель: 20 г, растворитель; хлороформ : этилацетат = 5:1 → хлороформ : изопропанол = 30:1), что дает 2-гидрокси-4-(3-хлор-4-метоксибензиламино)-5-этоксикарбонилпиримидин (618 мг) в виде слегка желтого кристаллического порошка, т.пл. 195-197°C.

#### (3) Смесь

2-гидрокси-4-(3-хлор-4-метоксибензиламино)-5-этоксикарбонилпиримидина (500 мг), полученного выше, как указано в (2), диэтиламинобензола (2 мл) и оксихлорида фосфора (4 мл) перемешивают при 80°C в течение 30 минут, а затем при 100°C в течение 5 часов. После охлаждения реакционный раствор выливают в ледяную воду и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 минут. Затем ее экстрагируют этилацетатом и органический слой промывают водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают на хроматографической колонке с силикагелем (силикагель: 7 г, растворитель; хлороформ), что дает 2-хлор-4-(3-хлор-4-метоксибензиламино)-5-этоксикарбонилпиримидин (375 мг) в виде слегка желтого кристаллического порошка, т.пл. 114-115°C, MS (м/е): 356 (МН<sup>+</sup>).

#### (4) Смесь

2-хлор-4-(3-хлор-4-метоксибензиламино)-5-этоксикарбонилпиримидина (285 мг), полученного выше, как указано в (3), 5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-п]пиазина (197 мг), триэтиламина (0.22 мл) и хлороформа (3 мл) перемешивают в течение 2.5 часов при комнатной температуре, а затем в течение еще 2.5 часов при 60°C. Реакционную смесь разбавляют этилацетатом и промывают водой. Водный слой экстрагируют этилацетатом и органический слой промывают водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают на хроматографической колонке с силикагелем (силикагель: 10 г, растворитель; хлороформ : метанол = 50:1) и концентрируют при пониженном давлении. Реакционную смесь обрабатывают изопропиловым эфиром, что дает 2-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-п]пиазин-7-ил)-4-(3-хлор-4-метоксибензиламино)-5-этоксикарбонилпиримидин (290 мг) в виде бесцветного кристаллического порошка, т.пл. 179-182°C, MS (м/е): 443 (МН<sup>+</sup>).

#### (5) Суспензию

2-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиазин-7-ил)-4-(3-хлор-4-метоксибензиламино)-5-этоксикарбонилпиримидина (290 мг), полученного, как указано в (4), и 2N водного раствора гидроксида натрия (1.64 мл) в смеси диметилсульфооксида (5 мл) и воды (1 мл)

перемешивают при комнатной температуре в течение одного часа. Затем в смесь добавляют тетрагидрофуран (5 мл) и перемешивают при комнатной температуре в течение 13 часов. Тетрагидрофуран упаривают при пониженном давлении и полученный раствор разбавляют водой и нейтрализуют 10%-ным водным раствором лимонной кислоты. Осадок собирают фильтрованием, промывают водой, метанолом и изопропиловым эфиром, что дает

2-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиазин-7-ил)-4-(3-хлор-4-метоксибензиламино)-5-карбоксипиримидин (187 мг) в виде бесцветного кристаллического порошка, т.пл. 223-226°C (разложение), MS (m/e): 413 (M-H)<sup>-</sup>.

(6) Смесь

2-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиазин-7-ил)-4-(3-хлор-4-метоксибензиламино)-5-карбоксипиримидина (60 мг), 4-метил-2-аминоэтилморфолина (22.7 мг), 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиида гидрохлорида (30.6 мг), 1-гидроксибензотриазола (21.6 мг) и N,N-диметилформамида (3 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 22 часов. В реакционную смесь вливают воду и смесь экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают последовательно водой, насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия, водой и рассолом, сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении, что дает бесцветные кристаллы (70.0 мг), которые в дальнейшем перекристаллизуют из смеси хлороформа и гексана, что приводит к 2-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]-пиазин-7-ил)-4-(3-хлор-4-метоксибензиламино)-5-[N-(4-метил-2-морфолинил)метил]карбамоил]пиримидину (51.7 мг) в виде бесцветных игл, т.пл. 132-134°C, MS (m/e): 527 (MH)<sup>+</sup>.

Примеры 5-6

Соответствующие исходные продукты аналогично обрабатывают в соответствии с методикой примера 4-(6), что дает соединения, представленные в таблице 1.

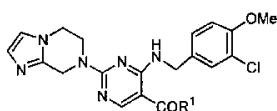


Таблица 1

Пр. No.	R <sup>1</sup>	Физико-химические свойства
5		Порошок MS(m/z):506 (MH <sup>+</sup> )
6		Порошок MS(m/z):512 (MH <sup>+</sup> )

Пример 7-21

Соответствующие исходные продукты аналогично обрабатывают, что дает соединения, представленные в таблице 2.

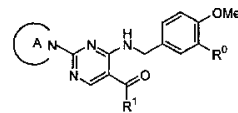


Таблица 2

Пр. No.	A N	R <sup>0</sup>	R <sup>1</sup>	Физико-химические свойства
7		Cl		Аморфный MS(m/z):538(MH <sup>+</sup> )
8		Cl		Аморфный MS(m/z):526(MH <sup>+</sup> )
9		CN		М.п. 243-245°C
10		CN		Аморфный MS(m/z):500(MH <sup>+</sup> )
11		CN		М.п. 129-132°C
12		Cl		М.п. 150-152°C
13		Cl		Порошок(HCl) MS(m/z):483(MH <sup>+</sup> )
14		Cl		Аморфный MS(m/z):484(MH <sup>+</sup> )

- m.p. - т.пл.
- m/z - m/e

No.	A N	R <sup>0</sup>	R <sup>1</sup>	Физико-химические свойства
15		Cl		Карамель MS(m/z):505(MH <sup>+</sup> )
16		Cl		Аморфный MS(m/z):503(MH <sup>+</sup> )
17		Cl		Аморфный MS(m/z):484(MH <sup>+</sup> )
18		Cl		Аморфный MS(m/z):484(MH <sup>+</sup> )
19		Cl		Аморфный MS(m/z):505(MH <sup>+</sup> )
20		Cl		Пена MS(m/z):503(MH <sup>+</sup> )
21		Cl		Аморфный MS(m/z):514(MH <sup>+</sup> )

Пример 22

(1) К раствору диизопропиламина (0.78 г) в тетрагидрофуране (40 мл) по капле добавляют 1.6 М раствор n-бутиллития в гексане (4.82 мл) в сухой бане изо льда и ацетона в течение более 3 минут. Смесь перемешивают в той же бане еще в течение 30 минут. Затем к смеси добавляют по капле раствор 2,6-дихлорпиазина (0.50 г) в тетрагидрофуране (5 мл) при той же температуре в течение более 15 минут, после чего смесь перемешивают в течение одного часа. Реакционную смесь выливают в сухой лед и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение одного часа. Затем разбавляют 10%-ным водным раствором соляной кислоты, чтобы довести значение ее pH до около 2, и затем экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические слои экстрагируют насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и водный экстракт промывают этилацетатом, подкисляют 10%-ным водным раствором соляной кислоты и экстрагируют этилацетатом. Объединенный органический слой промывают водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Остаток обрабатывают смесью хлороформа и гексана (1:1), что дает 2-карбокси-3,5-дихлорпиазина (234 мг) в виде слегка коричневого кристаллического порошка, т.пл. 139-141°C, MS (m/e): 191 (M-H)<sup>-</sup>.

(2) Смесь 2-карбокси-3,5-дихлорпиразина (226 мг), полученного выше, как указано в (1), гидрокарбоната натрия (118 мг), йодистого метила (0.5 мл) и N,N-диметилформамида (1.8 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 14 часов. Смесь разбавляют 10% водным раствором лимонной кислоты и экстрагируют этилацетатом. Объединенный органический слой промывают водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении, что дает 2-метоксикарбонил-3,5-дихлорпиразин (245 мг) в виде бледно-коричневого кристаллического порошка, т.пл. 60-63°C, MS (m/e): 206 (M<sup>+</sup>).

(3) Смесь 2-метоксикарбонил-3,5-дихлорпиразина (234 мг), полученного выше, как указано в (2), 3-хлор-4-метоксибензиламина (204 мг), триэтиламина (0.17 мл) и сухого толуола (3 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 7 часов. Реакционную смесь разбавляют 10%-ным водным раствором лимонной кислоты и экстрагируют этилацетатом. Экстракт промывают водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушат над сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Остаток отделяют и очищают на хроматографической колонке с силикагелем (силикагель: 5 г, растворитель; гексан : хлороформ = 1:1) и желаемые фракции концентрируют при пониженном давлении, что дает

2-метоксикарбонил-3-(3-хлор-4-метоксибензил amino)-5-хлорпиразин (102 мг) в виде бледно-желтого кристаллического порошка, т.пл. 149-151°C, MS (m/e): 342 (MH<sup>+</sup>).

(4) Смесь 2-метоксикарбонил-3-(3-хлор-4-метоксибензил amino)-5-хлорпиразина (150 мг), 2-гидрокси метилпирролидина (88.6 мг) и триэтиламина (0.12 мл) в тетрагидрофуране (5 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 4 часов и нагревают при 50°C в течение 2 часов. Затем к смеси добавляют 2-гидрокси метилпирролидин (44.3 мг) и ее перемешивают при 50°C в течение одного часа. После охлаждения к смеси добавляют воду и экстрагируют этилацетатом. Экстракт промывают водой и рассолом, сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Полученное желтое масло очищают на хроматографической колонке с силикагелем (растворитель; хлороформ : гексан = 1:1), что дает (S)-2-метоксикарбонил-3-(3-хлор-4-метоксибензиламино)-5-(2-гидрокси метил-1-пирролидин ил)пиразин (123 мг) в виде бледно-желтого порошка, MS (m/e): 407 (MH<sup>+</sup>).

(5) К раствору (S)-2-метоксикарбонил-3-(3-хлор-4-метоксибензиламино)-5-(2-гидрокси метил-1-пирролидин ил)пиразина (775 мг), полученного выше, как указано в (4), в этаноле (8 мл) добавляют 4N водный раствор гидроксида натрия (1.43 мл) и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 24 часов. Реакционную смесь подкисляют 10%-ным водным раствором соляной кислоты и экстрагируют этилацетатом. Органический

слой промывают водой и рассолом, сушат над безводным сульфатом натрия, концентрируют при пониженном давлении и промывают диизопропиловым спиртом, что дает (S)-2-карбокси-3-(3-хлор-4-метоксибензиламино)-5-(2-гидрокси метил-1-пирролидин ил)пиразин (537 мг) в виде желтых кристаллов, т.пл. 169-171°C, MS (m/e): 391 (M-H)<sup>-</sup>.

(6) Смесь

(S)-2-карбокси-3-(3-хлор-4-метоксибензиламино)-5-(2-гидрокси метил-1-пирролидин ил)пиразина (80 мг), полученного выше, как указано в (5), 2-аминометилпиримидина (26.7 мг), 1,2-дихлорэтана (43 мг), 1-гидроксибензотриазола (30.3 мг) в N,N-диметилформамиде (3 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 18 часов. В реакционную смесь выливают воду и экстрагируют этилацетатом. Экстракт промывают водой, насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и рассолом, сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают на хроматографической колонке с силикагелем (растворитель; этилацетат), что дает (S)-2-[N-(2-пиримидилметил)карбамоил]-3-(3-хлор-4-метоксибензиламино)-5-(2-гидрокси метил-1-пирролидин ил)пиразин (87.6 мг), MS (m/e): 484 (MH<sup>+</sup>).

Примеры 23-24

Соответствующие исходные продукты аналогично обрабатывают, как указано в примере 22, что дает соединения, представленные в таблице 3.

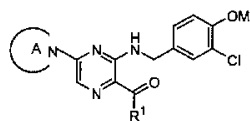


Таблица 3

No.	A	R <sup>1</sup>	Физико-химические свойства
23			Аморфный MS(m/z): 506(MH <sup>+</sup> )
24			Аморфный MS(m/z): 505(MH <sup>+</sup> )

Пример 25

Смесь

(S)-2-(2-гидрокси метил-1-пирролидин ил)-4-(3-хлор-4-метоксибензиламино)-5-(акрилоил)пиримидин (31 мг), метанола (1 мл) и концентрированной серной кислоты (одна капля) нагревают при кипении с обратным холодильником в течение 2 дней. После того как реакция завершена, растворитель упаривают при пониженном давлении и остаток разделяют тонкослойной хроматографией на силикагеле (растворитель; хлороформ : метанол = 30:1), что дает (S)-2-(2-гидрокси метил-1-пирролидин ил)-4-(3-хлор-4-метоксибензиламино)-5-[(2-метокси этил)карбонил] пиримидин (27 мг) в виде бесцветного масла, MS (m/e): 435 (MH<sup>+</sup>).

Пример 26

Раствор

(S)-2-(2-гидрокси метил-1-пирролидин ил)-4-(3-хлор-4-метоксибензиламино)-5-[N-(2-пиримидил метил)карбамоил]пиримидина (82.48 г) и моногидрата бензолсульфо кислоты (60.06 г) в метаноле (1000 мл) концентрируют и перекристаллизовывают из смеси метанола и ацетона, что дает

(S)-2-(2-гидроксиметил-1-пирролидинил)-4-(3-хлор-4-метоксибензиламино)-5-[N-(2-пиримидинилметил)-карбамоил]пиримидин дибензосульфат (121.8 г) в виде бесцветных кристаллов, т.пл. 158.5-161.5°C.

Пример 27

Смесь

(S)-4-(3-хлор-4-метоксибензиламино)-5-карбок си-2-(2-гидроксиметил-1-пирролидинил)пиримидина (100 мг), полученного выше в примере 1-(4), 4-амино-1,3,5-триметилпиразола (47.9 мг), гидрохлорида

1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодими да (58.7 мг), моногидада 1-гидроксибензотриазола (41.3 мг) и N,N-диметилформаида (3 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 8 часов и выливают в водный раствор гидрокарбоната натрия. Смесь экстрагируют этилацетатом и органический слой промывают водой и насыщенным рассолом, а затем сушат над безводным сульфатом натрия. Растворитель упаривают при пониженном давлении и остаток очищают на хроматографической колонке с силикагелем (растворитель; хлороформ : метанол = 5:1), что дает (S)-2-(2-гидроксиметил-1-пирролидинил)-4-(3-хлор-4-метоксибензиламино)-5-[N-(1,3,5-триметил-4-пиразолил)карбамоил] пиримидин (115 мг), MS (м/е): 500 (MН<sup>+</sup>).

Пример 28

(1) Раствор

4-хлор-5-этоксикарбонил-2-метилтиопиримидина (5.0 г) в сульфурилхлориде (20 мл) нагревают при 50°C в течение одного часа. Реакционную смесь концентрируют и затем в нее вливают насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия. Смесь экстрагируют этилацетатом и органический слой промывают водой и рассолом, сушат над сульфатом натрия и концентрируют. Остаток очищают флэш-хроматографией на колонке с силикагелем (растворитель; этилацетат : гексан = 1:10), что дает с количественным выходом

2,4-дихлор-5-этоксикарбонилпиримидин (4.87 г) в виде желтого масла, MS (м/е): 220 (M<sup>+</sup>).

(2) К раствору

2,4-дихлор-5-этоксикарбонилпиримидина (4.2 г), полученного выше, как указано в (1), и меркаптобензола (2.30 г) в толуоле (40 мл) добавляют карбонат калия (3.94 г) при 0°C и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение одного часа, а затем перемешивают при 50°C в течение еще одного часа, а затем при 100°C еще в течение 10 минут. Затем в смесь вливают воду и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают рассолом, сушат над сульфатом натрия и концентрируют. Остаток очищают флэш-хроматографией на колонке с силикагелем (растворитель; этилацетат : гексан = 1:20 - этилацетат : гексан = 1:10), что дает

2-хлор-4-фенилтио-5-этоксикарбонилпиримидин (4.16 г) в виде бесцветных кристаллов, MS (м/е): 295 (MН<sup>+</sup>).

(3) К раствору

2-хлор-4-фенилтио-5-этоксикарбонилпиримидина (4.05 г), полученного выше, как указано в (2), в тетрагидрофуране (40 мл), добавляют L-пролинол (1.66 г) и триэтиламин (2.77 г) и смесь перемешивают при комнатной

температуре в течение 20 часов. В реакционную смесь вливают воду и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают рассолом, сушат над сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают флэш хроматографией на колонке с силикагелем (растворитель; этилацетат : гексан = 1:2), что дает (S)-2-(2-гидроксиметил-1-пирролидинил)-4-фенилтио-5-этоксикарбонилпиримидин (4.16 г) в виде бесцветного вязкого масла, MS (м/е): 360 (MН<sup>+</sup>).

(4) К раствору

(S)-2-(2-гидроксиметил-1-пирролидинил)-4-фенилтио-5-этоксикарбонилпиримидина (4.10 г), полученного выше, как указано в (3), в этаноле (50 мл) добавляют 4N водный раствор гидроксида натрия (8.6 мл) и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 15 часов. К реакционному раствору добавляют 10%-ный водный раствор лимонной кислоты (30 мл), пока раствор не станет слабощелочным, и смесь экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают водой и рассолом, сушат над сульфатом натрия и концентрируют, что дает (S)-2-(2-гидроксиметил-1-пирролидинил)-4-фенилтио-5-карбокспиримидин (3.65 г) в виде бесцветных кристаллов, MS (м/е): 330 (M-H<sup>-</sup>).

(5) Смесь

(S)-2-(2-гидроксиметил-1-пирролидинил)-4-фенилтио-5-карбокспиримидина (2.55 г), полученного выше, как указано в (4), 2-аминометилпиримидина (1.09 г), 1,2-дихлорэтана (1.77 г) и 1-гидроксибензотриазола (1.25 г) в N,N-диметилформаиде (40 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 16 часов. Затем в смесь вливают воду и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают водой, насыщенный водным раствором гидрокарбоната натрия и рассолом, сушат над сульфатом натрия и концентрируют, что дает бледно-желтые кристаллы (4.05 г), которые в дальнейшем очищают флэш-хроматографией на колонке с силикагелем (растворитель; этилацетат), что дает 2-(2-гидроксиметил-1-пирролидинил)-4-фенилтио-5-[N-(2-пиримидилметил)карбамоил]пиримидин (2.39 г) в виде бесцветных кристаллов, т.пл. 154-156°C, ИК (Nujol): 1633 см<sup>-1</sup>, MS (м/е): 423 (MН<sup>+</sup>).

(6) К раствору

(S)-2-(2-гидроксиметил-1-пирролидинил)-4-фенилтио-5-[N-(2-пиримидилметил)карбамоил]пиримидина (100 мг), полученного выше, как указано в (5), в хлороформе (3 мл) добавляют m-хлорпербензойную кислоту (70.1 мг) при 0°C и смесь перемешивают при 0°C в течение 30 минут. Затем к смеси добавляют 3-хлорбензиламин (50.3 мг) и триэтиламин (48.0 мг) при 0°C и перемешивают при комнатной температуре в течение 17 часов. После этого в смесь вливают воду и экстрагируют хлороформом. Органический слой промывают рассолом, сушат над сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении, что дает желтое масло (169 мг), которое очищают флэш-хроматографией на колонке с силикагелем (растворитель; этилацетат) и растирают в порошок со смесью этилацетата



и гексана, что дает (S)-2-(2-гидроксиметил-1-пирролидинил)-4-(3-хлорбензиламино)-5-[N-(2-пиримидилметил)карбамоил]пиримидин (95.3 мг) в виде бесцветного порошка, т.пл. 153-156°C, ИК (Nujol): 3241, 1637 см<sup>-1</sup>, MS (m/e): 454 (MH<sup>+</sup>).

(7) К раствору (S)-2-(2-гидроксиметил-1-пирролидинил)-4-фенилтио-5-[N-(2-пиримидилметил)карбамоил]пиримидина (100 мг), полученного выше, как указано в (5), в хлороформе (3 мл) добавляют м-хлорпербензойную кислоту (70%, 70.1 мг) при 0°C и смесь перемешивают при 0°C в течение 30 минут. Затем к смеси добавляют 4-метоксибензиламин (48.8 мг) и триэтиламин (48.0 мг) при 0°C и перемешивают при комнатной температуре в течение 20 минут. Затем в смесь вливают воду и экстрагируют хлороформом и органический слой промывают раствором, сушат над сульфатом натрия и концентрируют, что дает желтое масло (143 мг), которое очищают флэш-хроматографией на колонке с силикагелем (растворитель; этилацетат), что дает (S)-2-(2-гидроксиметил-1-пирролидинил)-4-(4-метоксибензиламино)-5-[N-(2-пиримидилметил)карбамоил]пиримидин (88.2 мг) в виде бесцветного порошка, ИК (чистый): 3296, 1633 см<sup>-1</sup>, MS (m/e): 450 (MH<sup>+</sup>).

Пример 29

(1) Раствор

(S)-2-(2-гидроксиметил-1-пирролидинил)-4-(3-хлор-4-метоксибензиламино)-5-формилпиримидина (10.0 мг) в тетрагидрофуране (1.0 мл), полученного выше в примере 2 (3), обрабатывают 1.6 М раствором н-бутиллития в гексана (83 мкл) при -78°C в течение 3 минут, затем добавляют водный раствор гидрокарбоната натрия. Реакционную смесь экстрагируют этилацетатом, что дает (S)-2-(2-гидроксиметил-1-пирролидинил)-4-(3-хлор-4-метоксибензиламино)-5-(1-гидроксиэтил)пиримидин (13.7 мг) в виде масла.

(2)

(S)-2-(2-Гидроксиметил-1-пирролидинил)-4-(3-хлор-4-метоксибензиламино)-5-(1-гидроксиэтил)пиримидин, полученный как указано выше, обрабатывают диоксидом марганца (25 мг) при комнатной температуре и в полученную смесь постепенно добавляют дополнительное количество диоксида марганца (100 мг), затем перемешивают в течение ночи. Реакционную смесь нагревают при кипении с обратным холодильником в течение 5 часов и нерастворимые продукты удаляют фильтрованием. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении и отделяют с помощью препаративной тонкослойной хроматографии, что дает (S)-2-(2-гидроксиметил-1-пирролидинил)-4-(3-хлор-4-метоксибензиламино)-5-пентанолпиримидин (5.8 мг) в виде бесцветного масла, MS (m/e): 433 (MH<sup>+</sup>).

Примеры 30-83

Соответствующие исходные соединения обрабатывают по аналогичной методике, что дает соединения, приведенные в таблице 4.

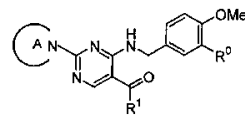


Таблица 4

5

No.	A-N	R <sup>0</sup>	R <sup>1</sup>	Физико-химические свойства
30		Cl		М.п.210-214°C
31		Cl		Аморфный MS(m/z):517(MH <sup>+</sup> )
32		Cl		Аморфный MS(m/z):503(MH <sup>+</sup> )
33		Cl		Аморфный MS(m/z):538(MH <sup>+</sup> )
34		Cl		HCl соль М.п.223-226°C
35		Cl		Аморфный MS(m/z):513(MH <sup>+</sup> )
36		Cl		Аморфный MS(m/z):504(MH <sup>+</sup> )
37		Cl		MS(m/z):524(MH <sup>+</sup> )

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

Пр. No.	A-N	R <sup>0</sup>	R <sup>1</sup>	Физико-химические свойства
38		Cl		Аморфный MS(m/z):524(MH <sup>+</sup> )
39		Cl		Пена MS(m/z):490(MH <sup>+</sup> )
40		Cl		Аморфный MS(m/z):539(MH <sup>+</sup> )
41		Cl		Аморфный MS(m/z):528(MH <sup>+</sup> )
42		Cl		Аморфный MS(m/z):500(MH <sup>+</sup> )
43		Cl		Аморфный MS(m/z):527(MH <sup>+</sup> )
44		Cl		Аморфный MS(m/z):468(MH <sup>+</sup> )
45		Cl		М.п.220-222°C
46		NO <sub>2</sub>		Аморфный MS(m/z):523(MH <sup>+</sup> )
47		NO <sub>2</sub>		М.п.188-190°C
48		Cl		Аморфный MS(m/z):518(MH <sup>+</sup> )

Пр. No.	A-N	R <sup>0</sup>	R <sup>1</sup>	Физико-химические свойства
49		Cl		Аморфный MS(m/z):532(MH <sup>+</sup> )
50		Cl		М.п.179-183°C
51		Cl		Аморфный MS(m/z):518(MH <sup>+</sup> )
52		Cl		Порошок(HCl) MS(m/z):545(MH <sup>+</sup> )
53		Cl		Аморфный MS(m/z):520(MH <sup>+</sup> )
54		Cl		Порошок(HCl) MS(m/z):537(MH <sup>+</sup> )
55		Cl		Аморфный MS(m/z):543(MH <sup>+</sup> )
56		Cl		М.п.181-183°C
57		Cl		Порошок(HCl) MS(m/z):496(MH <sup>+</sup> )
58		Cl		М.п.199-200°C
59		NO <sub>2</sub>		М.п.209.5-211.5°C

RU 2233273 C2

RU 2233273 C2

Пр. No.		R <sup>0</sup>	R <sup>1</sup>	Физико-химические свойства
60		Cl		М.р.228-230.5°С
61		Cl		Аморфный MS(m/z):524(MH <sup>+</sup> )
62		Cl		Аморфный MS(m/z):522(MH <sup>+</sup> )
63		Cl		Аморфный MS(m/z):563(MH <sup>+</sup> )
64		Cl		Аморфный MS(m/z):489(MH <sup>+</sup> )
65		Cl		Аморфный MS(m/z):520(MH <sup>+</sup> )
66		Cl		М.р.176-180°С
67		CN		Порошок(HCl) MS(m/z):543(MH <sup>+</sup> )
68		Cl		М.р.143-145°С
69		Cl		Порошок(HCl) MS(m/z):504(MH <sup>+</sup> )
70		Cl		М.р.130°С

Пр. No.		R <sup>0</sup>	R <sup>1</sup>	Физико-химические свойства
71		CN		Порошок(HCl) MS(m/z):474(MH <sup>+</sup> )
72		Cl		Аморфный MS(m/z):519(MH <sup>+</sup> )
73		CN		Порошок(HCl) MS(m/z):481(MH <sup>+</sup> )
74		Cl		М.р.116-119°С
75		Cl		М.р.159-161°С
76		Cl		Порошок(HCl) MS(m/z):506(MH <sup>+</sup> )
77		Cl		Аморфный MS(m/z):563(MH <sup>+</sup> )
78		Cl		Порошок(HCl) MS(m/z):497(MH <sup>+</sup> )
79		Cl		М.р.210-214°С
80		Cl		М.р.149-151.5°С
81		NO <sub>2</sub>		Аморфный MS(m/z):495(MH <sup>+</sup> )
82		Cl		М.р.215°С
83		Cl		М.р.151-152°С

Примеры 84-86

Соответствующие исходные соединения обрабатывают по аналогичной методике, что дает соединения, приведенные в таблице 5.

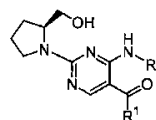


Таблица 5

Пр. No.	R <sup>0</sup>	R <sup>1</sup>	Физико-химические свойства
84			Пена MS(m/z):470(MH <sup>+</sup> )
85			Порошок MS(m/z):488(MH <sup>+</sup> )
86			Порошок MS(m/z):468(MH <sup>+</sup> )

Пример 87

Смесь

(S)-2-карбокси-3-(3-хлор-4-метоксибензиламино)-5-(2-гидроксиметил-1-пирролидинил)пиразина (80 мг), полученного выше в примере 22 (5), 2-аминометил-4-метилморфолина (31.9 мг), гидрохлорида

1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодимида (43 мг), 1-гидроксибензотриазола (30.3 мг) в N,N-диметилформамиде (3 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 18 часов. В реакционную смесь вливают воду и экстрагируют этилацетатом. Экстракт промывают водой, насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и рассолом, сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают флэш-хроматографией на колонке с силикагелем (растворитель; этилацетат), что дает

(S)-2-[N-(4-метил-2-морфолинил)метилкарбамил]-3-(3-хлор-4-метоксибензиламино)-5-(2-гидроксиметил-1-пирролидинил)пиразин (80.5 мг), MS (м/е): 505 (MH<sup>+</sup>), ИК (Nujol): 3295, 1635 см<sup>-1</sup>.

Примеры 88-91

Соответствующие исходные соединения обрабатывают по аналогичной методике, что дает соединения, приведенные в таблице 6.

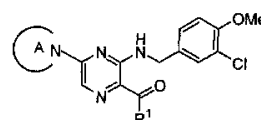


Таблица 6

Пр. No.		R <sup>1</sup>	Физико-химические свойства
88			М.р.177-179°С MS(m/z):490(MH <sup>+</sup> )
89			М.р.167-169°С MS(m/z):512(MH <sup>+</sup> )
90			М.р.140.5-141.5°С
91			Аморфный MS(m/z):527(MH <sup>+</sup> )

Примеры 92-145

Соответствующие исходные соединения обрабатывают по аналогичной методике, что дает соединения, приведенные в таблице 7.

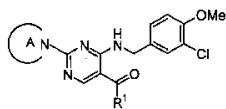


Таблица 7

Пр. No.	A-N	R <sup>1</sup>	Физико-химические свойства
92			Порошок MS(m/z):475(MH <sup>+</sup> )
93			Порошок MS(m/z):509(MH <sup>+</sup> )
94			Аморфный MS(m/z):512(MH <sup>+</sup> )
95			М.п. 150-152°C
96			М.п. 162-163°C
97			Аморфный MS(m/z):486(MH <sup>+</sup> )
98			Аморфный MS(m/z):484(MH <sup>+</sup> )
99			Аморфный MS(m/z):483(MH <sup>+</sup> )
100			Аморфный MS(m/z):497(MH <sup>+</sup> )

Пр. No.	A-N	R <sup>1</sup>	Физико-химические свойства
101			М.п. 148-150°C
102			Аморфный MS(m/z):512(MH <sup>+</sup> )
103			М.п. 210-213°C
104			М.п. 195-198°C
105			Аморфный MS(m/z):498(MH <sup>+</sup> )
106			М.п. 232-235°C
107			М.п. 207-208°C
108			Аморфный MS(m/z):547(MH <sup>+</sup> )
109			Аморфный MS(m/z):501(MH <sup>+</sup> )

5

10

15

20

Пр. No.	A-N	R <sup>1</sup>	Физико-химические свойства
110			М.п. 172-173°C
111			М.п. 145-147°C
112			Аморфный MS(m/z):497(MH <sup>+</sup> )
113			М.п. 148-150°C
114			М.п. 217-219°C
115			Аморфный MS(m/z):484(MH <sup>+</sup> )
116			Аморфный MS(m/z):514(MH <sup>+</sup> )
117			Аморфный MS(m/z):568(MH <sup>+</sup> )
118			М.п. 217-220°C
119			М.п. 212-214°C

25

30

35

40

45

Пр. No.	A-N	R <sup>1</sup>	Физико-химические свойства
120			Аморфный MS(m/z):514(MH <sup>+</sup> )
121			Аморфный MS(m/z):488(MH <sup>+</sup> )
122			М.п. 142-144°C
123			Аморфный MS(m/z):472(MH <sup>+</sup> )
124			Аморфный MS(m/z):497(MH <sup>+</sup> )
125			М.п. 143-146°C
126			Аморфный MS(m/z):514(MH <sup>+</sup> )
127			Аморфный MS(m/z):498(MH <sup>+</sup> )
128			Аморфный MS(m/z):513(MH <sup>+</sup> )
129			М.п. 101-103°C
130			М.п. 215-217°C

50

55

60

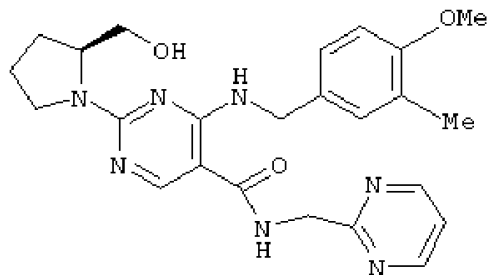
-27-

Пр. No.		R <sup>1</sup>	Физико-химические свойства
131			М.п. 180-183°C
132			Масло MS(m/z):482(MH <sup>+</sup> )
133			М.п. 176-179°C
134			М.п. 224-227°C
135			Аморфный MS(m/z):500(MH <sup>+</sup> )
136			М.п. 177-180°C
137			Порошок MS(m/z):486(MH <sup>+</sup> )
138			Порошок MS(m/z):486(MH <sup>+</sup> )
139			Порошок MS(m/z):500(MH <sup>+</sup> )
140			Аморфный MS(m/z):499(MH <sup>+</sup> )

Пр. No.		R <sup>1</sup>	Физико-химические свойства
141			Аморфный MS(m/z):448(MH <sup>+</sup> )
142			Аморфный MS(m/z):503(MH <sup>+</sup> )
143			М.п. 112-114°C
144			Аморфный MS(m/z):512(MH <sup>+</sup> )
145			М.п. 123-125°C

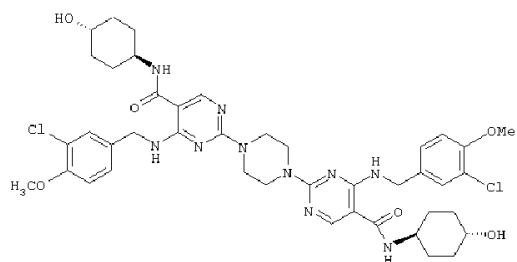
#### Пример 146

Соответствующие исходные соединения обрабатывают по аналогичной методике, что дает соединение следующей формулы в виде пены MS (m/e): 464 (MH<sup>+</sup>)



#### Пример 147

Соответствующие исходные соединения обрабатывают по аналогичной методике, что дает соединение следующей формулы, т.п. 140-144°C



#### Пример 148

К раствору (S)-2-(2-гидроксиметил-1-пирролидинил)-4-(3-хлор-4-метоксибензиламино)-5-[N-(2-пиримид

илметил)карбамоил]пиримидина (307 мг), полученного выше в примере 1-(5), в хлористом метиле (6 мл) добавляют по капле бромид брома (300 мкл) при охлаждении льдом. Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 4 часов, а затем добавляют метанол и насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия при охлаждении льдом. Смесь экстрагируют смесью этилацетата и тетрагидрофурана, органический слой промывают последовательно водой и рассолом. Смесь сушат над сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении, что дает слегка коричневое аморфное вещество (227 мг). Его суспендируют в хлороформе и полученные нерастворимые продукты удаляют фильтрованием. Фильтрат подвергают хроматографии на колонке с силикагелем, а затем очищают с помощью колоночной хроматографии на NH-силикагеле, что дает (S)-2-(2-гидроксиметил-1-пирролидинил)-4-(3-хлор-4-метоксибензиламино)-5-[N-(2-пиримидилметил)карбамоил]пиримидин (129 мг) в виде бесцветной пены, MS (m/e): 470 (MH<sup>+</sup>), ИК (Nujol): 3279, 1632, 1593, 1569, 1518, 1463 см<sup>-1</sup>.

#### Пример 149

##### (1) Суспензию

2-метилтио-4-(3-хлор-4-метоксибензиламино)-5-этоксикарбонилпиримидина (2.00 г), полученного выше в примере 1 (1), в диметилсульфоксиде (10 мл) обрабатывают 10%-ным водным раствором гидроксида натрия (10 мл) при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляют диметилсульфоксид (5 мл) и перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. К полученному бесцветному раствору добавляют лимонную кислоту, пока раствор не станет кислым. К раствору добавляют избыточное количество воды (около 50 мл) и полученный осадок собирают фильтрованием. Осадок последовательно промывают изопропиловым спиртом и изопропиловым эфиром и сушат при пониженном давлении, что дает 2-метилтио-4-(3-хлор-4-метоксибензиламино)-5-карбоксопиримидин (1.864 г) в виде бледно-желтого мельчайшего порошка, т.п. 238-240°C (разложение).

##### (2) К суспензии

4-(3-хлор-4-метоксибензиламино)-5-карбоксо-2-метилтиопиримидина (200 мг) в хлористом метиле (5 мл) добавляют оксалилхлорид (150 мг) и N,N-диметилформамид и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 минут и концентрируют. К суспензии полученных хлорида кислоты и 5-аминопиримидина (84.0 мг) в хлористом метиле (5 мл) добавляют диметиламинопиримидин (144 мг) при комнатной температуре и смесь перемешивают при комнатной температуре. Затем в смесь вливают воду и экстрагируют этилацетатом. Экстракт промывают насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия, водой и рассолом, сушат над сульфатом натрия и концентрируют. Остаток обрабатывают смесью этилацетата и n-гексана, что дает 4-(3-хлор-4-метоксибензиламино)-5-(5-пиримидиламинокарбонил)-2-метилтиопиримидин (216 мг) в виде бледно-желтых игл, т.п. 238-240°C, ИК (Nujol): 3251, 1666 см<sup>-1</sup>, MS

(m/e): 416 (M<sup>+</sup>).

(3) К суспензии соединения (150 мг), полученного выше, как указано в (2), в хлороформе (10 мл) добавляют м-хлорпербензойную кислоту (107 мг) при 0°C и смесь перемешивают при 0°C в течение одного часа, затем при комнатной температуре в течение еще одного часа. После этого к смеси добавляют м-хлорпербензойную кислоту (53 мг) при 0°C и перемешивают при 0°C в течение 30 минут. Затем добавляют L-пролинол (43.7 мг) и триэтиламин (72.9 мг) при 0°C и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 20 часов. Затем в смесь вливают воду и экстрагируют хлороформом. Органический слой промывают рассолом, сушат над сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении, что дает желтое вязкое масло (201 мг), которое очищают с помощью флэш-хроматографии на NH-силикагелевой колонке (растворитель; этилацетат), промывают смесью этилацетата и гексана, что дает (S)-4-(3-хлор-4-метоксибензиламино)-5-(5-пирролидинаминокарбонил)-2-(гидроксиметил-1-пирролидинил)пиримидин (81 мг) в виде бесцветных игл, т.пл. 192-195°C, ИК (Nujol): 3279, 1669 см<sup>-1</sup>, MS (m/e): 470 (MН<sup>+</sup>).

Примеры 150-157

Соответствующие исходные соединения обрабатывают по аналогичной методике, что дает соединения, приведенные в таблице 8.

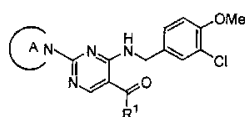


Таблица 8

Пр. No.	A-N	R <sup>1</sup>	Физико-химические свойства
150			Порошок MS(m/z):469(MH <sup>+</sup> )
151			Порошок MS(m/z):470(MH <sup>+</sup> )
152			М.п. 182-185°C
153			М.п. 176-178°C
154			Порошок MS(m/z):487(MH <sup>+</sup> )
155			М.п. 161-163°C
156			Порошок MS(m/z):513(MH <sup>+</sup> )
157			Порошок MS(m/z):498(MH <sup>+</sup> )

Пример 158

(1) Суспензию 4-(3-хлор-4-метоксибензиламино)-5-карбокси-2-метилтиопиримидина (154.0 мг), полученного выше в примере 149 (1), в хлористом метиле (5 мл) обрабатывают оксалилхлоридом (119 мкл) при комнатной температуре и в нее добавляют N,N-диметилформамид. Смесь перемешивают в течение одного часа и растворитель упаривают при пониженном давлении. Остаток обрабатывают эфиром и выдерживают в холодильнике в течение ночи.

Летучие продукты удаляют при пониженном давлении и остаток обрабатывают избыточным количеством диазометана при 0°C, после чего оставляют в холодильнике на ночь. Реакцию захлаживают метанолом и смесь очищают с помощью хроматографии на силикагеле (растворитель; гексан : этилацетат = 2:1), что дает 4-(3-хлор-4-метоксибензиламино)-5-(диазометилкарбонил)-2-метилтиопиримидин (21.5 мг) в виде бледно-желтого твердого вещества ИК (Nujol): 3277, 2115, 1607, 1567, 1461, 1377, 1357, 1141 см<sup>-1</sup>, MS (m/e): 364 (MН<sup>+</sup>), т.пл. 162-165°C (разложение).

(2) Суспензию соединения, полученного выше, как указано в (1), (16.5 мг) в метаноле (3 мл) обрабатывают моногидратом толуолсульфокислоты (16.5 мг) при комнатной температуре. Растворитель упаривают при пониженном давлении и остаток очищают препаративной ТСХ (растворитель; гексан : этилацетат = 2:1), что дает 4-(3-хлор-4-метоксибензиламино)-5-(метоксиметилкарбонил)-2-метилтиопиримидин (11.0 мг) в виде бесцветного масла.

(3) Раствор соединения (11.0 мг), полученного выше (2), в хлороформе (1 мл) обрабатывают с м-хлорпербензойной кислотой (7.4 мг) при 0°C. Смесь обрабатывают триэтиламин (8.3 мкл) и L-пролинолом (36 мг) при комнатной температуре и полученную реакционную смесь перемешивают в течение ночи. Затем ее разбавляют этилацетатом, промывают насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушат над сульфатом натрия. Остаток очищают препаративной ТСХ (растворитель; хлороформ : этилацетат = 1:1), что дает (S)-4-(3-хлор-4-метоксибензиламино)-5-(метоксиметилкарбонил)-2-(2-гидроксиметил-1-пирролидинил)пиримидин (8.5 мг) в виде бесцветного масла, MS (m/e): 421 (MН<sup>+</sup>).

Промышленная применимость

Соединение (I) в соответствии с настоящим изобретением и его фармацевтически приемлемая соль демонстрируют отличную PDE V ингибирующую активность и они применимы в качестве фармацевтических соединений для профилактики и лечения заболеваний, таких как нарушение эрекции, дисфункции и т.д.

Результаты фармакологических экспериментов

Эксперимент 1. Ингибирующая активность в отношении фосфодиэстеразы (PDE V) [Получение PDE V]

Гомогенат легкого, извлеченного из нечистокровного кобеля, центрифугируют, и супернатант фракционируют методом анионообменной колонной хроматографии. Фракции, удовлетворяющие приведенным далее условиям 1-5, смешивают и получают образец частично очищенной PDE V.

Условие 1. Она может селективно гидролизовать cGMP.

Условие 2. На гидролизующую активность в отношении cGMP не влияют EGTA\*<sup>1</sup> или калмодулин.

Условие 3. Ее активность не подавляется селективным ингибитором фосфодиэстеразы III C1930\*<sup>2</sup>.

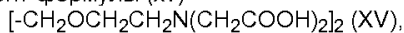
Условие 4. Ее активность не подавляется

селективным ингибитором фосфодиэстеразы IV ролипрамом\*3.

Условие 5. Ее активность не подавляется селективным ингибитором фосфодиэстеразы V E-4021\*4.

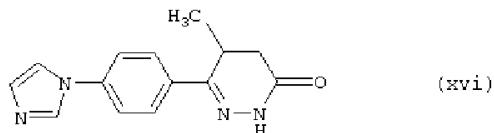
[Примечания]

\*1 - EGTA представляет собой образующий хелатный комплекс с кальцием агент формулы (xv)



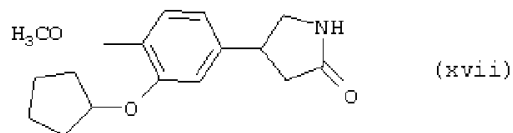
который может ингибировать активность PDE I, образуя хелатный комплекс с ионом кальция в растворе фермента.

\*2 - Cl930 является селективным ингибитором PDE III формулы (xvi)



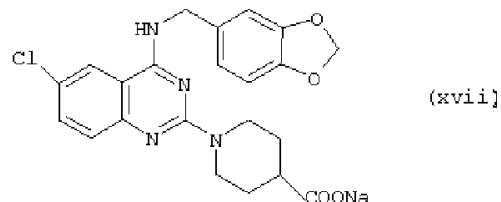
Его используют с целью подтверждения отсутствия примеси PDE III в растворе фермента PDE V.

\*3 - Ролипрам является селективным ингибитором PDE IV формулы (xvii)



Его используют с целью подтверждения отсутствия примеси PDE IV в растворе фермента PDE V.

\*4 - E-4021 является селективным ингибитором PDE V формулы (xviii)



[Измерение активности PDE V]

Измерение осуществляют с использованием частично модифицированного способа процедуры Thompson et al. (см. *Advances in Cyclic Nucleotide Research*, Vol. 10, Raven Press, New York, pp. 69-92, 1979) следующим образом.

Образец частично очищенной PDE V разводят в 50 мМ трис-НСl (рН 8,0) таким образом, чтобы можно было гидролизовать примерно 10% всего субстрата. Указанный образец (100 мкл) вводят в стеклянную пробирку. В пробирку добавляют буфер для анализа (50 мМ трис-НСl, рН 8,0, содержащий 12,5 мМ MgCl<sub>2</sub>, 10 мМ 2-меркаптоэтанола) (200 мкл) и добавляют также раствор (5 мкл) испытываемого соединения (соединения примеров) (100-кратная концентрация) в диметилсульфоксиде. После инкубации при 37°С в течение 5 минут добавляют 2,5 мкМ [<sup>3</sup>H]-сGMP (3,7 кБк/200 мкл) (200 мкл) для инициации реакции (конечная концентрация 50 мМ трис-НСl, рН 8,0, 5 мМ MgCl<sub>2</sub>, 4 мМ 2-меркаптоэтанола). После взаимодействия при 37°С в течение 30 минут пробирку

переносят в кипящую водяную баню для прекращения реакции. Через 90 секунд пробирку переносят в баню со смесью воды со льдом для охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры. После предварительной инкубации при 37°С в течение 5 минут в пробирку добавляют водный раствор (100 мкл) змеиного яда и проводят реакцию в смеси при 37°С в течение 30 минут. Реакцию прекращают, добавляя в пробирку метанол (500 мкл), и реакционную смесь (1 мл) загружают в колонку, заполненную смолой Dowex (торговое наименование Dowex 1×8, производится Sigma Inc.) (200 мл). Смолу промывают метанолом (1 мл). Реакционный раствор, пропущенный через колонку, объединяют с промывочным раствором, и определяют активность PDE V в объединенном растворе, определяя радиоактивность [<sup>3</sup>H]-гуанозина в растворе.

Такую же процедуру осуществляют для раствора-пустышки (используют только буфер для анализа без добавления образца фермента) и также для растворителя (диметилсульфоксида) вместо испытываемого раствора, в то время как образец фермента добавляют.

Показатель ингибирования испытываемых соединений определяют, вычисляя процент ингибирующей активности каждого испытываемого соединения относительно ингибирующей активности контрольного раствора, и ингибирующую активность в отношении PDE V оценивают по IC<sub>50</sub> (т.е. по количеству (нМ) испытываемого соединения, показывающего степень ингибирования 50% относительно контроля). IC<sub>50</sub> вычисляют методом линейной регрессии на основе ингибирующих концентраций для 3 или большего числа концентраций испытываемого соединения. Результаты показаны в таблице 9.

Таблица 9

Тестируемые соединения (№ примера)	IC <sub>50</sub> (нМ)
1	8,68
2	5,18
3	2,94
4	2,15
5	2,48
6	0,671
8	0,613
9	0,906
10	0,912
11	0,941
12	1,15
13	1,22
14	1,59
15	2,17
16	2,32
17	2,52
18	3,03
19	6,07
22	3,38
23	1,36
24	2,04
25	3,65
27	0,76
29	1,50
30	0,0859

31	0,346
32	0,384
33	0,476
34	0,609
35	0,753
36	0,902
37	<1,00
38	<1,00
39	1,76
40	2,18
41	2,26
42	2,73
43	2,93
44	3,53
45	4,58
46	5,12
47	5,26
48	5,31
49	4,17
50	5,89
51	6,28
52	6,49

53	7,91
54	9,97
55	9,99
61	7,72
82	<0,10
87	4,77
88	0,941
89	0,447
90	1,40
91	1,29
93	0,373
94	7,55
97	2,71
98	5,07
99	2,31
100	7,29
101	1,25
102	5,85
103	3,57
104	4,74
105	1,60
106	1,59
107	4,38
108	3,55
109	3,20
110	0,213
111	1,10

5

10

15

20

112	2,23
113	2,20
114	6,58
115	3,41
116	4,77
117	1,39
118	3,56
119	2,36
120	4,48
121	9,41
122	2,30
124	1,84
125	5,15
127	3,51
128	1,72
129	2,31
130	3,94
131	4,51
133	1,87
134	0,917
136	3,99
137	4,05
138	3,28

25

30

142	5,19
143	1,13
144	3,55
148	3,53
149	5,61
150	5,22
151	5,79
152	6,46
153	1,58
154	3,51
155	3,17

35

40

45

50

55

60

Эксперимент 2. Релаксация пещеристого тела, иссеченного из кроликов

[Получение образца]

Используют новозеландских белых кроликов (в возрасте 10-20 недель). Сразу же после того, как кроликов умерщвляют, спуская кровь под наркозом, из полового члена кроликов иссекают пещеристое тело. После удаления соединительной ткани иссеченное пещеристое тело нарезают на полоски (длиной примерно 5 мм) и получают образцы. На образцы в виде полосок дают остаточную нагрузку 1,5 г в пробирке Магнуса, содержащей питательную жидкость\* (10 мл), и напряжение на образцах стабилизируют в течение примерно 60 минут. После подтверждения сократительной реакции образцов в водном растворе KCl высокой концентрации (120 нМ) образцы подвергают испытанию. Во время испытания питательную жидкость выдерживают при температуре  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$  при пропуске газа  $95\% \text{O}_2 - 5\% \text{CO}_2$ . Изометрическое напряжение измеряют с помощью U-образного датчика и усилителя деформации (серия AP600, изготавливается Nippon Koden) и регистрируют на перьевом самописце (Graphtec Multicorder MC6621).

\*) Питательная жидкость содержит 118,0 мМ NaCl; 4,7 мМ KCl; 1,5 мМ  $\text{CaCl}_2$ ; 1,2 мМ  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ ; 1,2 мМ  $\text{MgSO}_4$ ; 25,0 мМ  $\text{NaHCO}_3$ ; 11,0 мМ глюкозы и 0,023 мМ ЭДТК.

[Релаксация образца, сокращенного фенилэфрином]

Образец сокращается под действием фенилэфрина. После сокращения образцов, ставших непрерывной фазой, кумулятивно добавляют испытываемое соединение в количестве 0,1, 1, 10, 100 и 1000 нМ с

интервалом 30 минут. Наконец, добавляют папаверин (100 мкМ), с помощью которого определяют максимальную реакцию релаксации. Степень релаксации от испытываемых соединений при каждой концентрации вычисляют, основываясь на максимальной релаксации под действием папаверина (100 мкМ), которую принимают за 100%. Степень релаксации испытываемого соединения оценивают как ЕС<sub>30</sub> (т.е. количество (нМ) испытываемого соединения, при котором наблюдают степень релаксации в 30% от релаксации в случае папаверина). Результаты показаны в таблице 10.

Таблица 10

Тестируемое соединение (№ примера)	ЕС <sub>30</sub> (нМ)
1	2
2	1
3	5
4	2
5	2
12	3
15	7
18	5
19	3
20	6
25	1
27	4
32	4
36	7
38	6
97	7
102	7
105	3
120	7
157	9

Пример приготовления фармацевтической композиции в виде таблетки.

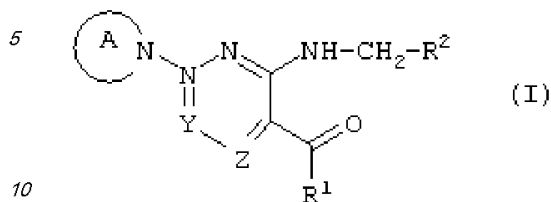
К  
(S)-2-(2-гидрокси-метил-1-пирролидинил)-4-(3-хлор-4-метоксибензиламино)-5-[N-(2-пиримидинилметил)карбамоил]пиримидину (т.е. ингибитору PDE-V) (250 г), маннитулу (325 г) и фумаровой кислоте (100 г) добавляют 25 мас.% водный раствор гидроксипропилцеллюлозы (HPC-SL, Nippon Soda Co., Ltd.) (70 г) и смешивают для грануляции с помощью планетарной мешалки (5DMV-01-г, Dalton Co., Ltd.). Гранулы сушат, сортируют по размеру с помощью классификатора (P-02S, Dalton Co., Ltd.) и просеивают через сито №22. К аликвоте (650 г) полученных гранул добавляют гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения (L-HPC, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) (41,9 г) и стеарат магния (7,0 г) и смешивают с помощью барабанного смесителя двухконусного типа (Yashima Chemical Engineering Co., Ltd.) при 55 об/мин в течение 3 минут и получают гранулы для таблетирования. Гранулы прессуют на роторной таблетировающей машине (CPC818 HUK-DC-AWC, Kikusui Seisakusyo Ltd., пуансон 07,5, 11R, давление сжатия 6 кН/пуансон) и получают таблетки, содержащие ингибитор PDE-V (150 мг/таблетку).

Данные по токсичности:

При пероральном введении коротконогом гончим соединения примера 1 в дозе 100 мг/кг в течение одной недели ни одно животное не погибло.

**Формула изобретения:**

1. Ароматическое азотсодержащее 6-членное циклическое соединение формулы (I)



где кольцо А представляет собой замещенную азотсодержащую гетероциклическую группу, где азотсодержащая гетероциклическая группа представляет собой 5- или 6-членную азотсодержащую гетеромоноциклическую группу, имеющую 1-2 атома азота и также возможно содержащую атом кислорода или серы в гетероциклическом остатке, или 8-10-членную азотсодержащую гетеробизициклическую группу, имеющую 1-3 атома азота и также возможно содержащую атом кислорода или серы в гетероциклическом остатке; заместитель азотсодержащей гетероциклической группы выбирают из группы, состоящей из (1) С<sub>1-6</sub>алкильной группы, (2) гидроксизамещенной С<sub>1-6</sub>алкильной группы, (3) формильной группы, (4) оксогруппы, (5) аминогруппы, (6) гидроксигруппы, (7) (С<sub>1-6</sub>алкокси)карбонильной группы, (8)пиримидильной группы, замещенной (i) бензиламиногруппой, замещенной атомом галогена и С<sub>1-6</sub>алкоксигруппой, и (ii) (С<sub>3-8</sub>циклоалкил)карбамоильной группой, замещенной гидроксигруппой;

35 R<sup>1</sup> представляет собой (1) замещенную С<sub>1-6</sub> алкильную группу, которая может быть необязательно замещена группой, выбранной из группы, состоящей из С<sub>1-6</sub>алкоксигруппы, гидроксигруппы, морфолинильной группы, С<sub>1-6</sub> алкилсульфонильной группы, ди(С<sub>1-6</sub>алкил)фосфиногруппы, ди(С<sub>1-6</sub>алкил)аминогруппы, пиримидинилзамещенной С<sub>1-6</sub>алкиламиногруппы, пиридинильной группы, пиридиламиногруппы и С<sub>1-6</sub>алкилзамещенной пиперазинильной группы, группы формулы -NH-Q-R<sup>3</sup>, где Q и R<sup>3</sup> имеют значения, определенные ниже, или группы формулы: -NH-R<sup>4</sup>, где R<sup>4</sup> имеет значения, 40 определенные ниже, (2) группу формулы -NH-Q-R<sup>3</sup> (в которой R<sup>3</sup> представляет собой замещенную азотсодержащую гетероциклическую группу, где азотсодержащая гетероциклическая группа представляет собой 5- или 6-членную азотсодержащую гетеромоноциклическую 45 группу, имеющую 1-2 атома азота, и также возможно содержащую атом кислорода или серы в гетероциклическом остатке, или 8-10-членную азотсодержащую гетеробизициклическую группу, имеющую 1-3 атома азота и также возможно содержащую атом 50 кислорода или серы в гетероциклическом остатке; заместитель азотсодержащей гетероциклической группы выбирают из группы, состоящей из С<sub>1-6</sub>алкильной группы, гидроксизамещенной С<sub>1-6</sub>алкильной группы, оксогруппы,



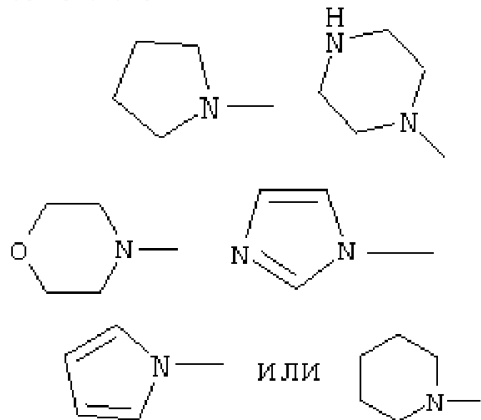
аминогруппы, ди(C<sub>1-6</sub>алкил)аминогруппы, C<sub>2-7</sub>алканоильной группы и цианозамещенной C<sub>1-6</sub>алкильной группы, и Q представляет собой C<sub>1-6</sub>алкиленовую группу или простую связь) или (3) группу формулы -NH-R<sup>4</sup> (в которой R<sup>4</sup> представляет собой замещенную C<sub>3-8</sub>циклоалкильную группу, которая может быть необязательно замещена группой, выбранной из группы, состоящей из гидроксигруппы, C<sub>1-6</sub>алкоксигруппы и пиримидинилоксигруппы);

R<sup>2</sup> представляет собой замещенную арильную группу, которая может быть необязательно замещена группой, выбранной из группы, состоящей из C<sub>1-6</sub>алкоксигруппы, атома галогена, цианогруппы, нитрогруппы, гидроксигруппы и C<sub>1-6</sub>алкильной группы;

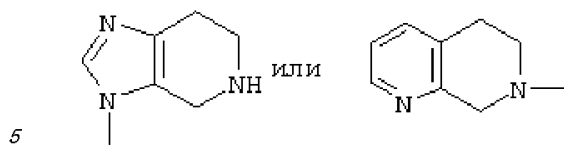
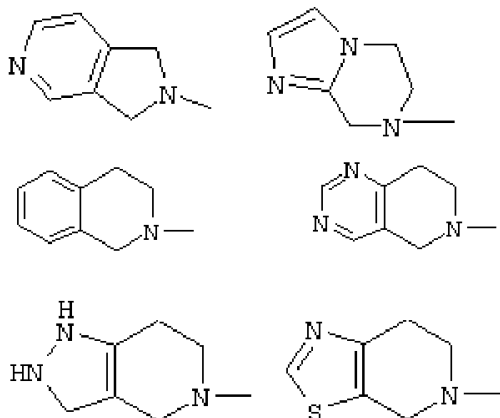
один из Y и Z представляет собой группу формулы =CH—, а другой представляет собой группу формулы =N—,

или его фармацевтически приемлемая соль.

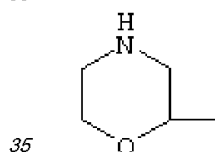
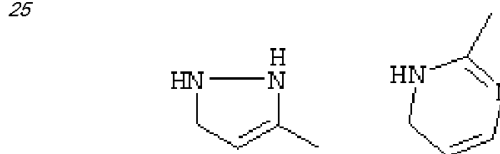
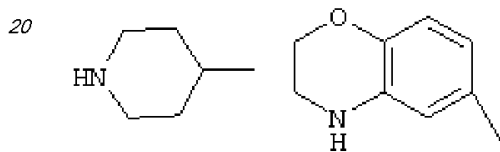
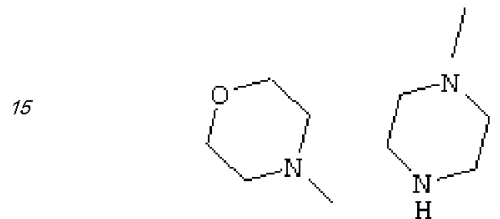
2. Соединение по п.1, в котором азотсодержащая гетероциклическая группа "замещенной азотсодержащей гетероциклической группы" для кольца A представляет собой 5- или 6-членную азотсодержащую гетеромоноциклическую группу формулы



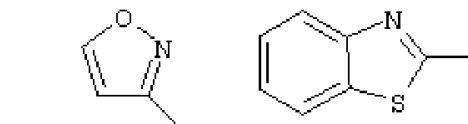
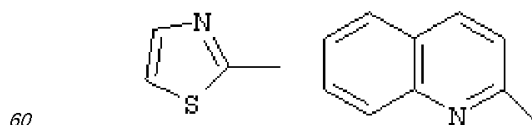
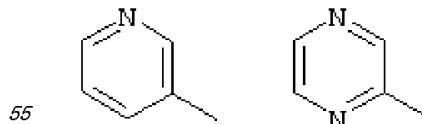
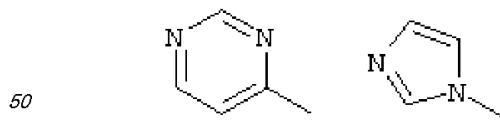
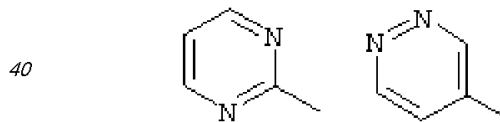
или азотсодержащую гетеробикалическую группу следующей формулы, где указанная выше 5- или 6-членная азотсодержащая гетеромоноциклическая группа и 5- или 6-членная циклическая группа являются конденсированными:

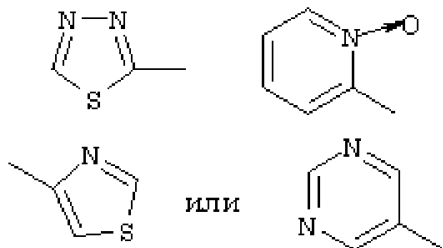


и азотсодержащая гетероциклическая группа "замещенной азотсодержащей гетероциклической группы" для R<sup>3</sup> представляет собой неароматическую азотсодержащую гетероциклическую группу формулы



или ароматическую азотсодержащую гетероциклическую группу формулы

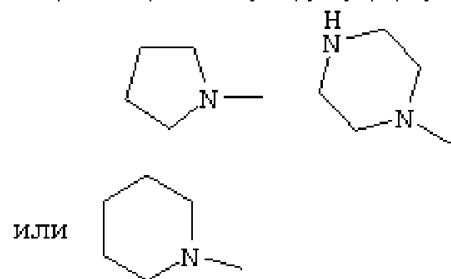




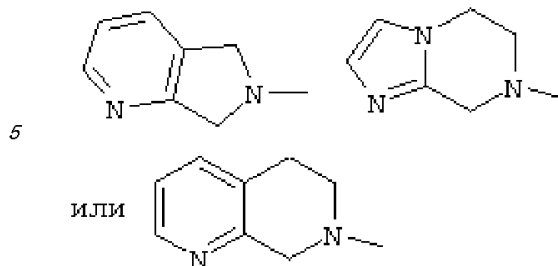
или его фармацевтически приемлемая соль.

3. Соединение по п.1, в котором азотсодержащая гетероциклическая группа "замещенной азотсодержащей гетероциклической группы" для кольца А представляет собой 5- или 6-членную азотсодержащую гетеромоноциклическую группу или 8-10-членную азотсодержащую гетеробикалическую группу и заместитель указанной "замещенной азотсодержащей гетероциклической группы" выбирают из группы, состоящей из С<sub>1-6</sub>алкильной группы, гидроксизамещенной С<sub>1-6</sub>алкильной группы, формильной группы, оксогруппы, R<sup>1</sup> представляет собой С<sub>1-6</sub>алкильную группу, которая может необязательно иметь заместитель, выбранный из группы, состоящей из С<sub>1-6</sub>алкоксигруппы, морфолинильной группы, группу формулы -NH-Q-R<sup>3</sup> или группу формулы -NH-R<sup>4</sup>, "замещенная азотсодержащая гетероциклическая группа" для R<sup>3</sup> представляет собой 5- или 6-членную азотсодержащую гетеромоноциклическую группу, которая может быть необязательно замещена С<sub>1-6</sub>алкильной группой; R<sup>4</sup> представляет собой циклоС<sub>3-8</sub>алкильную группу, имеющую заместитель, выбранный из группы, состоящей из гидроксигруппы, С<sub>1-6</sub>алкоксигруппы; R<sup>2</sup> представляет собой фенильную группу, имеющую заместитель, выбранный из группы, состоящей из С<sub>1-6</sub>алкоксигруппы, атома галогена, цианогруппы.

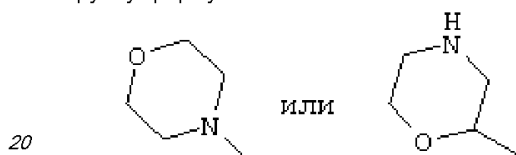
4. Соединение по п.3, в котором азотсодержащая гетероциклическая группа "замещенной азотсодержащей гетероциклической группы" для кольца А представляет собой 5- или 6-членную неароматическую азотсодержащую гетеромоноциклическую группу формулы



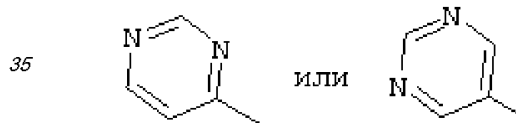
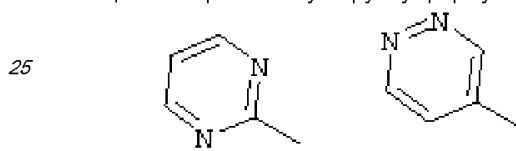
или азотсодержащую гетеробикалическую группу следующей формулы, где указанная выше 5- или 6-членная неароматическая азотсодержащая гетеромоноциклическая группа и 5- или 6-членная ароматическая азотсодержащая гетеромоноциклическая группа являются конденсированными:



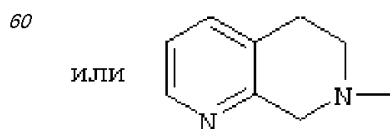
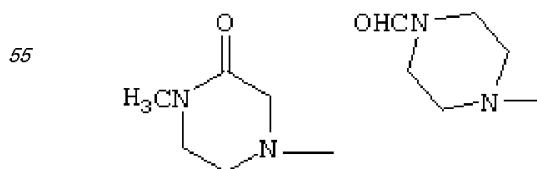
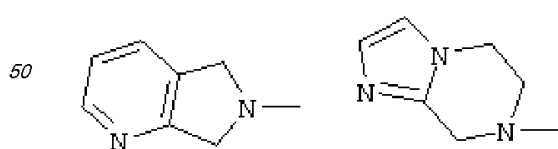
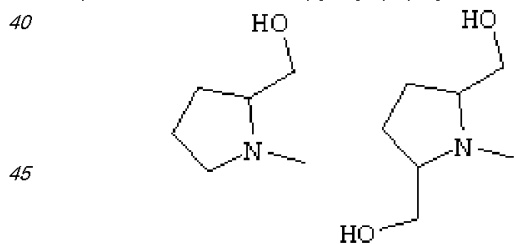
5 азотсодержащая гетероциклическая группа "замещенной азотсодержащей гетероциклической группы" для R<sup>3</sup> представляет собой неароматическую азотсодержащую гетеромоноциклическую группу формулы



или ароматическую азотсодержащую гетеромоноциклическую группу формулы

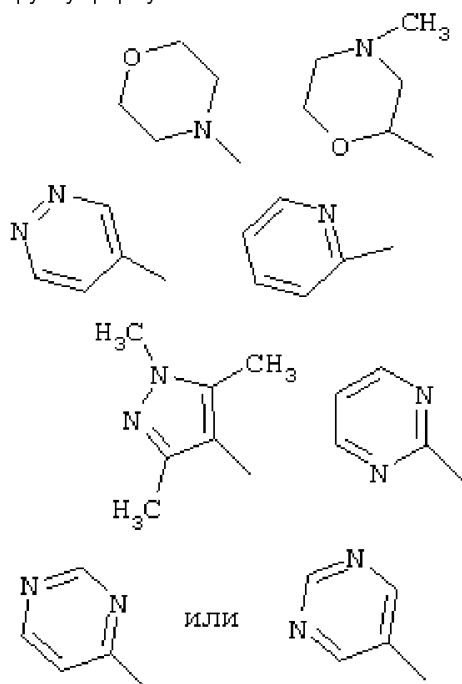


5. Соединение по п.1, в котором кольцо А представляет собой группу формулы

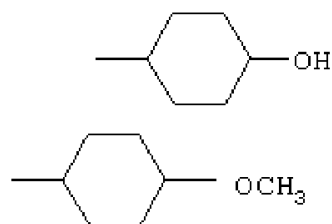


R<sup>1</sup> представляет собой С<sub>1-6</sub>алкильную группу, С<sub>1-6</sub>алкоксизамещенную

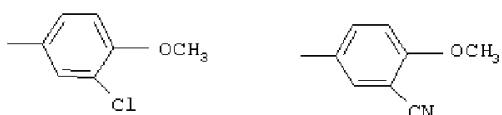
С<sub>1-6</sub>алкильную группу, морфолинилзамещенную С<sub>1-6</sub>алкильную группу, группу формулы -NH-Q-R<sup>3</sup> или группу формулы -NH-R<sup>4</sup>; R<sup>3</sup> представляет собой группу формулы



R<sup>4</sup> представляет собой группу формулы или



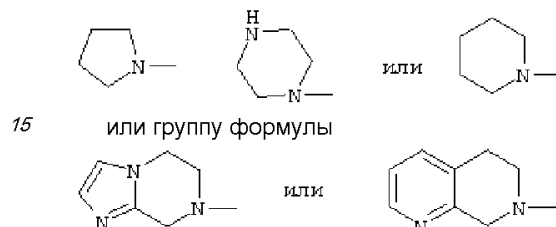
и R<sup>2</sup> представляет собой группу формулы



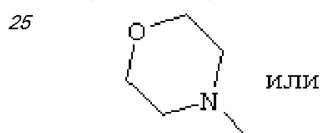
6. Соединение по п.1, в котором азотсодержащая гетероциклическая группа "замещенной азотсодержащей гетероциклической группы" для кольца А представляет собой 5- или 6-членную азотсодержащую гетеромоноциклическую группу или 8-10-членную азотсодержащую гетеробикалическую группу и заместитель указанной "замещенной азотсодержащей гетероциклической группы" выбирают из группы, состоящей из С<sub>1-6</sub>алкильной группы, гидроксизамещенной С<sub>1-6</sub>алкильной группы, формильной группы, оксогруппы; R<sup>1</sup> представляет собой С<sub>1-6</sub>алкоксизамещенную С<sub>1-6</sub>алкильную группу, группу формулы -NH-Q-R<sup>3</sup> или группу формулы -NH-R<sup>4</sup>, "замещенная азотсодержащая гетероциклическая группа" для R<sup>3</sup> представляет собой 5- или 6-членную азотсодержащую гетеромоноциклическую группу, которая может быть необязательно замещена С<sub>1-6</sub>алкильной группой; R<sup>4</sup> представляет собой гидроксизамещенную С<sub>3-8</sub>циклоалкильную группу; R<sup>2</sup> представляет

собой фенильную группу, имеющую заместитель, выбранный из группы, состоящей из С<sub>1-6</sub> алкоксигруппы и атома галогена.

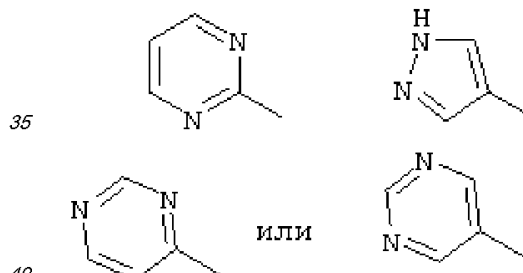
7. Соединение по п.6, в котором азотсодержащая гетероциклическая группа "замещенной азотсодержащей гетероциклической группы" для кольца А представляет собой 5- или 6-членную неароматическую азотсодержащую гетеромоноциклическую группу формулы



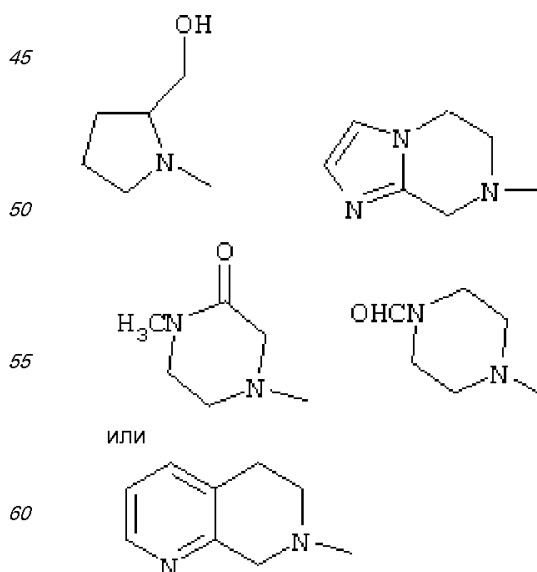
азотсодержащая гетероциклическая группа "замещенной азотсодержащей гетероциклической группы" для R<sup>3</sup> представляет собой неароматическую азотсодержащую гетеромоноциклическую группу формулы



ароматическую азотсодержащую гетеромоноциклическую группу формулы

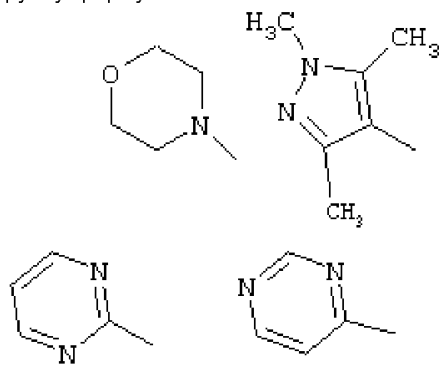


8. Соединение по п.1, в котором кольцо А представляет собой группу формулы

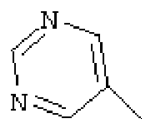


R<sup>1</sup> представляет собой С<sub>1-6</sub>алкоксизамещенную С<sub>1-6</sub>алкильную группу, группу формулы -NH-Q-R<sup>3</sup> или группу

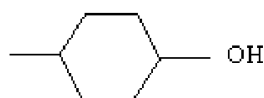
формулы  $-NH-R^4$ ,  $R^3$  представляет собой группу формулы



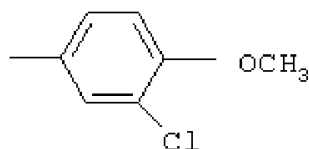
или



$R^4$  представляет собой группу формулы

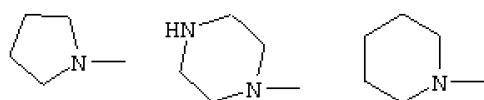


и  $R^2$  представляет собой группу формулы

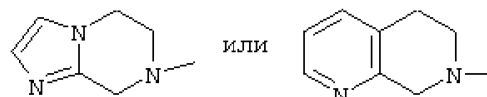


9. Соединение по п.1, в котором азотсодержащая гетероциклическая группа "замещенной азотсодержащей гетероциклической группы" для кольца А представляет собой 5- или 6-членную азотсодержащую гетеромоноциклическую группу или 8-10-членную азотсодержащую гетеробикалическую группу и заместитель указанной "замещенной азотсодержащей гетероциклической группы" представляет собой гидроксизамещенную  $C_{1-6}$ алкильную группу;  $R^1$  представляет собой группу формулы  $-NH-Q-R^3$ , "замещенная азотсодержащая гетероциклическая группа" для  $R^3$  представляет собой 5- или 6-членную азотсодержащую гетеромоноциклическую группу, которая может быть необязательно замещена  $C_{1-6}$ алкильной группой;  $R^2$  представляет собой фенильную группу, замещенную группой, выбранной из группы, состоящей из  $C_{1-6}$ алкокси группы и атома галогена.

10. Соединение по п.9, в котором азотсодержащая гетероциклическая группа "замещенной азотсодержащей гетероциклической группы" для кольца А представляет собой 5- или 6-членную неароматическую азотсодержащую гетеромоноциклическую группу формулы

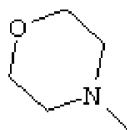


или группу формулы



5 азотсодержащая гетероциклическая группа "замещенной азотсодержащей гетероциклической группы" для  $R^3$  представляет собой неароматическую азотсодержащую гетеромоноциклическую группу формулы

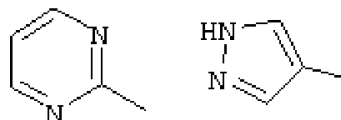
10



15

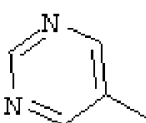
или ароматическую азотсодержащую гетеромоноциклическую группу формулы

20



25

или

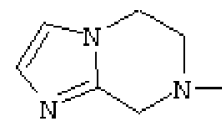


11. Соединение по п.1, в котором кольцо А представляет собой группу формулы

30

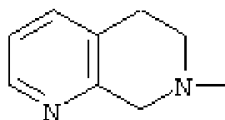


35



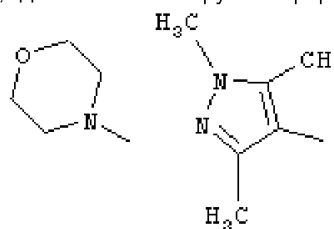
или

40



$R^1$  представляет собой группу формулы  $-NH-Q-R^3$ , где  $R^3$  является группой формулы

45



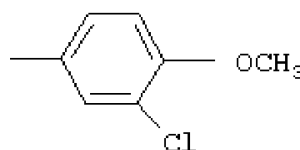
50



55

и  $R^2$  представляет собой группу формулы

60



12. Соединение по любому из пп.1-11, в котором Y представляет собой группу формулы =N-, и Z представляет собой группу формулы =CH-.



етил-1-пирролидинил)пиазидин;  
 (S)-2-(2-гидроксиетил-1-пирролидинил)-4-(3-хлор-4-метоксибензиламино)-5-[N-(1,3,5-триметил-4-пиазолил)карбамоил]пиаимидин или его фармацевтически приемлемая соль.

16. Соединение по п.1, представляющее собой

(S)-2-(2-гидроксиетил-1-пирролидинил)-4-(3-хлор-4-метоксибензиламино)-5-[N-(2-пиаимидинилметил)карбамоил]пиаимидин или его фармацевтически приемлемую соль.

17. Соединение по п.1, представляющее собой

2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,7-нафтиридин-7-ил)-4-(3-хлор-4-метоксибензиламино)-5-[N-(2-морфолиноэтил)карбамоил]пиаимидин или его фармацевтически приемлемую соль.

18. Соединение по п.1, представляющее собой

2-(2-гидроксиетил-1-пирролидинил)-4-(3-хлор-4-метоксибензиламино)-5-[N-(1,3,5-триметил-4-пиазолил)карбамоил]пиаимидин или его фармацевтически приемлемую соль.

19. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп.1-18, обладающие PDE V ингибирующей активностью, пригодные для лечения пациента от дисфункции, связанной с нарушением эрекции.

20. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп.1-18,

обладающие PDE V ингибирующей активностью, пригодные для лечения пациента от диабетического гастропареза.

21. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп.1-18, обладающие PDE V ингибирующей активностью, пригодные для лечения пациента от легочной гипертензии.

22. Фармацевтическая композиция, обладающая PDE V ингибирующей активностью, содержащая в качестве активного ингредиента соединение по любому из пп.1-18 или его фармацевтически приемлемую соль.

23. Соединение по любому из пп.1-18 или его фармацевтически приемлемая соль для использования при лечении пациента от дисфункции, связанной с нарушением эрекции.

24. Соединение по любому из пп.1-18 или его фармацевтически приемлемая соль для использования при лечении пациента от легочной гипертензии.

25. Соединение по любому из пп.1-18 или его фармацевтически приемлемая соль для использования при лечении пациента от диабетического гастропареза.

Приоритет по пунктам:  
 28.04.200 по п.1 (за исключением соединений, охарактеризованных в п.16 и 17),  
 2-15. 18-25;

16.09.1999 по пп.16 и 17.

30

35

40

45

50

55

60