

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202293080** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.08.17

(51) Int. Cl. *A61K 31/422* (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2020.06.19

(54) НОВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В КАЧЕСТВЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ И/ИЛИ ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ, ЗАТРАГИВАЮЩИХ ПИГМЕНТНЫЙ ЭПИТЕЛИЙ СЕТЧАТКИ

(86) PCT/US2020/038715

(72) Изобретатель:

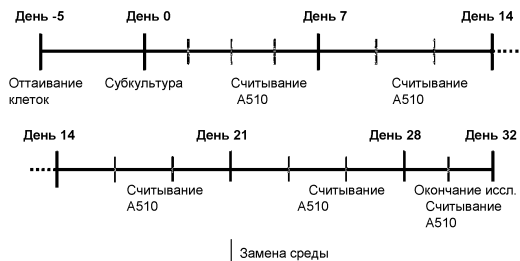
(87) WO 2021/257092 2021.12.23

**Штегер Маттиас, Мюллер Алекс,
Мариго Мауро (CH)**

(71) Заявитель:
**ЭНДОГЕНА ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК.
(US)**

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к новым соединениям и их применению в качестве терапевтически активных веществ для лечения и/или предотвращения заболеваний, затрагивающих пигментный эпителий сетчатки, и, в частности, для лечения и/или предотвращения заболеваний, приводящих к атрофии, дегенерации или разрушению пигментного эпителия сетчатки, которые также могут приводить к атрофии или потере фоторецепторов и/или неоваскуляризации сетчатки.



Схематическое представление ПЭС-скрининга соединений.

202293080

A1

A1

202293080

НОВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В КАЧЕСТВЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ И/ИЛИ ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ, ЗАТРАГИВАЮЩИХ ПИГМЕНТНЫЙ ЭПИТЕЛИЙ СЕТЧАТКИ

Настоящее изобретение относится к новым соединениям и их применению в качестве
5 терапевтически активных веществ для лечения и/или предотвращения заболеваний, затрагивающих пигментный эпителий сетчатки, и, в частности, для лечения и/или предотвращения заболеваний, приводящих к атрофии, дегенерации или разрушению пигментного эпителия сетчатки, которые также могут приводить к атрофии или потере фоторецепторов и/или неоваскуляризации сетчатки.

10 Важным семейством заболеваний, связанных с дегенерацией и гибелью пигментного эпителия сетчатки (ПЭС), является макулярная дегенерация. Макулярная дегенерация характеризуется прогрессирующей потерей центрального зрения, связанной с аномалиями мембраны Бруха, сосудистой оболочки, нейронов сетчатки и/или пигментного эпителия сетчатки. Под макулой понимают центральную область сетчатки с приблизительным
15 диаметром от 0,3 до 0,5 см. Благодаря высокой плотности колбочек макула обеспечивает детальное зрение для таких действий, как чтение, вождение или распознавание лиц.

Так называемая возрастная макулярная дегенерация (ВМД), наиболее распространенная форма макулярной дегенерации, связана с прогрессирующей потерей остроты зрения в
20 центральной части поля зрения, изменениями в цветовом зрении и аномальной адаптацией к темноте и чувствительностью. ВМД является основной причиной необратимой потери зрения в развитых странах, затрагивающей примерно 2% людей. Распространенность ВМД увеличивается с возрастом, и ее этиология является многофакторной.

Среди ключевых факторов, способствующих заболеванию и его прогрессированию, потеря функциональных клеток ПЭС и изменения в их базальной мембране, мембране Бруха. ПЭС
25 представляет собой непрерывный клеточный монослой, расположенный между светочувствительными фоторецепторами и сосудистой оболочкой, обеспечивающей кровоснабжение сетчатки. Поскольку клетки ПЭС выполняют питающую роль для высокометаболических фоторецепторов, обеспечивая энергию и факторы роста, удаляя отходы и обеспечивая рециркуляцию основных соединений зрительного цикла, потеря
30 ПЭС в конечном итоге приводит к отказу фоторецепторов и их потере.

Два основных клинических проявления ВМД были описаны как сухая, или атрофическая, форма (далее - сухая ВМД) и влажная, или неоваскулярная, форма (далее - влажная ВМД).

Сухая ВМД связана с атрофической гибелью клеток центральной сетчатки или макулы. У примерно 10-20% пациентов с сухой ВМД продолжается прогрессирование до второй формы, известной как влажная или неоваскулярная ВМД. На таких поздних стадиях ВМД атрофия ПЭС (географическая атрофия) и/или развитие новых кровеносных сосудов, развивающихся из хориоидальных сосудов (неоваскуляризация), дополнительно ведут к гибели фоторецепторов и потере центрального зрения. Такая потеря центрального зрения, которая имеет решающее значение для чтения, распознавания лиц и выполнения многих повседневных задач, по существу отрезает больного от окружающего мира.

В настоящее время не существует утвержденного лечения сухой ВМД или ее распространенной формы, известной как географическая атрофия (ГА), и многие пациенты с неоваскулярной ВМД становятся инвалидами по зрению, несмотря на применяемую в настоящее время терапию анти-VEGF агентами, такими как Lucentis[®]. Фармакологические подходы к лечению потери зрения при сухой ВМД, вызванной лежащим в ее основе повреждением ПЭС, различаются, но все они направлены на контроль механизмов, которые, как полагают, первоначально вызывают повреждение (например, системы комплемента), а не на обращение вспять повреждения, вызванного потерей клеток ПЭС. Исследуемые альтернативные подходы включают трансплантацию индуцированных плюрипотентных стволовых клеток или зрелых клеток ПЭС.

Друзы представляют собой крошечные желтые или белые скопления внеклеточного вещества, которые накапливаются между мембраной Бруха и пигментным эпителием сетчатки глаза. Присутствие друз является признаком возрастной дегенерации желтого пятна. Недавние исследования друз выявили роль воспаления и других иммуноопосредованных процессов, в частности активации комплемента, в этиологии ранних и поздних форм ВМД. В EP 2302076 раскрыто, что белок фактора Н (HF1), основной ингибитор альтернативного пути комплемента, накапливается в друзах и синтезируется локально пигментным эпителием сетчатки и, таким образом, обеспечивает введение лекарственного средства, которое уменьшает количество варианта фактора Н или экспрессию гена, кодирующего фактор Н, в количестве, эффективном для уменьшения симптома ВМД у пациента.

US 9815819 B2 относится к соединениям, которые модулируют, и предпочтительно ингибируют, активацию альтернативного пути комплемента в качестве способа лечения или предупреждения ВМД.

WO 2015/138628 относится к конструкциям вектора AAV, которые способны доставлять

противовоспалительные пептиды в сетчатку пациентов с ВМД и оптимизированы для такой доставки.

В AU 2019/226198 описан способ получения по существу очищенной культуры клеток ПЭС, пригодных для трансплантации.

- 5 CN 103656742 относится к способу получения функционализированных пигментных эпителиальных клеточных трансплантатов сетчатки для трансплантации в сетчатку пациентов с ВМД.

В RU 2628697 описан способ получения клеточного слоя из клеток пигментного эпителия сетчатки удобным и стабильным способом без использования искусственной мембраны, обеспечивающий высокую степень приживления при трансплантации интраокулярно.

В PCT/US19/68768 описано применение малых молекул для инициирования эндогенной регенерации фоторецепторов, полученных из стволовых клеток сетчатки и клеток-предшественников, при дистрофии сетчатки, т.е. пигментном ретините. Напротив, настоящее изобретение относится к лечению и/или предотвращению заболеваний глаз, связанных с ПЭС, путем стимуляции пигментации и/или роста клеток ПЭС млекопитающих.

В случае влажной ВМД был достигнут значительный прогресс в разработке препаратов, которые антагонизируют эффекты фактора роста эндотелия сосудов (анти-VEGF). Однако эти методы лечения не направлены на устранение повреждений слоя ПЭС, а только на подавление неоваскуляризации. Кроме того, они не являются лечебными, а эффективны лишь для сохранения текущего состояния заболевания.

Таким образом, задача настоящего изобретения заключается в обеспечении терапевтических агентов для лечения и/или предотвращения заболеваний, связанных с ПЭС, и, в частности, для лечения ВМД.

- 25 Указанная задача решена с помощью соединения формулы (I). Дополнительные предпочтительные варианты реализации являются объектом зависимых пунктов формулы изобретения.

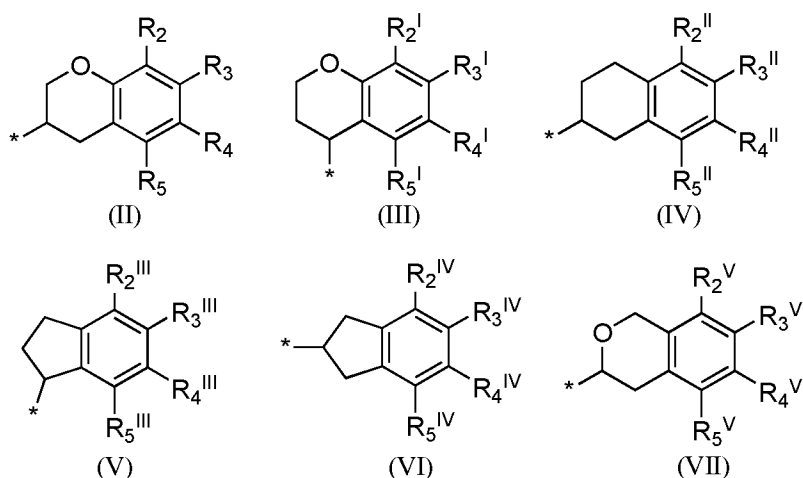
Было показано, что новые соединения формулы (I) стимулируют пигментацию и/или рост клеток ПЭС млекопитающих. Эта стимуляция пигментации и/или роста эндогенных клеток ПЭС позволяет осуществлять контролируемое восстановление и регенерацию сетчатки.

или его фармацевтически приемлемой соли, рацемической смеси, соответствующего энантиомера или, если применимо, соответствующего диастереомера,

где:

5 R_1 , R_{11} и R_{12} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, фтора, хлора, метокси, трифторметила, метила, диметиламиноэтокси и дифторметокси, причем по меньшей мере один из R_1 , R_{11} и R_{12} не представляет собой водород,

R выбран из группы, состоящей из остатка формулы (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII)



где

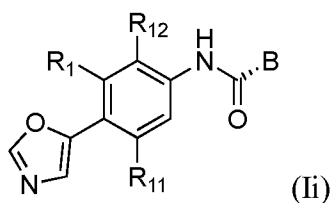
10 «*» обозначает место присоединения к остальной части молекулы, и

R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_2^I , R_3^I , R_4^I , R_5^I , R_2^{II} , R_3^{II} , R_4^{II} , R_5^{II} , R_2^{III} , R_3^{III} , R_4^{III} , R_5^{III} , R_2^{IV} , R_3^{IV} , R_4^{IV} , R_5^{IV} , R_2^V , R_3^V , R_4^V , R_5^V независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, неразветвленного или разветвленного алкила, содержащего от 1 до 3 атомов углерода, фтора, хлора, брома, метокси, этокси, пропокси, трифторметила и дифторметокси.

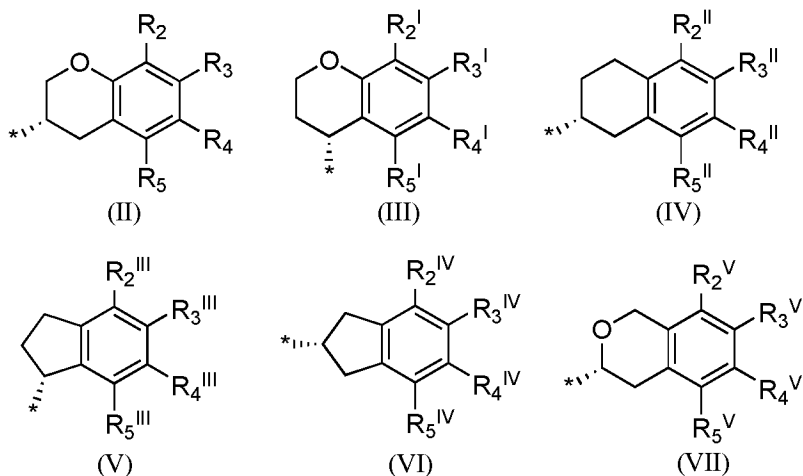
15 Термин «фармацевтически приемлемая соль» означает терапевтически активные, нетоксичные формы кислой соли, способные образовывать соединение согласно настоящему изобретению.

В одном из вариантов реализации настоящего изобретения асимметричный центр в положении * кольца остатка формулы (II), (III), (IV), (V), (VI) и (VII) имеет конфигурацию, показанную ниже, т.е. соединение формулы (Ii)

20

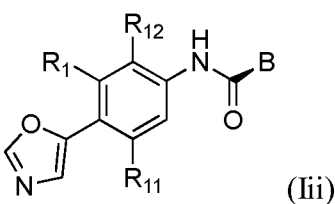


при этом В выбран из группы, состоящей из остатка формулы (II), (III), (IV), (V), (VII)

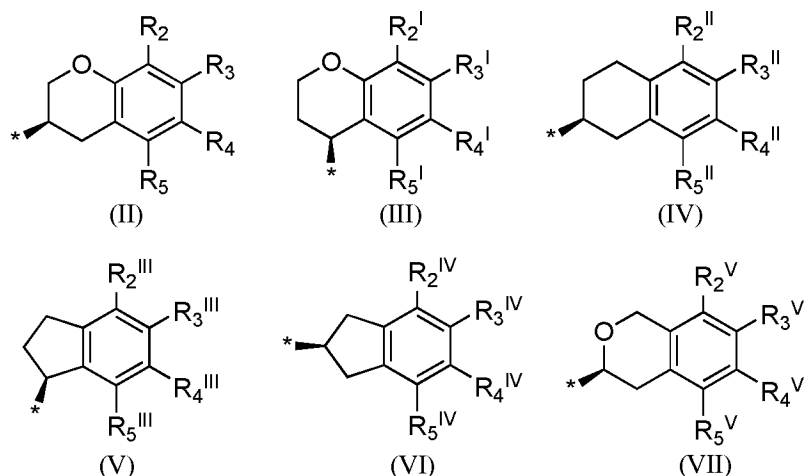


и $R_2, R_3, R_4, R_5, R_2^I, R_3^I, R_4^I, R_5^I, R_2^{II}, R_3^{II}, R_4^{II}, R_5^{II}, R_2^{III}, R_3^{III}, R_4^{III}, R_5^{III}, R_2^{IV}, R_3^{IV}, R_4^{IV}, R_5^{IV},$
 5 $R_2^V, R_3^V, R_4^V, R_5^V$ имеют такие же значения, как приведено выше.

Согласно другому варианту реализации настоящего изобретения асимметричный центр в положении * кольца остатка формулы (II), (III), (IV), (V), (VI) и (VII) имеет конфигурацию, показанную ниже, т.е. соединение формулы (Iii)



10 при этом В выбран из группы, состоящей из остатка формулы (II), (III), (IV), (V), (VI) и (VII)



и R₂, R₃, R₄, R₅, R₂^I, R₃^I, R₄^I, R₅^I, R₂^{II}, R₃^{II}, R₄^{II}, R₅^{II}, R₂^{III}, R₃^{III}, R₄^{III}, R₅^{III}, R₂^{IV}, R₃^{IV}, R₄^{IV}, R₅^{IV}, R₂^V, R₃^V, R₄^V, R₅^V имеют такие же значения, как приведено выше.

- 5 Таким образом, остаток В может быть незамещенным, монозамещенным или полизамещенным. Термин «незамещенный» означает, что все остатки В представляют собой водород. Термин «монозамещенный» означает, что один из остатков В не представляет собой водород, а термин «полизамещенный» означает, что по меньшей мере два из остатков В не представляют собой водород.
- 10 Предпочтительно остаток В является незамещенным или монозамещенным.

Предпочтительно в остатке В соединения формулы (I) остатки R₃, R₄, R₃^I, R₄^I, R₃^{II}, R₄^{II}, R₃^{III}, R₄^{III}, R₃^{IV}, R₄^{IV}, R₃^V, R₄^V независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, хлора, фтора, метокси и этокси.

- 15 В одном варианте реализации изобретения остатки R₂, R₃, R₅, R₂^I, R₃^I, R₅^I, R₂^{II}, R₃^{II}, R₅^{II}, R₂^{III}, R₃^{III}, R₅^{III}, R₂^{IV}, R₃^{IV}, R₅^{IV}, R₂^V, R₃^V, R₅^V представляют собой водород, а R₄, R₄^I, R₄^{II}, R₄^{III}, R₄^{IV}, R₄^V выбраны из группы, состоящей из фтора, хлора, метокси и этокси.

- 20 В другом варианте реализации в монозамещенном остатке В соединения формулы (I) остатки R₂, R₄, R₅, R₂^I, R₄^I, R₅^I, R₂^{II}, R₄^{II}, R₅^{II}, R₂^{III}, R₄^{III}, R₅^{III}, R₂^{IV}, R₄^{IV}, R₅^{IV}, R₂^V, R₄^V, R₅^V представляют собой водород, а R₃, R₃^I, R₃^{II}, R₃^{III}, R₃^{IV}, R₃^V выбраны из группы, состоящей из фтора, хлора, метокси и этокси.

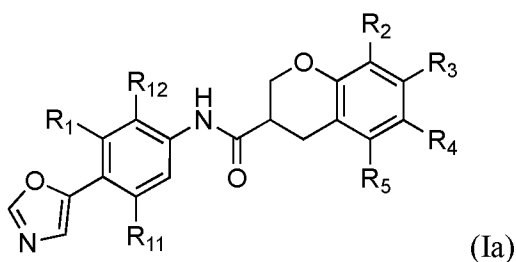
В другом варианте реализации в соединении согласно настоящему изобретению R₁ представляет собой хлор или метокси, R₁₁ и R₁₂ оба представляют собой водород, а остаток В является незамещенным или монозамещенным, предпочтительно монозамещенным. Указанные соединения проявляют превосходную биологическую активность.

В другом аспекте настоящего изобретения в соединении по настоящему изобретению R₁₂ представляет собой метил, дифторметокси или диметиламино-этокси, R₁ и R₁₁ оба представляют собой водород, а остаток В является незамещенным или монозамещенным.

В другом аспекте настоящего изобретения в соединении согласно настоящему изобретению R₁ представляет собой метил или трифторметил, R₁₂ и R₁₁ оба представляют собой водород, и остаток В является незамещенным или монозамещенным.

Согласно другому аспекту настоящего изобретения в соединении согласно настоящему изобретению R₁ и R₁₁ независимо друг от друга представляют собой хлора, фтора или метокси, R₁₂ представляет собой водород, а остаток В является незамещенным или монозамещенным.

Один из вариантов реализации настоящего изобретения относится к соединению формулы (Ia)



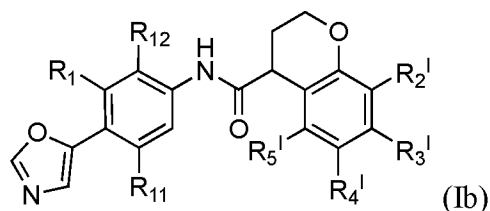
или его фармацевтически приемлемой соли, рацемической смеси, соответствующего энантиомера или, если применимо, соответствующего диастереомера,

где:

R₁, R₁₁, R₁₂, R₂, R₃, R₄ и R₅ имеют такие же значения, как приведено выше. Предпочтительно остаток В формулы Ia является незамещенным или монозамещенным. Наиболее предпочтительно R₁ представляет собой хлор, R₁₁ и R₁₂ представляют собой водород, и остаток В является незамещенным.

В альтернативном варианте R₁ представляет собой хлор, R₁₁ и R₁₂ представляют собой водород, и остаток В является монозамещенным, где R₂ и R₅ представляют собой водород, и один из R₃ или R₄ представляет собой водород, а другой остаток выбран из группы, состоящей из фтора, хлора, метокси и этокси, то есть остаток В является монозамещенным и R₃ или R₄ выбран из группы, состоящей из фтора, хлора, метокси и этокси.

Другой вариант настоящего изобретения относится к соединению формулы (Ib)



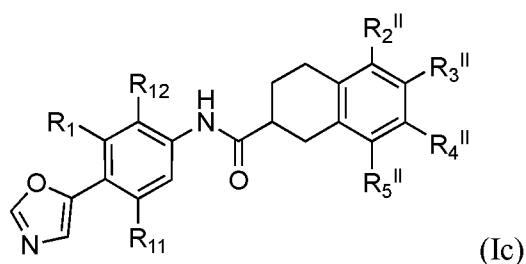
или его фармацевтически приемлемой соли, рацемической смеси, соответствующего энантиомера или, если применимо, соответствующего диастереомера,

5 где:

R_1 , R_{11} , R_{12} , R_2^I , R_3^I , R_4^I и R_5^I имеют такие же значения, как приведено выше. Предпочтительно остаток В в формуле Ib является незамещенным или монозамещенным. Наиболее предпочтительно R_1 представляет собой хлор, R_{11} и R_{12} представляют собой водород, и остаток В является незамещенным.

10 В альтернативном варианте R_1 представляет собой хлор, R_{11} и R_{12} представляют собой водород, и остаток В является монозамещенным, где R_2^I и R_5^I представляют собой водород, и один из R_3^I или R_4^I представляет собой водород, а другой остаток выбран из группы, состоящей из фтора, хлора, метокси и этокси, т.е. остаток В является монозамещенным и R_3^I или R_4^I выбран из группы, состоящей из фтора, хлора, метокси и этокси.

15 Другой вариант реализации настоящего изобретения относится к соединению формулы (Ic)



или его фармацевтически приемлемой соли, рацемической смеси, соответствующего энантиомера или, если применимо, соответствующего диастереомера,

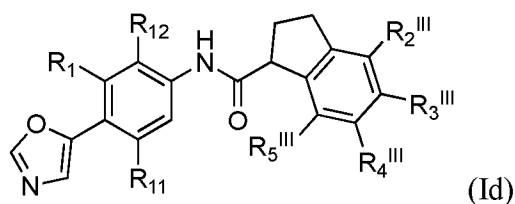
где:

20 R_1 , R_{11} , R_{12} , R_2^{II} , R_3^{II} , R_4^{II} и R_5^{II} имеют такие же значения, как приведено выше. Предпочтительно остаток В формулы Ic является незамещенным или монозамещенным. Наиболее предпочтительно R_1 представляет собой хлор, R_{11} и R_{12} представляют собой

водород, и остаток В является незамещенным.

В альтернативном варианте R_1 представляет собой хлора, R_{11} и R_{12} представляют собой водород, и остаток В является монозамещенным, где R_2^{II} и R_5^{II} представляют собой водород, и один из R_3^{II} или R_4^{II} представляет собой водород, и другой остаток выбран из
5 группы, состоящей из фтора, хлора, метокси и этокси, т.е. остаток В является монозамещенным и R_3^{II} или R_4^{II} выбран из группы, состоящей из фтора, хлора, метокси и этокси.

Другой вариант настоящего изобретения относится к соединению формулы (Id)



10 или его фармацевтически приемлемой соли, рацемической смеси, соответствующего энантиомера или, если применимо, соответствующего диастереомера,

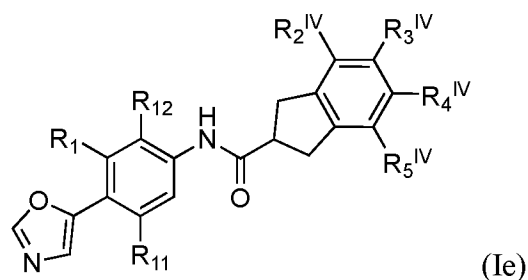
где:

R_1 , R_{11} , R_{12} , R_2^{III} , R_3^{III} , R_4^{III} и R_5^{III} имеют такие же значения, как приведено выше. Предпочтительно остаток В в формуле Id является незамещенным или монозамещенным.

15 Наиболее предпочтительно R_1 представляет собой хлор, R_{11} и R_{12} представляют собой водород, и остаток В является незамещенным.

В альтернативном варианте R_1 представляет собой хлора, R_{11} и R_{12} представляют собой водород, и остаток В является монозамещенным, где R_2^{III} и R_5^{III} представляют собой водород, и один из R_3^{III} или R_4^{III} представляет собой водород, а другой остаток выбран из
20 группы, состоящей из фтора, хлора, метокси и этокси, т.е. остаток В является монозамещенным и R_3^{III} или R_4^{III} выбран из группы, состоящей из фтора, хлора, метокси и этокси.

Другой вариант реализации настоящего изобретения относится к соединению формулы (Ie)



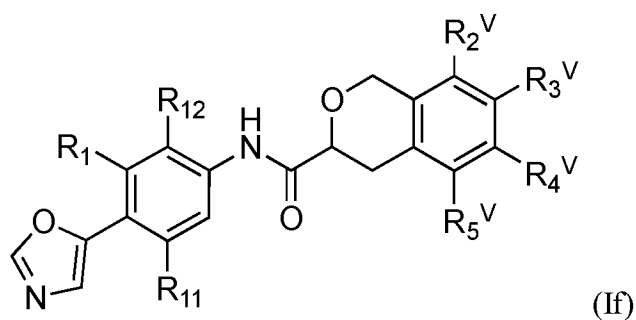
или его фармацевтически приемлемой соли, рацемической смеси, соответствующего энантиомера или, если применимо, соответствующего диастереомера,

где:

- 5 R_1 , R_{11} , R_{12} , R_2^{IV} , R_3^{IV} , R_4^{IV} и R_5^{IV} имеют такие же значения, как приведено выше. Предпочтительно остаток В формулы Ie является незамещенным или монозамещенным. Наиболее предпочтительно R_1 представляет собой хлор, R_{11} и R_{12} представляют собой водород, и остаток В является незамещенным.

- 10 В альтернативном варианте R_1 представляет собой хлор, R_{11} и R_{12} представляют собой водород, и остаток В является монозамещенным, где R_2^{IV} и R_5^{IV} представляют собой водород, и один из R_3^{IV} или R_4^{IV} представляет собой водород, а другой остаток выбран из группы, состоящей из фтора, хлора, метокси и этокси, т.е. остаток В является монозамещенным и R_3^{IV} или R_4^{IV} выбран из группы, состоящей из фтора, хлора, метокси и этокси.

- 15 Другой вариант настоящего изобретения относится к соединению формулы (If)



или его фармацевтически приемлемой соли, рацемической смеси, соответствующего энантиомера или, если применимо, соответствующего диастереомера,

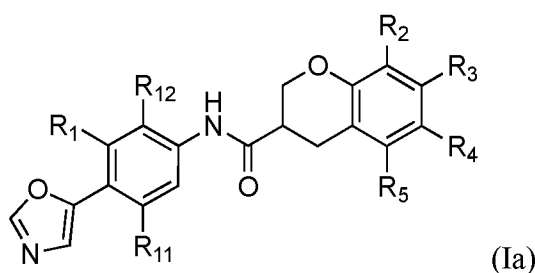
где:

- 20 R_1 , R_{11} , R_{12} , R_2^V , R_3^V , R_4^V и R_5^V имеют такие же значения, как приведено выше. Предпочтительно остаток В в формуле If является незамещенным или монозамещенным.

Наиболее предпочтительно R₁ представляет собой хлор, R₁₁ и R₁₂ представляют собой водород, и остаток В является незамещенным.

В альтернативном варианте R₁ представляет собой хлор, R₁₁ и R₁₂ представляют собой водород, и остаток В является монозамещенным, где R₂^V и R₅^V представляют собой водород, и один из R₃^V или R₄^V представляет собой водород, а другой остаток выбран из группы, состоящей из фтора, хлора, метокси и этокси, т.е. остаток В является монозамещенным и R₃^V или R₄^V выбран из группы, состоящей из фтора, хлора, метокси и этокси.

Предпочтительно соединение формулы (Ia)



10

предпочтительно выбрано из группы, состоящей из соединений формулы (I), где R₁, R₁₁, R₁₂, R₂, R₃, R₄ и R₅ имеют значения, указанные в таблице 1:

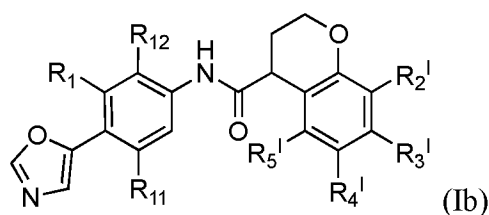
Таблица 1						
R ₁	R ₁₁	R ₁₂	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
CF ₃	H	H	F	H	H	H
CF ₃	H	H	H	CH ₃	H	H
CF ₃	H	H	H	F	H	H
CF ₃	H	H	H	H	F	H
CF ₃	H	H	H	H	H	OCH ₃
CF ₃	H	H	H	H	Cl	H
CF ₃	H	H	H	H	OCH ₃	H
CH ₃	H	H	F	H	H	H
CH ₃	H	H	H	CH ₃	H	H
CH ₃	H	H	H	F	H	H
CH ₃	H	H	H	H	F	H
CH ₃	H	H	H	H	H	OCH ₃
CH ₃	H	H	H	H	Cl	H
CH ₃	H	H	H	H	OCH ₃	H
Cl	H	H	F	H	F	H
Cl	H	H	F	H	H	H
Cl	H	H	H	CH ₃	H	H
Cl	H	H	H	F	F	H
Cl	H	H	H	F	H	H
Cl	H	H	H	H	Cl	H
Cl	H	H	H	H	F	H

Cl	H	H	H	H	H	OCF ₂ H
Cl	H	H	H	H	H	OCH ₃
Cl	H	H	H	H	OCF ₂ H	H
Cl	H	H	H	H	OCH ₃	H
F	H	H	F	H	H	H
F	H	H	H	CH ₃	H	H
F	H	H	H	F	H	H
F	H	H	H	H	F	H
F	H	H	H	H	H	OCH ₃
F	H	H	H	H	Cl	H
F	H	H	H	H	OCH ₃	H
H	H	CF ₃	F	H	H	H
H	H	CF ₃	H	CH ₃	H	H
H	H	CF ₃	H	F	H	H
H	H	CF ₃	H	H	F	H
H	H	CF ₃	H	H	H	OCH ₃
H	H	CF ₃	H	H	Cl	H
H	H	CF ₃	H	H	OCH ₃	H
H	H	CH ₃	F	H	H	H
H	H	CH ₃	H	CH ₃	H	H
H	H	CH ₃	H	F	H	H
H	H	CH ₃	H	H	F	H
H	H	CH ₃	H	H	H	OCH ₃
H	H	CH ₃	H	H	Cl	H
H	H	CH ₃	H	H	OCH ₃	H
H	H	OCF ₂ H	F	H	H	H
H	H	OCF ₂ H	H	CH ₃	H	H
H	H	OCF ₂ H	H	F	H	H
H	H	OCF ₂ H	H	H	F	H
H	H	OCF ₂ H	H	H	H	OCH ₃
H	H	OCF ₂ H	H	H	Cl	H
H	H	OCF ₂ H	H	H	OCH ₃	H
H	H	OCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	F	H	H	H
H	H	OCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	CH ₃	H	H
H	H	OCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	F	H	H
H	H	OCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	H	F	H
H	H	OCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	H	H	OCH ₃
H	H	OCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	H	Cl	H
H	H	OCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	H	OCH ₃	H
OCF ₂ H	H	H	F	H	H	H
OCF ₂ H	H	H	H	CH ₃	H	H
OCF ₂ H	H	H	H	F	H	H
OCF ₂ H	H	H	H	H	F	H
OCF ₂ H	H	H	H	H	H	OCH ₃
OCF ₂ H	H	H	H	H	Cl	H
OCF ₂ H	H	H	H	H	OCH ₃	H
OCH ₃	H	H	F	H	H	H
OCH ₃	H	H	H	CH ₃	H	H
OCH ₃	H	H	H	F	H	H
OCH ₃	H	H	H	H	F	H

OCH ₃	H	H	H	H	H	OCH ₃
OCH ₃	H	H	H	H	Cl	H
OCH ₃	H	H	H	H	OCH ₃	H
CF ₃	F	H	F	H	H	H
CF ₃	F	H	H	CH ₃	H	H
CF ₃	F	H	H	F	H	H
CF ₃	F	H	H	H	F	H
CF ₃	F	H	H	H	H	OCH ₃
CF ₃	F	H	H	H	Cl	H
CF ₃	F	H	H	H	OCH ₃	H
CH ₃	F	H	F	H	H	H
CH ₃	F	H	H	CH ₃	H	H
CH ₃	F	H	H	F	H	H
CH ₃	F	H	H	H	F	H
CH ₃	F	H	H	H	H	OCH ₃
CH ₃	F	H	H	H	Cl	H
CH ₃	F	H	H	H	OCH ₃	H
Cl	F	H	F	H	F	H
Cl	F	H	F	H	H	H
Cl	F	H	H	CH ₃	H	H
Cl	F	H	H	F	F	H
Cl	F	H	H	F	H	H
Cl	F	H	H	H	Cl	H
Cl	F	H	H	H	F	H
Cl	F	H	H	H	H	OCF ₂ H
Cl	F	H	H	H	H	OCH ₃
F	F	H	F	H	H	H
F	F	H	H	CH ₃	H	H
F	F	H	H	F	H	H
F	F	H	H	H	F	H
F	F	H	H	H	H	OCH ₃
F	F	H	H	H	Cl	H
F	F	H	H	H	OCH ₃	H
H	F	CF ₃	F	H	H	H
H	F	CF ₃	H	CH ₃	H	H
H	F	CF ₃	H	F	H	H
H	F	CF ₃	H	H	F	H
H	F	CF ₃	H	H	H	OCH ₃
H	F	CF ₃	H	H	Cl	H
H	F	CF ₃	H	H	OCH ₃	H
H	F	CH ₃	F	H	H	H
H	F	CH ₃	H	CH ₃	H	H
H	F	CH ₃	H	F	H	H
H	F	CH ₃	H	H	F	H
H	F	CH ₃	H	H	H	OCH ₃
H	F	CH ₃	H	H	Cl	H
H	F	CH ₃	H	H	OCH ₃	H
H	F	OCF ₂ H	F	H	H	H
H	F	OCF ₂ H	H	CH ₃	H	H
H	F	OCF ₂ H	H	F	H	H

H	F	OCF ₂ H	H	H	F	H
H	F	OCF ₂ H	H	H	H	OCH ₃
H	F	OCF ₂ H	H	H	Cl	H
H	F	OCF ₂ H	H	H	OCH ₃	H
OCF ₂ H	F	H	F	H	H	H
OCF ₂ H	F	H	H	CH ₃	H	H
OCF ₂ H	F	H	H	F	H	H
OCF ₂ H	F	H	H	H	F	H
OCF ₂ H	F	H	H	H	H	OCH ₃
OCF ₂ H	F	H	H	H	Cl	H
OCF ₂ H	F	H	H	H	OCH ₃	H
OCH ₃	F	H	F	H	H	H
OCH ₃	F	H	H	CH ₃	H	H
OCH ₃	F	H	H	F	H	H
OCH ₃	F	H	H	H	F	H
OCH ₃	F	H	H	H	H	OCH ₃
OCH ₃	F	H	H	H	Cl	H
OCH ₃	F	H	H	H	OCH ₃	H

Соединение формулы (Ib)



- 5 предпочтительно выбрано из группы, состоящей из соединений формулы (I), где R₁, R₁₁, R₁₂, R₂^I, R₃^I, R₄^I и R₅^I имеют значения, указанные в таблице 2:

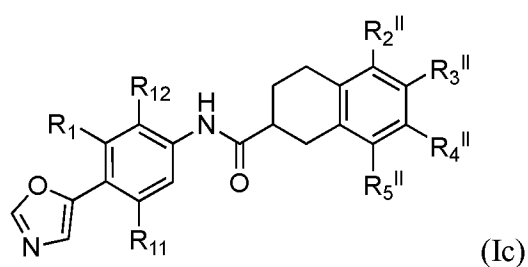
R ₁	R ₁₁	R ₁₂	R ₂ ^I	R ₃ ^I	R ₄ ^I	R ₅ ^I
CF ₃	H	H	F	H	H	H
CF ₃	H	H	H	CH ₃	H	H
CF ₃	H	H	H	F	H	H
CF ₃	H	H	H	H	F	H
CF ₃	H	H	H	H	H	OCH ₃
CF ₃	H	H	H	H	Cl	H
CF ₃	H	H	H	H	OCH ₃	H
CH ₃	H	H	F	H	H	H
CH ₃	H	H	H	CH ₃	H	H
CH ₃	H	H	H	F	H	H
CH ₃	H	H	H	H	F	H
CH ₃	H	H	H	H	H	OCH ₃
CH ₃	H	H	H	H	Cl	H

CH ₃	H	H	H	H	OCH ₃	H
Cl	H	H	F	H	F	H
Cl	H	H	F	H	H	H
Cl	H	H	H	CH ₃	H	H
Cl	H	H	H	F	F	H
Cl	H	H	H	F	H	H
Cl	H	H	H	H	Cl	H
Cl	H	H	H	H	F	H
Cl	H	H	H	H	H	OCF ₂ H
Cl	H	H	H	H	H	OCH ₃
Cl	H	H	H	H	OCF ₂ H	H
Cl	H	H	H	H	OCH ₃	H
F	H	H	F	H	H	H
F	H	H	H	CH ₃	H	H
F	H	H	H	F	H	H
F	H	H	H	H	F	H
F	H	H	H	H	H	OCH ₃
F	H	H	H	H	Cl	H
F	H	H	H	H	OCH ₃	H
H	H	CF ₃	F	H	H	H
H	H	CF ₃	H	CH ₃	H	H
H	H	CF ₃	H	F	H	H
H	H	CF ₃	H	H	F	H
H	H	CF ₃	H	H	H	OCH ₃
H	H	CF ₃	H	H	Cl	H
H	H	CF ₃	H	H	OCH ₃	H
H	H	CH ₃	F	H	H	H
H	H	CH ₃	H	CH ₃	H	H
H	H	CH ₃	H	F	H	H
H	H	CH ₃	H	H	F	H
H	H	CH ₃	H	H	H	OCH ₃
H	H	CH ₃	H	H	Cl	H
H	H	CH ₃	H	H	OCH ₃	H
H	H	OCF ₂ H	F	H	H	H
H	H	OCF ₂ H	H	CH ₃	H	H
H	H	OCF ₂ H	H	F	H	H
H	H	OCF ₂ H	H	H	F	H
H	H	OCF ₂ H	H	H	H	OCH ₃
H	H	OCF ₂ H	H	H	Cl	H
H	H	OCF ₂ H	H	H	OCH ₃	H
H	H	OCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	F	H	H	H
H	H	OCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	CH ₃	H	H
H	H	OCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	F	H	H
H	H	OCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	H	F	H
H	H	OCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	H	H	OCH ₃
H	H	OCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	H	Cl	H
H	H	OCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	H	OCH ₃	H
OCF ₂ H	H	H	F	H	H	H
OCF ₂ H	H	H	H	CH ₃	H	H
OCF ₂ H	H	H	H	F	H	H

OCF ₂ H	H	H	H	H	F	H
OCF ₂ H	H	H	H	H	H	OCH ₃
OCF ₂ H	H	H	H	H	Cl	H
OCF ₂ H	H	H	H	H	OCH ₃	H
OCH ₃	H	H	F	H	H	H
OCH ₃	H	H	H	CH ₃	H	H
OCH ₃	H	H	H	F	H	H
OCH ₃	H	H	H	H	F	H
OCH ₃	H	H	H	H	H	OCH ₃
OCH ₃	H	H	H	H	Cl	H
OCH ₃	H	H	H	H	OCH ₃	H
CF ₃	F	H	F	H	H	H
CF ₃	F	H	H	CH ₃	H	H
CF ₃	F	H	H	F	H	H
CF ₃	F	H	H	H	F	H
CF ₃	F	H	H	H	H	OCH ₃
CF ₃	F	H	H	H	Cl	H
CF ₃	F	H	H	H	OCH ₃	H
CH ₃	F	H	F	H	H	H
CH ₃	F	H	H	CH ₃	H	H
CH ₃	F	H	H	F	H	H
CH ₃	F	H	H	H	F	H
CH ₃	F	H	H	H	H	OCH ₃
CH ₃	F	H	H	H	Cl	H
CH ₃	F	H	H	H	OCH ₃	H
Cl	F	H	F	H	F	H
Cl	F	H	F	H	H	H
Cl	F	H	H	CH ₃	H	H
Cl	F	H	H	F	F	H
Cl	F	H	H	F	H	H
Cl	F	H	H	H	Cl	H
Cl	F	H	H	H	F	H
Cl	F	H	H	H	H	OCF ₂ H
Cl	F	H	H	H	H	OCH ₃
F	F	H	F	H	H	H
F	F	H	H	CH ₃	H	H
F	F	H	H	F	H	H
F	F	H	H	H	F	H
F	F	H	H	H	H	OCH ₃
F	F	H	H	H	Cl	H
F	F	H	H	H	OCH ₃	H
H	F	CF ₃	F	H	H	H
H	F	CF ₃	H	CH ₃	H	H
H	F	CF ₃	H	F	H	H
H	F	CF ₃	H	H	F	H
H	F	CF ₃	H	H	H	OCH ₃
H	F	CF ₃	H	H	Cl	H
H	F	CF ₃	H	H	OCH ₃	H
H	F	CH ₃	F	H	H	H
H	F	CH ₃	H	CH ₃	H	H

H	F	CH ₃	H	F	H	H
H	F	CH ₃	H	H	F	H
H	F	CH ₃	H	H	H	OCH ₃
H	F	CH ₃	H	H	Cl	H
H	F	CH ₃	H	H	OCH ₃	H
H	F	OCF ₂ H	F	H	H	H
H	F	OCF ₂ H	H	CH ₃	H	H
H	F	OCF ₂ H	H	F	H	H
H	F	OCF ₂ H	H	H	F	H
H	F	OCF ₂ H	H	H	H	OCH ₃
H	F	OCF ₂ H	H	H	Cl	H
H	F	OCF ₂ H	H	H	OCH ₃	H
OCF ₂ H	F	H	F	H	H	H
OCF ₂ H	F	H	H	CH ₃	H	H
OCF ₂ H	F	H	H	F	H	H
OCF ₂ H	F	H	H	H	F	H
OCF ₂ H	F	H	H	H	H	OCH ₃
OCF ₂ H	F	H	H	H	Cl	H
OCF ₂ H	F	H	H	H	OCH ₃	H
OCH ₃	F	H	F	H	H	H
OCH ₃	F	H	H	CH ₃	H	H
OCH ₃	F	H	H	F	H	H
OCH ₃	F	H	H	H	F	H
OCH ₃	F	H	H	H	H	OCH ₃
OCH ₃	F	H	H	H	Cl	H
OCH ₃	F	H	H	H	OCH ₃	H

Соединение формулы (Ic)



предпочтительно выбрано из группы, состоящей из соединений формулы (I), где R₁, R₁₁,

5 R₁₂, R₂^{II}, R₃^{II}, R₄^{II} и R₅^{II} имеют значения, указанные в таблице 3:

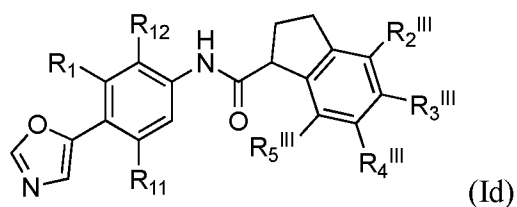
R ₁	R ₁₁	R ₁₂	R ₂ ^{II}	R ₃ ^{II}	R ₄ ^{II}	R ₅ ^{II}
CF ₃	H	H	F	H	H	H
CF ₃	H	H	H	CH ₃	H	H
CF ₃	H	H	H	F	H	H
CF ₃	H	H	H	H	F	H
CF ₃	H	H	H	H	H	OCH ₃
CF ₃	H	H	H	H	Cl	H

CF ₃	H	H	H	H	OCH ₃	H
CH ₃	H	H	F	H	H	H
CH ₃	H	H	H	CH ₃	H	H
CH ₃	H	H	H	F	H	H
CH ₃	H	H	H	H	F	H
CH ₃	H	H	H	H	H	OCH ₃
CH ₃	H	H	H	H	Cl	H
CH ₃	H	H	H	H	OCH ₃	H
Cl	H	H	F	H	F	H
Cl	H	H	F	H	H	H
Cl	H	H	H	CH ₃	H	H
Cl	H	H	H	F	F	H
Cl	H	H	H	F	H	H
Cl	H	H	H	H	Cl	H
Cl	H	H	H	H	F	H
Cl	H	H	H	H	H	OCF ₂ H
Cl	H	H	H	H	H	OCH ₃
Cl	H	H	H	H	OCF ₂ H	H
Cl	H	H	H	OCH ₃	H	H
F	H	H	F	H	H	H
F	H	H	H	CH ₃	H	H
F	H	H	H	F	H	H
F	H	H	H	H	F	H
F	H	H	H	H	H	OCH ₃
F	H	H	H	H	Cl	H
F	H	H	H	H	OCH ₃	H
H	H	CF ₃	F	H	H	H
H	H	CF ₃	H	CH ₃	H	H
H	H	CF ₃	H	F	H	H
H	H	CF ₃	H	H	F	H
H	H	CF ₃	H	H	H	OCH ₃
H	H	CF ₃	H	H	Cl	H
H	H	CF ₃	H	H	OCH ₃	H
H	H	CH ₃	F	H	H	H
H	H	CH ₃	H	CH ₃	H	H
H	H	CH ₃	H	F	H	H
H	H	CH ₃	H	H	F	H
H	H	CH ₃	H	H	H	OCH ₃
H	H	CH ₃	H	H	Cl	H
H	H	CH ₃	H	H	OCH ₃	H
H	H	OCF ₂ H	F	H	H	H
H	H	OCF ₂ H	H	CH ₃	H	H
H	H	OCF ₂ H	H	F	H	H
H	H	OCF ₂ H	H	H	F	H
H	H	OCF ₂ H	H	H	H	OCH ₃
H	H	OCF ₂ H	H	H	Cl	H
H	H	OCF ₂ H	H	H	OCH ₃	H
H	H	OCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	F	H	H	H
H	H	OCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	CH ₃	H	H
H	H	OCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	F	H	H

H	H	OCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	H	F	H
H	H	OCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	H	H	OCH ₃
H	H	OCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	H	Cl	H
H	H	OCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	H	OCH ₃	H
OCF ₂ H	H	H	F	H	H	H
OCF ₂ H	H	H	H	CH ₃	H	H
OCF ₂ H	H	H	H	F	H	H
OCF ₂ H	H	H	H	H	F	H
OCF ₂ H	H	H	H	H	H	OCH ₃
OCF ₂ H	H	H	H	H	Cl	H
OCF ₂ H	H	H	H	H	OCH ₃	H
OCH ₃	H	H	F	H	H	H
OCH ₃	H	H	H	CH ₃	H	H
OCH ₃	H	H	H	F	H	H
OCH ₃	H	H	H	H	F	H
OCH ₃	H	H	H	H	H	OCH ₃
OCH ₃	H	H	H	H	Cl	H
OCH ₃	H	H	H	H	OCH ₃	H
CF ₃	F	H	F	H	H	H
CF ₃	F	H	H	CH ₃	H	H
CF ₃	F	H	H	F	H	H
CF ₃	F	H	H	H	F	H
CF ₃	F	H	H	H	H	OCH ₃
CF ₃	F	H	H	H	Cl	H
CF ₃	F	H	H	H	OCH ₃	H
CH ₃	F	H	F	H	H	H
CH ₃	F	H	H	CH ₃	H	H
CH ₃	F	H	H	F	H	H
CH ₃	F	H	H	H	F	H
CH ₃	F	H	H	H	H	OCH ₃
CH ₃	F	H	H	H	Cl	H
CH ₃	F	H	H	H	OCH ₃	H
Cl	F	H	F	H	F	H
Cl	F	H	F	H	H	H
Cl	F	H	H	CH ₃	H	H
Cl	F	H	H	F	F	H
Cl	F	H	H	F	H	H
Cl	F	H	H	H	Cl	H
Cl	F	H	H	H	F	H
Cl	F	H	H	H	H	OCF ₂ H
Cl	F	H	H	H	H	OCH ₃
F	F	H	F	H	H	H
F	F	H	H	CH ₃	H	H
F	F	H	H	F	H	H
F	F	H	H	H	F	H
F	F	H	H	H	H	OCH ₃
F	F	H	H	H	Cl	H
F	F	H	H	H	OCH ₃	H
H	F	CF ₃	F	H	H	H
H	F	CF ₃	H	CH ₃	H	H

H	F	CF ₃	H	F	H	H
H	F	CF ₃	H	H	F	H
H	F	CF ₃	H	H	H	OCH ₃
H	F	CF ₃	H	H	Cl	H
H	F	CF ₃	H	H	OCH ₃	H
H	F	CH ₃	F	H	H	H
H	F	CH ₃	H	CH ₃	H	H
H	F	CH ₃	H	F	H	H
H	F	CH ₃	H	H	F	H
H	F	CH ₃	H	H	H	OCH ₃
H	F	CH ₃	H	H	Cl	H
H	F	CH ₃	H	H	OCH ₃	H
H	F	OCF ₂ H	F	H	H	H
H	F	OCF ₂ H	H	CH ₃	H	H
H	F	OCF ₂ H	H	F	H	H
H	F	OCF ₂ H	H	H	F	H
H	F	OCF ₂ H	H	H	H	OCH ₃
H	F	OCF ₂ H	H	H	Cl	H
H	F	OCF ₂ H	H	H	OCH ₃	H
OCF ₂ H	F	H	F	H	H	H
OCF ₂ H	F	H	H	CH ₃	H	H
OCF ₂ H	F	H	H	F	H	H
OCF ₂ H	F	H	H	H	F	H
OCF ₂ H	F	H	H	H	H	OCH ₃
OCF ₂ H	F	H	H	H	Cl	H
OCF ₂ H	F	H	H	H	OCH ₃	H
OCH ₃	F	H	F	H	H	H
OCH ₃	F	H	H	CH ₃	H	H
OCH ₃	F	H	H	F	H	H
OCH ₃	F	H	H	H	F	H
OCH ₃	F	H	H	H	H	OCH ₃
OCH ₃	F	H	H	H	Cl	H
OCH ₃	F	H	H	H	OCH ₃	H

Соединение формулы (Id)



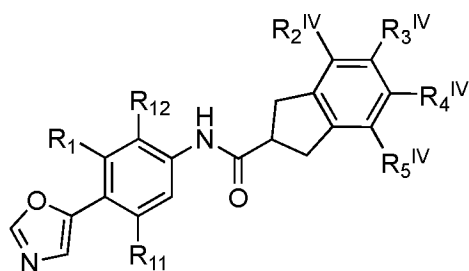
- предпочтительно выбрано из группы, состоящей из соединений формулы (I), где A, R₁, R₁₂,
5 R₂^{III}, R₃^{III}, R₄^{III} и R₅^{III} имеют значения, указанные в таблице 4:

Таблица 4:						
R ₁	R ₁₁	R ₁₂	R ₂ ^{III}	R ₃ ^{III}	R ₄ ^{III}	R ₅ ^{III}
CF ₃	H	H	F	H	H	H
CF ₃	H	H	H	CH ₃	H	H
CF ₃	H	H	H	F	H	H
CF ₃	H	H	H	H	F	H
CF ₃	H	H	H	H	H	OCH ₃
CF ₃	H	H	H	H	Cl	H
CF ₃	H	H	H	H	OCH ₃	H
CH ₃	H	H	F	H	H	H
CH ₃	H	H	H	CH ₃	H	H
CH ₃	H	H	H	F	H	H
CH ₃	H	H	H	H	F	H
CH ₃	H	H	H	H	H	OCH ₃
CH ₃	H	H	H	H	Cl	H
CH ₃	H	H	H	H	OCH ₃	H
Cl	H	H	F	H	F	H
Cl	H	H	F	H	H	H
Cl	H	H	H	CH ₃	H	H
Cl	H	H	H	F	F	H
Cl	H	H	H	F	H	H
Cl	H	H	H	H	Cl	H
Cl	H	H	H	H	F	H
Cl	H	H	H	H	H	OCF ₂ H
Cl	H	H	H	H	H	OCH ₃
Cl	H	H	H	H	OCF ₂ H	H
Cl	H	H	H	H	OCH ₃	H
F	H	H	F	H	H	H
F	H	H	H	CH ₃	H	H
F	H	H	H	F	H	H
F	H	H	H	H	F	H
F	H	H	H	H	H	OCH ₃
F	H	H	H	H	Cl	H
F	H	H	H	H	OCH ₃	H
H	H	CF ₃	F	H	H	H
H	H	CF ₃	H	CH ₃	H	H
H	H	CF ₃	H	F	H	H
H	H	CF ₃	H	H	F	H
H	H	CF ₃	H	H	H	OCH ₃
H	H	CF ₃	H	H	Cl	H
H	H	CF ₃	H	H	OCH ₃	H
H	H	CH ₃	F	H	H	H
H	H	CH ₃	H	CH ₃	H	H
H	H	CH ₃	H	F	H	H
H	H	CH ₃	H	H	F	H
H	H	CH ₃	H	H	H	OCH ₃
H	H	CH ₃	H	H	Cl	H
H	H	CH ₃	H	H	OCH ₃	H
H	H	OCF ₂ H	F	H	H	H
H	H	OCF ₂ H	H	CH ₃	H	H

H	H	OCF ₂ H	H	F	H	H
H	H	OCF ₂ H	H	H	F	H
H	H	OCF ₂ H	H	H	H	OCH ₃
H	H	OCF ₂ H	H	H	Cl	H
H	H	OCF ₂ H	H	H	OCH ₃	H
H	H	OCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	F	H	H	H
H	H	OCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	CH ₃	H	H
H	H	OCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	F	H	H
H	H	OCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	H	F	H
H	H	OCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	H	H	OCH ₃
H	H	OCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	H	Cl	H
H	H	OCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	H	OCH ₃	H
OCF ₂ H	H	H	F	H	H	H
OCF ₂ H	H	H	H	CH ₃	H	H
OCF ₂ H	H	H	H	F	H	H
OCF ₂ H	H	H	H	H	F	H
OCF ₂ H	H	H	H	H	H	OCH ₃
OCF ₂ H	H	H	H	H	Cl	H
OCF ₂ H	H	H	H	H	OCH ₃	H
OCH ₃	H	H	F	H	H	H
OCH ₃	H	H	H	CH ₃	H	H
OCH ₃	H	H	H	F	H	H
OCH ₃	H	H	H	H	F	H
OCH ₃	H	H	H	H	H	OCH ₃
OCH ₃	H	H	H	H	Cl	H
OCH ₃	H	H	H	H	OCH ₃	H
CF ₃	F	H	F	H	H	H
CF ₃	F	H	H	CH ₃	H	H
CF ₃	F	H	H	F	H	H
CF ₃	F	H	H	H	F	H
CF ₃	F	H	H	H	H	OCH ₃
CF ₃	F	H	H	H	Cl	H
CF ₃	F	H	H	H	OCH ₃	H
CH ₃	F	H	F	H	H	H
CH ₃	F	H	H	CH ₃	H	H
CH ₃	F	H	H	F	H	H
CH ₃	F	H	H	H	F	H
CH ₃	F	H	H	H	H	OCH ₃
CH ₃	F	H	H	H	Cl	H
CH ₃	F	H	H	H	OCH ₃	H
Cl	F	H	F	H	F	H
Cl	F	H	F	H	H	H
Cl	F	H	H	CH ₃	H	H
Cl	F	H	H	F	F	H
Cl	F	H	H	F	H	H
Cl	F	H	H	H	Cl	H
Cl	F	H	H	H	F	H
Cl	F	H	H	H	H	OCF ₂ H
Cl	F	H	H	H	H	OCH ₃
F	F	H	F	H	H	H

F	F	H	H	CH ₃	H	H
F	F	H	H	F	H	H
F	F	H	H	H	F	H
F	F	H	H	H	H	OCH ₃
F	F	H	H	H	Cl	H
F	F	H	H	H	OCH ₃	H
H	F	CF ₃	F	H	H	H
H	F	CF ₃	H	CH ₃	H	H
H	F	CF ₃	H	F	H	H
H	F	CF ₃	H	H	F	H
H	F	CF ₃	H	H	H	OCH ₃
H	F	CF ₃	H	H	Cl	H
H	F	CF ₃	H	H	OCH ₃	H
H	F	CH ₃	F	H	H	H
H	F	CH ₃	H	CH ₃	H	H
H	F	CH ₃	H	F	H	H
H	F	CH ₃	H	H	F	H
H	F	CH ₃	H	H	H	OCH ₃
H	F	CH ₃	H	H	Cl	H
H	F	CH ₃	H	H	OCH ₃	H
H	F	OCF ₂ H	F	H	H	H
H	F	OCF ₂ H	H	CH ₃	H	H
H	F	OCF ₂ H	H	F	H	H
H	F	OCF ₂ H	H	H	F	H
H	F	OCF ₂ H	H	H	H	OCH ₃
H	F	OCF ₂ H	H	H	Cl	H
H	F	OCF ₂ H	H	H	OCH ₃	H
OCF ₂ H	F	H	F	H	H	H
OCF ₂ H	F	H	H	CH ₃	H	H
OCF ₂ H	F	H	H	F	H	H
OCF ₂ H	F	H	H	H	F	H
OCF ₂ H	F	H	H	H	H	OCH ₃
OCF ₂ H	F	H	H	H	Cl	H
OCF ₂ H	F	H	H	H	OCH ₃	H
OCH ₃	F	H	F	H	H	H
OCH ₃	F	H	H	CH ₃	H	H
OCH ₃	F	H	H	F	H	H
OCH ₃	F	H	H	H	F	H
OCH ₃	F	H	H	H	H	OCH ₃
OCH ₃	F	H	H	H	Cl	H
OCH ₃	F	H	H	H	OCH ₃	H

Соединение формулы (Ie)



(Ie)

предпочтительно выбрано из группы, состоящей из соединений формулы (I), где R_1 , R_{11} , R_{12} , R_2^{IV} , R_3^{IV} , R_4^{IV} и R_5^{IV} имеют значения, указанные в таблице 5:

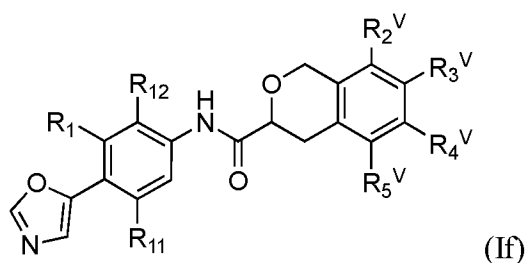
Таблица 5:						
R_1	R_{11}	R_{12}	R_2^{IV}	R_3^{IV}	R_4^{IV}	R_5^{IV}
CF ₃	H	H	F	H	H	H
CF ₃	H	H	H	CH ₃	H	H
CF ₃	H	H	H	F	H	H
CF ₃	H	H	H	H	F	H
CF ₃	H	H	H	H	H	OCH ₃
CF ₃	H	H	H	H	Cl	H
CF ₃	H	H	H	H	OCH ₃	H
CH ₃	H	H	F	H	H	H
CH ₃	H	H	H	CH ₃	H	H
CH ₃	H	H	H	F	H	H
CH ₃	H	H	H	H	F	H
CH ₃	H	H	H	H	H	OCH ₃
CH ₃	H	H	H	H	Cl	H
CH ₃	H	H	H	H	OCH ₃	H
Cl	H	H	F	H	F	H
Cl	H	H	F	H	H	H
Cl	H	H	H	CH ₃	H	H
Cl	H	H	H	F	F	H
Cl	H	H	H	F	H	H
Cl	H	H	H	H	Cl	H
Cl	H	H	H	H	F	H
Cl	H	H	H	H	H	OCF ₂ H
Cl	H	H	H	H	H	OCH ₃
Cl	H	H	H	H	OCF ₂ H	H
Cl	H	H	H	H	OCH ₃	H
F	H	H	F	H	H	H
F	H	H	H	CH ₃	H	H
F	H	H	H	F	H	H
F	H	H	H	H	F	H
F	H	H	H	H	H	OCH ₃
F	H	H	H	H	Cl	H
F	H	H	H	H	OCH ₃	H
H	H	CF ₃	F	H	H	H
H	H	CF ₃	H	CH ₃	H	H
H	H	CF ₃	H	F	H	H
H	H	CF ₃	H	H	F	H

H	H	CF ₃	H	H	H	OCH ₃
H	H	CF ₃	H	H	Cl	H
H	H	CF ₃	H	H	OCH ₃	H
H	H	CH ₃	F	H	H	H
H	H	CH ₃	H	CH ₃	H	H
H	H	CH ₃	H	F	H	H
H	H	CH ₃	H	H	F	H
H	H	CH ₃	H	H	H	OCH ₃
H	H	CH ₃	H	H	Cl	H
H	H	CH ₃	H	H	OCH ₃	H
H	H	OCF ₂ H	F	H	H	H
H	H	OCF ₂ H	H	CH ₃	H	H
H	H	OCF ₂ H	H	F	H	H
H	H	OCF ₂ H	H	H	F	H
H	H	OCF ₂ H	H	H	H	OCH ₃
H	H	OCF ₂ H	H	H	Cl	H
H	H	OCF ₂ H	H	H	OCH ₃	H
H	H	OCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	F	H	H	H
H	H	OCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	CH ₃	H	H
H	H	OCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	F	H	H
H	H	OCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	H	F	H
H	H	OCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	H	H	OCH ₃
H	H	OCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	H	Cl	H
H	H	OCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	H	OCH ₃	H
OCF ₂ H	H	H	F	H	H	H
OCF ₂ H	H	H	H	CH ₃	H	H
OCF ₂ H	H	H	H	F	H	H
OCF ₂ H	H	H	H	H	F	H
OCF ₂ H	H	H	H	H	H	OCH ₃
OCF ₂ H	H	H	H	H	Cl	H
OCF ₂ H	H	H	H	H	OCH ₃	H
OCH ₃	H	H	F	H	H	H
OCH ₃	H	H	H	CH ₃	H	H
OCH ₃	H	H	H	F	H	H
OCH ₃	H	H	H	H	F	H
OCH ₃	H	H	H	H	H	OCH ₃
OCH ₃	H	H	H	H	Cl	H
OCH ₃	H	H	H	H	OCH ₃	H
CF ₃	F	H	F	H	H	H
CF ₃	F	H	H	CH ₃	H	H
CF ₃	F	H	H	F	H	H
CF ₃	F	H	H	H	F	H
CF ₃	F	H	H	H	H	OCH ₃
CF ₃	F	H	H	H	Cl	H
CF ₃	F	H	H	H	OCH ₃	H
CH ₃	F	H	F	H	H	H
CH ₃	F	H	H	CH ₃	H	H
CH ₃	F	H	H	F	H	H
CH ₃	F	H	H	H	F	H
CH ₃	F	H	H	H	H	OCH ₃

CH ₃	F	H	H	H	Cl	H
CH ₃	F	H	H	H	OCH ₃	H
Cl	F	H	F	H	F	H
Cl	F	H	F	H	H	H
Cl	F	H	H	CH ₃	H	H
Cl	F	H	H	F	F	H
Cl	F	H	H	F	H	H
Cl	F	H	H	H	Cl	H
Cl	F	H	H	H	F	H
Cl	F	H	H	H	H	OCF ₂ H
Cl	F	H	H	H	H	OCH ₃
F	F	H	F	H	H	H
F	F	H	H	CH ₃	H	H
F	F	H	H	F	H	H
F	F	H	H	H	F	H
F	F	H	H	H	H	OCH ₃
F	F	H	H	H	Cl	H
F	F	H	H	H	OCH ₃	H
H	F	CF ₃	F	H	H	H
H	F	CF ₃	H	CH ₃	H	H
H	F	CF ₃	H	F	H	H
H	F	CF ₃	H	H	F	H
H	F	CF ₃	H	H	H	OCH ₃
H	F	CF ₃	H	H	Cl	H
H	F	CF ₃	H	H	OCH ₃	H
H	F	CH ₃	F	H	H	H
H	F	CH ₃	H	CH ₃	H	H
H	F	CH ₃	H	F	H	H
H	F	CH ₃	H	H	F	H
H	F	CH ₃	H	H	H	OCH ₃
H	F	CH ₃	H	H	Cl	H
H	F	CH ₃	H	H	OCH ₃	H
H	F	OCF ₂ H	F	H	H	H
H	F	OCF ₂ H	H	CH ₃	H	H
H	F	OCF ₂ H	H	F	H	H
H	F	OCF ₂ H	H	H	F	H
H	F	OCF ₂ H	H	H	H	OCH ₃
H	F	OCF ₂ H	H	H	Cl	H
H	F	OCF ₂ H	H	H	OCH ₃	H
OCF ₂ H	F	H	F	H	H	H
OCF ₂ H	F	H	H	CH ₃	H	H
OCF ₂ H	F	H	H	F	H	H
OCF ₂ H	F	H	H	H	F	H
OCF ₂ H	F	H	H	H	H	OCH ₃
OCF ₂ H	F	H	H	H	Cl	H
OCF ₂ H	F	H	H	H	OCH ₃	H
OCH ₃	F	H	F	H	H	H
OCH ₃	F	H	H	CH ₃	H	H
OCH ₃	F	H	H	F	H	H
OCH ₃	F	H	H	H	F	H

OCH ₃	F	H	H	H	H	OCH ₃
OCH ₃	F	H	H	H	Cl	H
OCH ₃	F	H	H	H	OCH ₃	H

Соединение формулы (If)



предпочтительно выбрано из группы, состоящей из соединений формулы (I), где R₁, R₁₁,

5 R₁₂, R₂^V, R₃^V, R₄^V и R₅^V имеют значения, указанные в таблице 6:

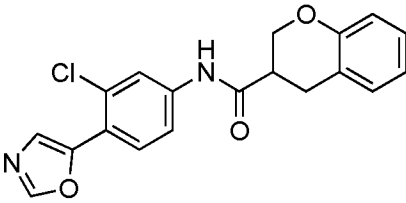
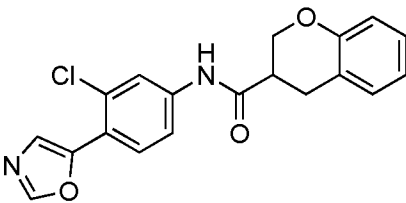
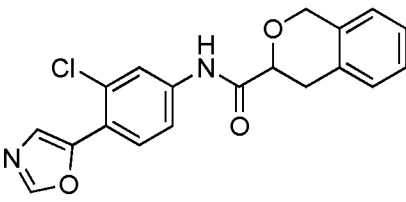
Таблица 6:						
R ₁	R ₁₁	R ₁₂	R ₂ ^V	R ₃ ^B	R ₄ ^B	R ₅ ^B
CF ₃	H	H	F	H	H	H
CF ₃	H	H	H	CH ₃	H	H
CF ₃	H	H	H	F	H	H
CF ₃	H	H	H	H	F	H
CF ₃	H	H	H	H	H	OCH ₃
CF ₃	H	H	H	H	Cl	H
CF ₃	H	H	H	H	OCH ₃	H
CH ₃	H	H	F	H	H	H
CH ₃	H	H	H	CH ₃	H	H
CH ₃	H	H	H	F	H	H
CH ₃	H	H	H	H	F	H
CH ₃	H	H	H	H	H	OCH ₃
CH ₃	H	H	H	H	Cl	H
CH ₃	H	H	H	H	OCH ₃	H
Cl	H	H	F	H	F	H
Cl	H	H	F	H	H	H
Cl	H	H	H	CH ₃	H	H
Cl	H	H	H	F	F	H
Cl	H	H	H	F	H	H
Cl	H	H	H	H	Cl	H
Cl	H	H	H	H	F	H
Cl	H	H	H	H	H	OCF ₂ H
Cl	H	H	H	H	H	OCH ₃
Cl	H	H	H	H	OCF ₂ H	H
Cl	H	H	H	H	OCH ₃	H
F	H	H	F	H	H	H
F	H	H	H	CH ₃	H	H
F	H	H	H	F	H	H
F	H	H	H	H	F	H

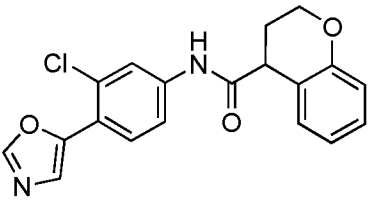
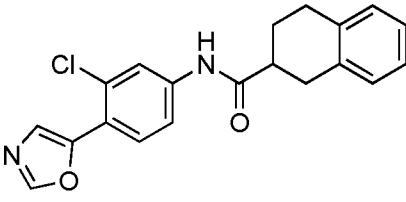
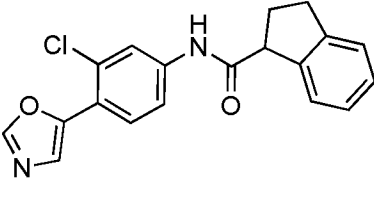
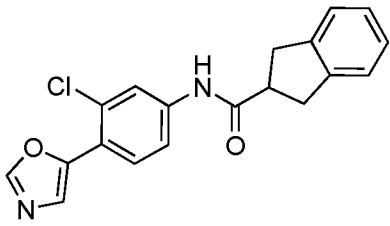
F	H	H	H	H	H	OCH ₃
F	H	H	H	H	Cl	H
F	H	H	H	H	OCH ₃	H
H	H	CF ₃	F	H	H	H
H	H	CF ₃	H	CH ₃	H	H
H	H	CF ₃	H	F	H	H
H	H	CF ₃	H	H	F	H
H	H	CF ₃	H	H	H	OCH ₃
H	H	CF ₃	H	H	Cl	H
H	H	CF ₃	H	H	OCH ₃	H
H	H	CH ₃	F	H	H	H
H	H	CH ₃	H	CH ₃	H	H
H	H	CH ₃	H	F	H	H
H	H	CH ₃	H	H	F	H
H	H	CH ₃	H	H	H	OCH ₃
H	H	CH ₃	H	H	Cl	H
H	H	CH ₃	H	H	OCH ₃	H
H	H	OCF ₂ H	F	H	H	H
H	H	OCF ₂ H	H	CH ₃	H	H
H	H	OCF ₂ H	H	F	H	H
H	H	OCF ₂ H	H	H	F	H
H	H	OCF ₂ H	H	H	H	OCH ₃
H	H	OCF ₂ H	H	H	Cl	H
H	H	OCF ₂ H	H	H	OCH ₃	H
H	H	OCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	F	H	H	H
H	H	OCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	CH ₃	H	H
H	H	OCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	F	H	H
H	H	OCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	H	F	H
H	H	OCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	H	H	OCH ₃
H	H	OCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	H	Cl	H
H	H	OCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	H	OCH ₃	H
OCF ₂ H	H	H	F	H	H	H
OCF ₂ H	H	H	H	CH ₃	H	H
OCF ₂ H	H	H	H	F	H	H
OCF ₂ H	H	H	H	H	F	H
OCF ₂ H	H	H	H	H	H	OCH ₃
OCF ₂ H	H	H	H	H	Cl	H
OCF ₂ H	H	H	H	H	OCH ₃	H
OCH ₃	H	H	F	H	H	H
OCH ₃	H	H	H	CH ₃	H	H
OCH ₃	H	H	H	F	H	H
OCH ₃	H	H	H	H	F	H
OCH ₃	H	H	H	H	H	OCH ₃
OCH ₃	H	H	H	H	Cl	H
OCH ₃	H	H	H	H	OCH ₃	H
CF ₃	F	H	F	H	H	H
CF ₃	F	H	H	CH ₃	H	H
CF ₃	F	H	H	F	H	H
CF ₃	F	H	H	H	F	H
CF ₃	F	H	H	H	H	OCH ₃

CF ₃	F	H	H	H	Cl	H
CF ₃	F	H	H	H	OCH ₃	H
CH ₃	F	H	F	H	H	H
CH ₃	F	H	H	CH ₃	H	H
CH ₃	F	H	H	F	H	H
CH ₃	F	H	H	H	F	H
CH ₃	F	H	H	H	H	OCH ₃
CH ₃	F	H	H	H	Cl	H
CH ₃	F	H	H	H	OCH ₃	H
Cl	F	H	F	H	F	H
Cl	F	H	F	H	H	H
Cl	F	H	H	CH ₃	H	H
Cl	F	H	H	F	F	H
Cl	F	H	H	F	H	H
Cl	F	H	H	H	Cl	H
Cl	F	H	H	H	F	H
Cl	F	H	H	H	H	OCF ₂ H
Cl	F	H	H	H	H	OCH ₃
F	F	H	F	H	H	H
F	F	H	H	CH ₃	H	H
F	F	H	H	F	H	H
F	F	H	H	H	F	H
F	F	H	H	H	H	OCH ₃
F	F	H	H	H	Cl	H
F	F	H	H	H	OCH ₃	H
H	F	CF ₃	F	H	H	H
H	F	CF ₃	H	CH ₃	H	H
H	F	CF ₃	H	F	H	H
H	F	CF ₃	H	H	F	H
H	F	CF ₃	H	H	H	OCH ₃
H	F	CF ₃	H	H	Cl	H
H	F	CF ₃	H	H	OCH ₃	H
H	F	CH ₃	F	H	H	H
H	F	CH ₃	H	CH ₃	H	H
H	F	CH ₃	H	F	H	H
H	F	CH ₃	H	H	F	H
H	F	CH ₃	H	H	H	OCH ₃
H	F	CH ₃	H	H	Cl	H
H	F	CH ₃	H	H	OCH ₃	H
H	F	OCF ₂ H	F	H	H	H
H	F	OCF ₂ H	H	CH ₃	H	H
H	F	OCF ₂ H	H	F	H	H
H	F	OCF ₂ H	H	H	F	H
H	F	OCF ₂ H	H	H	H	OCH ₃
H	F	OCF ₂ H	H	H	Cl	H
H	F	OCF ₂ H	H	H	OCH ₃	H
OCF ₂ H	F	H	F	H	H	H
OCF ₂ H	F	H	H	CH ₃	H	H
OCF ₂ H	F	H	H	F	H	H
OCF ₂ H	F	H	H	H	F	H

OCH ₃	F	H	H	H	H	OCH ₃
OCH ₃	F	H	H	H	Cl	H
OCH ₃	F	H	H	H	OCH ₃	H
OCH ₃	F	H	F	H	H	H
OCH ₃	F	H	H	CH ₃	H	H
OCH ₃	F	H	H	F	H	H
OCH ₃	F	H	H	H	F	H
OCH ₃	F	H	H	H	H	OCH ₃
OCH ₃	F	H	H	H	Cl	H
OCH ₃	F	H	H	H	OCH ₃	H

Особенно хорошие результаты можно получить с помощью следующих соединений согласно настоящему изобретению:

Таблица 7:		
№ соединения	Химическая структура	Относительная пигментация
1	 <p>энантиомер с более коротким временем удерживания, полученный при разделении посредством хиральной ВЭЖХ</p>	3,05
2	 <p>энантиомер с более длительным временем удерживания, полученный при разделении посредством хиральной ВЭЖХ</p>	1,68
3		1,66

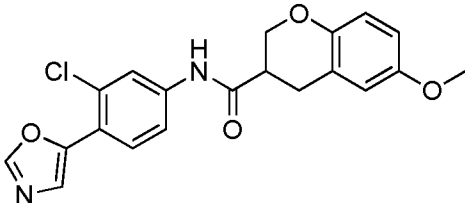
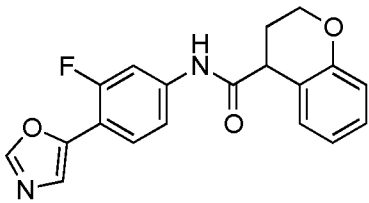
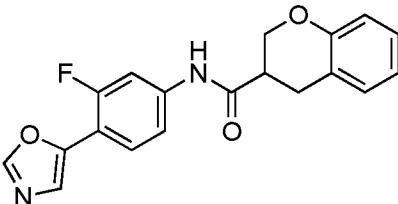
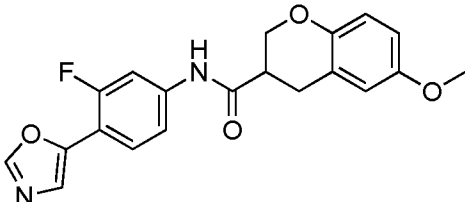
	(рацемат)	
4	 (рацемат)	2,65
5	 (рацемат)	1,18
6	 (рацемат)	1,86
7		2,92
C*	---	1

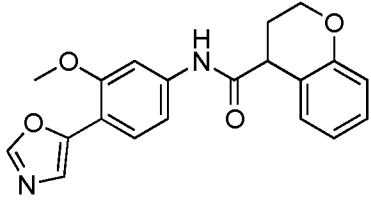
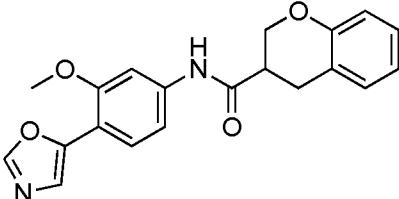
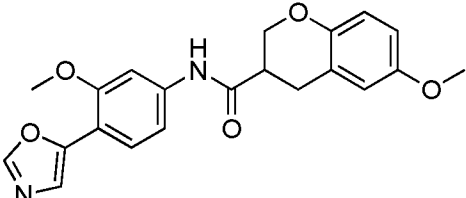
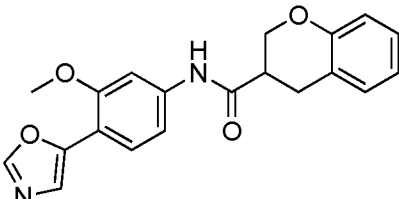
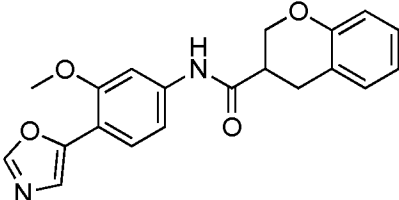
C* = Контрольный эксперимент (отсутствие соединения согласно настоящему изобретению)

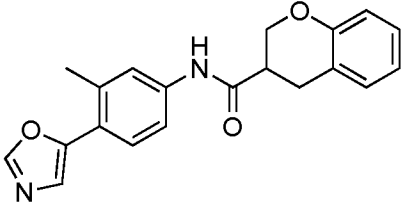
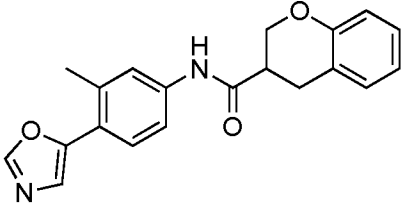
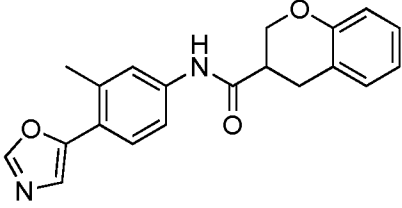
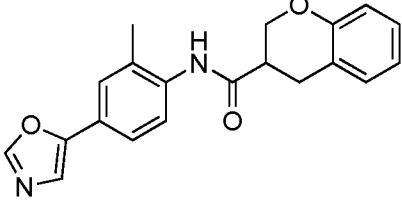
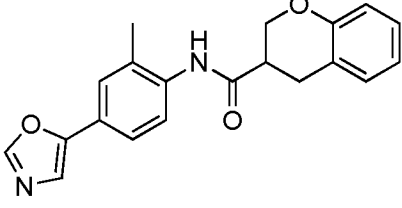
В частности, соединения (1) и (7) показывают отличные результаты в отношении пигментации клеток ПЭС.

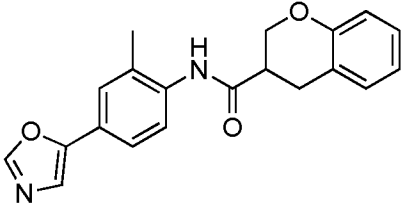
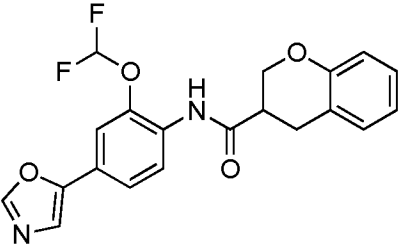
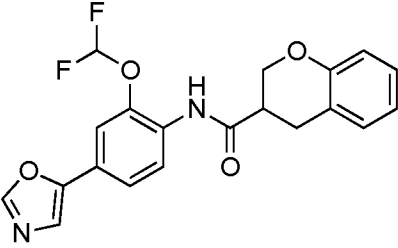
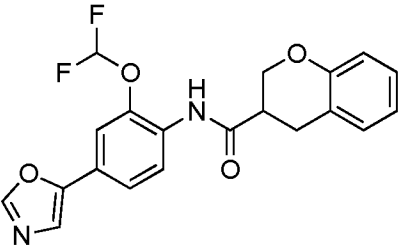
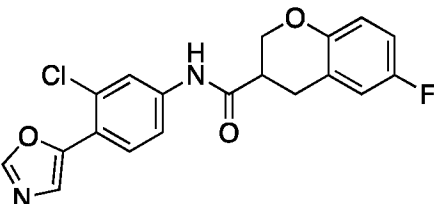
5. Дополнительные предпочтительные соединения, обеспечивающие хорошую активность, представлены в таблице 8. Выражение «энантиомер с более коротким временем удерживания, полученный при разделении посредством хиральной ВЭЖХ» означает, что при проведении хиральной ВЭЖХ при применении условий, описанных в

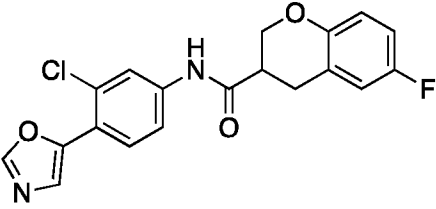
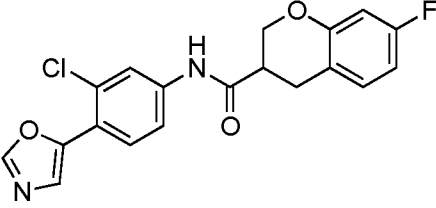
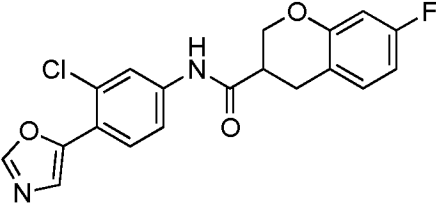
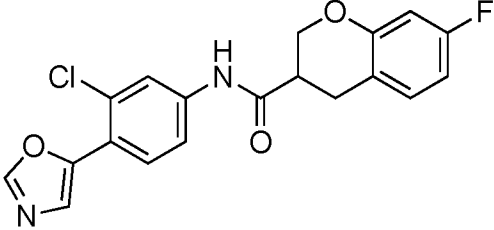
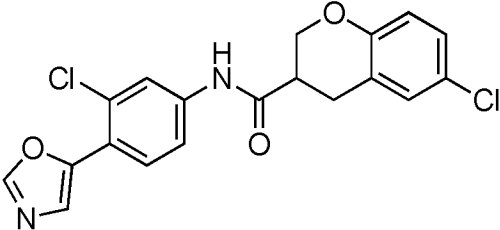
соответствующем способе А, В, С, D, E, F, G, H, I и К ниже, энантиомер идет первым. В контексте настоящего изобретения энантиомер с более коротким временем удерживания также называют «первым энантиомером», а энантиомер с более длительным временем удерживания «вторым энантиомером».

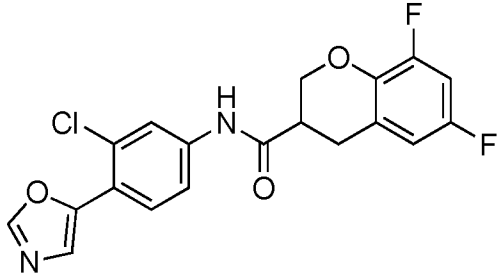
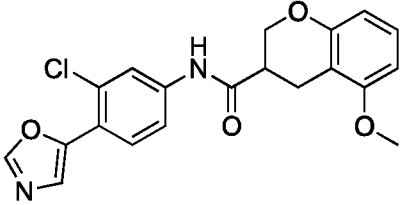
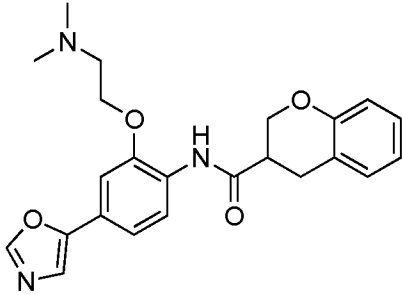
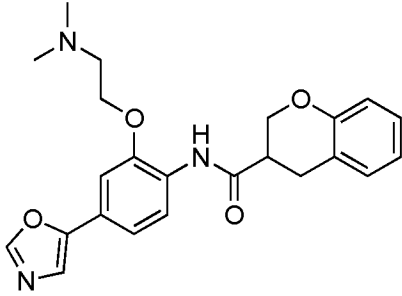
Таблица 8:	
№ соединения	Химическая структура
8	 <p>(рацемат)</p>
9	 <p>(рацемат)</p>
10	 <p>(рацемат)</p>
11	 <p>(рацемат)</p>

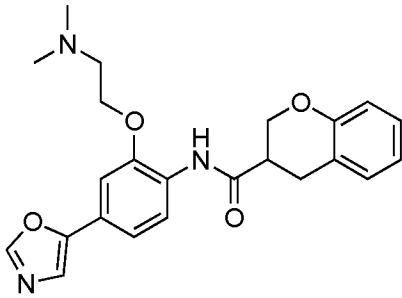
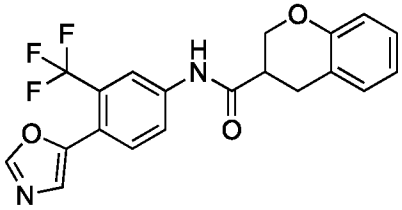
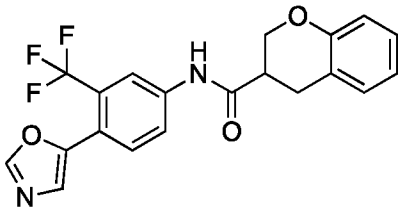
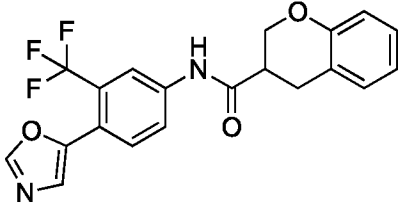
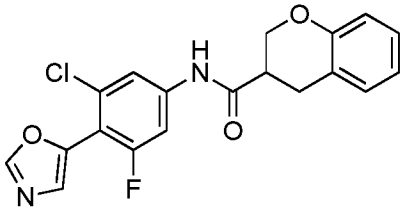
12	 <p>(рацемат)</p>
13	 <p>(рацемат)</p>
14	 <p>(рацемат)</p>
15	 <p>энантиомер с более коротким временем удерживания, полученный при разделении посредством хиральной ВЭЖХ</p>
16	 <p>энантиомер с более длительным временем удерживания, полученный при разделении посредством хиральной ВЭЖХ</p>

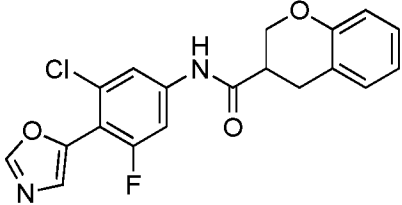
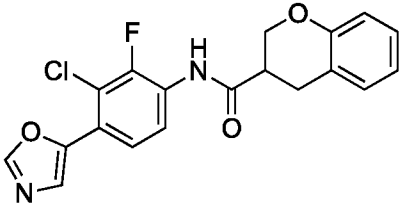
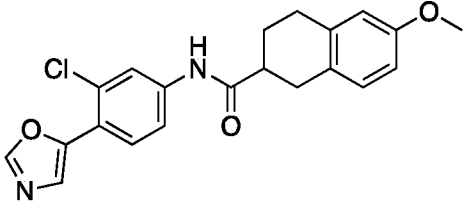
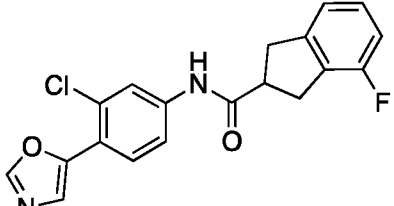
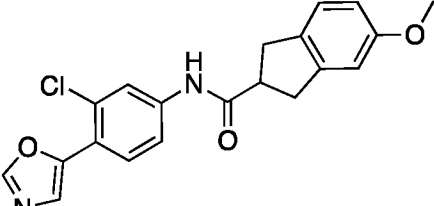
17	 <p>(рацемат)</p>
18	 <p>энантиомер с более коротким временем удерживания, полученный при разделении посредством хиральной ВЭЖХ</p>
19	 <p>энантиомер с более длительным временем удерживания, полученный при разделении посредством хиральной ВЭЖХ</p>
20	 <p>(рацемат)</p>
21	 <p>энантиомер с более коротким временем удерживания, полученный при разделении посредством хиральной ВЭЖХ</p>

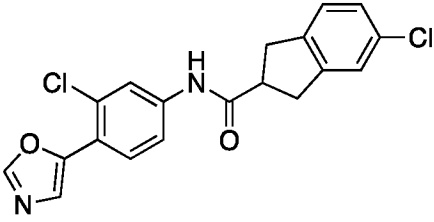
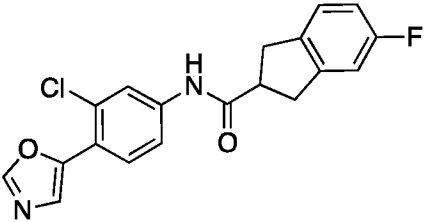
22	 <p>энантиомер с более длительным временем удерживания, полученный при разделении посредством хиральной ВЭЖХ</p>
23	 <p>(рацемат)</p>
24	 <p>энантиомер с более коротким временем удерживания, полученный при разделении посредством хиральной ВЭЖХ</p>
25	 <p>энантиомер с более длительным временем удерживания, полученный при разделении посредством хиральной ВЭЖХ</p>
26	 <p>энантиомер с более коротким временем удерживания, полученный</p>

	при разделении посредством хиральной ВЭЖХ
27	 <p>энантиомер с более длительным временем удерживания, полученный при разделении посредством хиральной ВЭЖХ</p>
28	 <p>(рацемат)</p>
29	 <p>энантиомер с более коротким временем удерживания, полученный при разделении посредством хиральной ВЭЖХ</p>
30	 <p>энантиомер с более длительным временем удерживания, полученный при разделении посредством хиральной ВЭЖХ</p>
31	 <p>(рацемат)</p>

32	 <p>(рацемат)</p>
33	 <p>(рацемат)</p>
34	 <p>(рацемат)</p>
35	 <p>энантиомер с более коротким временем удерживания, полученный при разделении посредством хиральной ВЭЖХ</p>

36	 <p>энантиомер с более длительным временем удерживания, полученный при разделении посредством хиральной ВЭЖХ</p>
37	 <p>(рацемат)</p>
38	 <p>энантиомер с более коротким временем удерживания, полученный при разделении посредством хиральной ВЭЖХ</p>
39	 <p>энантиомер с более длительным временем удерживания, полученный при разделении посредством хиральной ВЭЖХ</p>
40	 <p>энантиомер с более коротким временем удерживания, полученный при разделении посредством хиральной ВЭЖХ</p>

41	 <p>энантиомер с более длительным временем удерживания, полученный при разделении посредством хиральной ВЭЖХ</p>
42	 <p>(рацемат)</p>
43	 <p>(рацемат)</p>
44	 <p>(рацемат)</p>
45	 <p>(рацемат)</p>

46	 <p style="text-align: center;">(рацемат)</p>
47	 <p style="text-align: center;">(рацемат)</p>

Как уже упоминалось, соединения согласно настоящему изобретению и композиции согласно настоящему изобретению стимулируют пролиферацию и/или дифференцировку клеток ПЭС. Таким образом, соединения согласно настоящему изобретению можно применять для лечения и/или предотвращения заболеваний, связанных с ПЭС, в частности, связанных с ПЭС заболеваний из семейства макулярной дегенерации, приводящих к потере зрения. Наиболее предпочтительно указанное заболевание представляет собой заболевание, приводящее к атрофии, дегенерации или разрушению пигментного эпителия сетчатки, что может дополнительно приводить к неоваскуляризации сетчатки и/или гибели фоторецепторов.

Соединения и композиции согласно настоящему изобретению особенно полезны для лечения и/или предотвращения заболевания, выбранного из группы, состоящей из семейства макулярных дегенераций, состоящих из ранней возрастной макулярной дегенерации (ВМД), сухой ВМД и географической атрофии (ГА), а также влажной ВМД, путем индуцирования пролиферации и/или дифференцировки клеток ПЭС. Таким образом, благодаря соединениям и композициям согласно настоящему изобретению можно обратить вспять повреждение клеток ПЭС, вызванное заболеванием, за счет восстановления или регенерации эндогенных клеток ПЭС, а не только лечить потерю зрения, вызванную дисфункцией и/или повреждением клеток ПЭС.

Соединения формулы (I) настоящего изобретения можно применять, в частности, для предотвращения начала сухой возрастной макулярной дегенерации (сухая ВМД) и/или

влажной возрастной макулярной дегенерации (влажная ВМД), для предотвращения прогрессирования ранней ВМД до прогрессирующих форм ВМД, включая влажную ВМД или географическую атрофию (ГА), для замедления и/или предотвращения прогрессирования ГА, для предотвращения или уменьшения потери зрения от ВМД и для
5 улучшения зрения, которое было потеряно из-за ранее существовавшей ранней или прогрессирующей сухой или влажной ВМД. Их также можно применять в комбинации с анти-VEGF терапией для лечения пациентов с неоваскулярной ВМД или для предотвращения неоваскулярной ВМД.

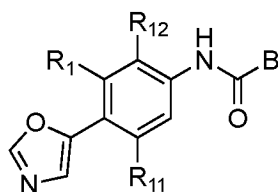
Соединения и композиции согласно настоящему изобретению также подходят для лечения
10 и/или предотвращения заболевания, выбранного из группы, состоящей из болезни Беста, аутосомно-рецессивной бестрофинопатии (АРБ), гиратной атрофии, макулярной дистрофии Северной Каролины, центральной ареолярной хориоидальной дистрофии (CACD), макулярной дистрофии Сорсби, семейных доминантных друз, кутикулярных или базальных ламинарных друз, ретинопатии недоношенных, миопической дегенерации,
15 полипоидной хориоидальной васкулопатии (ПХВ), центральной серозной ретинопатии, ангиоидных полос, отслойки сетчатки, отрыва сетчатки, синдрома Фогт-Коянаги-Харада (ФКХ), острой задней мультифокальной плакоидной пигментной эпителиопатии (АРМРРЕ), персистирующей плакоидной макулопатии (ППМ), рецидивирующей плакоидной хориоретинопатия (РПХ), серпигинозного хориоидита,
20 серпигинозноподобного хориоидита (мультифокального серпигиноидного хориоидита), синдрома множественных переходящих белых точек (MEWDS) или дробьевидного увеита (вителигового хориоретинита).

Соединения и композиции согласно настоящему изобретению особенно подходят для
лечения и/или предотвращения заболевания, выбранного из группы, состоящей из
25 заболевания сетчатки, приводящего к хориоидальной неоваскуляризации или транссудации. Указанные заболевания сетчатки предпочтительно выбраны из группы, состоящей из токсоплазмоза, токсокариазы, краснухи, болезни Бехчета, хориоидальной гемангиомы, травмы, разрыва сосудистого тракта глаза и идиопатического ретинита, васкулита, аневризм и нейроретинита (IRVAN).

30 Соединения и композиции согласно настоящему изобретению особенно подходят для лечения и/или предотвращения заболевания, выбранного из группы, состоящей из заболевания сетчатки, которое вызывает воспаление и дегенерацию сетчатки, например, симпатической офтальмии, послеоперационного воспаления или не связанной с

артериитом передней ишемической оптической нейропатии, а также дегенерации сетчатки, связанной с системным заболеванием, таким как сахарный диабет, серповидноклеточная анемия или радиационная лучевая ретинопатия.

Согласно дополнительному варианту реализации настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции для применения для лечения и/или предотвращения заболевания, затрагивающего пигментный эпителий сетчатки, где указанная фармацевтическая композиция содержит фармацевтически приемлемый носитель и/или адъювант; и соединение формулы (I)

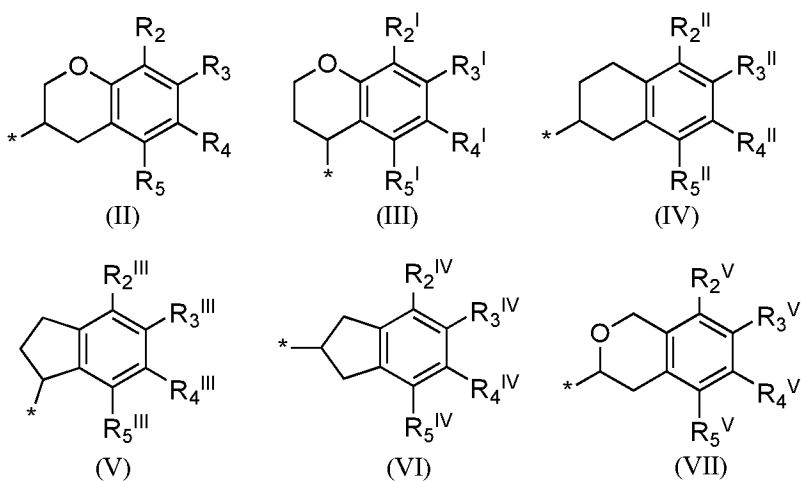


или его фармацевтически приемлемой соли, рацемической смеси, соответствующего энантиомера или, если применимо, соответствующего диастереомера,

где:

R₁, R₁₁ и R₁₂ независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, фтора, хлора, метокси, трифторметила, метила и дифторметокси, причем по меньшей мере один из R₁, R₁₁ и R₁₂ не представляет собой водород,

B выбран из группы, состоящей из остатка формулы (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII)



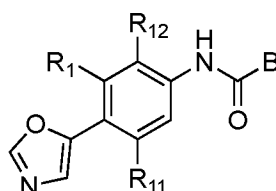
где

«*» обозначает место присоединения к остальной части молекулы, и

$R_2, R_3, R_4, R_5, R_2^I, R_3^I, R_4^I, R_5^I, R_2^{II}, R_3^{II}, R_4^{II}, R_5^{II}, R_2^{III}, R_3^{III}, R_4^{III}, R_5^{III}, R_2^{IV}, R_3^{IV}, R_4^{IV}, R_5^{IV}, R_2^V, R_3^V, R_4^V, R_5^V$ независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, неразветвленного или разветвленного алкила, содержащего от 1 до 3 атомов углерода, фтора, хлора, брома, метокси, этокси, пропокси, трифторметила и дифторметокси,

- 5 в качестве терапевтически активного вещества и фармацевтически приемлемого носителя и/или адьюванта для применения для лечения и/или предотвращения заболевания, затрагивающего пигментный эпителий сетчатки.

Согласно дополнительному варианту реализации настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции для применения для лечения и/или предотвращения
10 заболевания, затрагивающего пигментный эпителий сетчатки, где указанная фармацевтическая композиция содержит фармацевтически приемлемый носитель и/или адьювант; и соединение формулы (I)

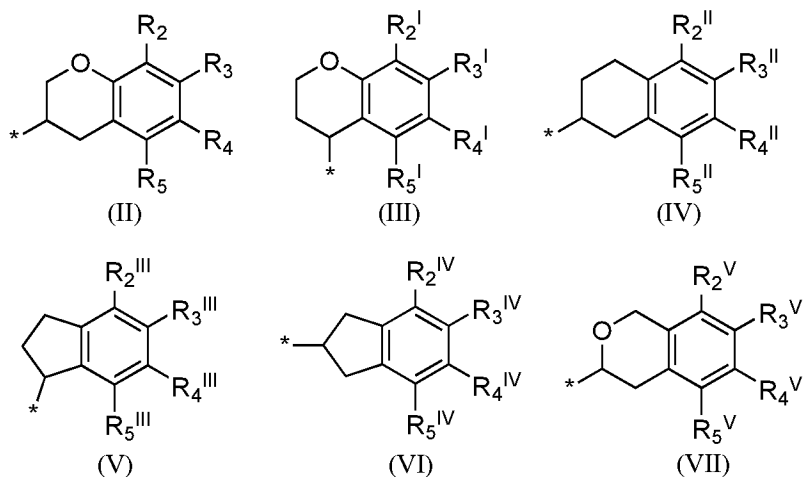


или его фармацевтически приемлемой соли, рацемической смеси, соответствующего
15 энантиомера или, если применимо, соответствующего диастереомера,

где:

R_1, R_{11} и R_{12} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, фтора, хлора, метокси, трифторметила, метила и дифторметокси, причем по меньшей мере один из R_1, R_{11} и R_{12} не представляет собой водород,

20 B выбран из группы, состоящей из остатка формулы (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII)



где

«*» обозначает место присоединения к остальной части молекулы, и

R₂, R₃, R₄, R₅, R₂^I, R₃^I, R₄^I, R₅^I, R₂^{II}, R₃^{II}, R₄^{II}, R₅^{II}, R₂^{III}, R₃^{III}, R₄^{III}, R₅^{III}, R₂^{IV}, R₃^{IV}, R₄^{IV}, R₅^{IV},
 5 R₂^V, R₃^V, R₄^V, R₅^V независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, неразветвленного или разветвленного алкила, содержащего от 1 до 3 атомов углерода, фтора, хлора, брома, метокси, этокси, пропокси, трифторметила и дифторметокси,

при условии, что если

- a) R₁₁ представляет собой водород и
- 10 b) один из R₁ и R₁₂ выбран из группы, состоящей из фтора, хлора и метокси, трифторметила, метила и дифторметокси, тогда как другой из R₁ и R₁₂ представляет собой водород, тогда

В представляет собой остаток формулы (IV) или (VII)

в качестве терапевтически активного вещества.

15 Соединение или композицию согласно настоящему изобретению можно вводить пациенту либо отдельно, либо в комбинации с одним или более дополнительными терапевтическими средствами. В настоящем документе «пациент» включает млекопитающих, таких как люди, приматы, не относящиеся к людям, крысы, мыши, кролики, зайцы, собаки, кошки, лошади, коровы и свиньи, предпочтительно люди.

20 Фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению может содержать одно или более дополнительных терапевтических средств.

Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения предложенная фармацевтическая композиция содержит фармацевтически приемлемый носитель и/или адъювант; и соединение формулы (I), определенное выше, предпочтительно соединение формулы (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) или (If). Наиболее предпочтительно указанная композиция
5 содержит соединение формулы (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) или (If), описанное в таблице 1, таблице 2, таблице 3, таблице 4, таблице 5, таблице 6, таблице 7 и таблице 8, приведенных выше.

Такая фармацевтическая композиция предпочтительно обеспечивает свойства контролируемого высвобождения. В настоящем документе термин «фармацевтические
10 композиции с контролируемым высвобождением» относится к любой композиции или лекарственной форме, содержащей соединение согласно настоящему изобретению и приготовленной таким образом, чтобы обеспечить более продолжительный фармакологический ответ после введения указанной лекарственной формы, чем ответ, обычно наблюдаемый после введения соответствующей композиции с немедленным
15 высвобождением, содержащей то же лекарственное средство в том же количестве. Контролируемое высвобождение можно продлить до нескольких месяцев в зависимости от применяемой матрицы. Высвобождение соединения согласно настоящему изобретению предпочтительно происходит в течение периода до 12 месяцев, наиболее предпочтительно в течение периода до 6 месяцев. Такой состав с контролируемым высвобождением
20 обеспечивает повышенный комфорт пациента и значительно снижает затраты.

Матричный материал, применяемый для фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению, может содержать гидрофобные агенты, регулирующие высвобождение. Указанный материал предпочтительно выбирают, помимо прочего, из дисперсии поливинилацетата, этилцеллюлозы, ацетата целлюлозы, пропионата целлюлозы
25 (с низкой, средней или высокой молекулярной массой), ацетат-пропионата целлюлозы, ацетат-бутирата целлюлозы, ацетат-фталата целлюлозы, триацетата целлюлозы, поли(метилметакрилата), поли(этилметакрилата), поли(бутилметакрилата), поли(изобутилметакрилата) и поли(гексилметакрилата), поли(изодецилметакрилата), поли(лаурилметакрилата), поли(фенилметакрилата), поли(метилакрилата)
30 поли(изопропилакрилата), поли(изобутилакрилата), поли(октадецилакрилат), восков, таких как пчелиный воск, карнаубский воск, парафиновый воск, микрокристаллический воск и озокерит; жирных спиртов, таких как цетостеариловый спирт, стеариловый спирт, цетиловый спирт и миристиловый спирт, и сложных эфиров жирных кислот, таких как моностеарат глицерина; моноолеата глицерина, ацелированных моноглицеридов,

тристеарина, трипальмитина, воска цетиловых эфиров, глицерил пальмитостеарата, глицерил бегената или гидрогенизированных растительных масел.

Соединение согласно настоящему изобретению можно доставить в глаз различными путями, в том числе, но не ограничиваясь ими, путем местного нанесения на глаз или путем
5 внутривидной инъекции, например, в стекловидное тело, субретинальное (межфоторецепторное) или субконъюнктивальное пространство; местно путем введения или инъекции в ткань, окружающую глаз; системно пероральным путем или посредством подкожной, внутривенной или внутримышечной инъекции; или через катетер или имплантат. Наиболее предпочтительно соединение согласно настоящему изобретению
10 доставляют путем внутривидной инъекции. Примерами офтальмологических композиций для местного применения являются глазные капли, мази, гели, растворы и суспензии.

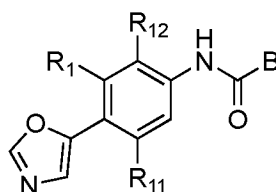
Соединение согласно настоящему изобретению можно вводить до начала состояния для предотвращения его возникновения, например, во время офтальмологической операции, сразу после начала патологического состояния или во время возникновения острого или
15 хронического состояния.

В зависимости от предполагаемого способа введения соединение согласно настоящему изобретению можно включить в любую фармацевтически приемлемую лекарственную форму, такую как, например, жидкости, в том числе растворы, суспензии и эмульсии, таблетки, суппозитории, пилюли, капсулы, порошки или т.п., предпочтительно в
20 лекарственные формы, подходящие для однократного введения точных доз, или лекарственные формы с замедленным высвобождением для непрерывного контролируемого введения. Наиболее предпочтительными являются жидкости.

Жидкие фармацевтически вводимые лекарственные формы могут представлять собой, например, раствор, суспензию или эмульсию, предпочтительно суспензию, содержащую
25 соединение согласно настоящему изобретению и необязательные фармацевтические адъюванты в носителе, таком как, например, вода, солевой раствор, водная декстроза, глицерин, гиалуроновая кислота, этанол, ДМСО и т.п., для получения, тем самым, раствора или суспензии. При необходимости предназначенная для введения фармацевтическая композиция может также содержать небольшие количества нетоксичных вспомогательных
30 веществ, таких как смачивающие или эмульгирующие средства, рН-буферные средства и т.п. Типичными примерами таких вспомогательных средств являются ацетат натрия, монолаурат сорбитана, триэтаноламин, ацетат натрия и олеат триэтаноламина.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения и/или предотвращения заболеваний, связанных с ПЭС, включающему введение пациенту с заболеванием сетчатки соединения формулы (I), предпочтительно (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) и (If), или его фармацевтически приемлемой соли, рацемической смеси, соответствующего энантиомера
 5 или, если применимо, соответствующего диастереомера, для его доставки в глаз такого пациента в количестве, эффективном для лечения заболевания сетчатки. Соединения формулы (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) и (If) подробно определены выше.

В другом варианте реализации настоящее изобретение относится к новому соединению формулы (I)

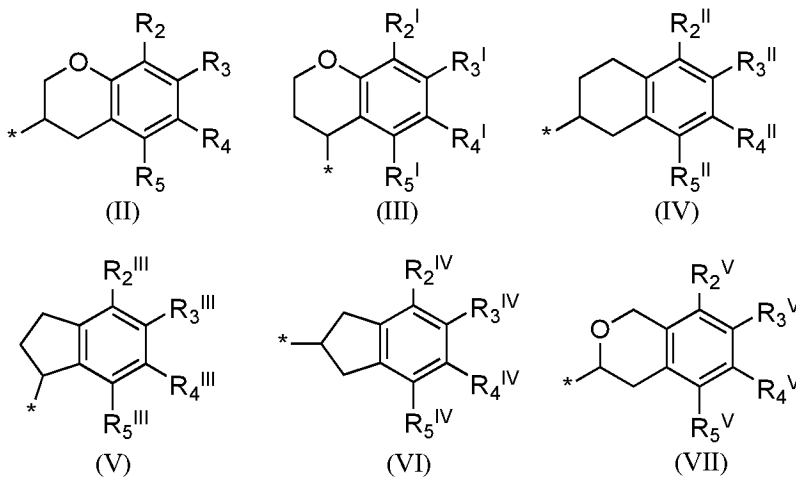


или его фармацевтически приемлемой соли, рацемической смеси, соответствующего энантиомера или, если применимо, соответствующего диастереомера,

где:

R₁, R₁₁ и R₁₂ независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, фтора, хлора, метокси, трифторметила, метила и дифторметокси, причем по меньшей мере один из R₁, R₁₁ и R₁₂ не
 15 представляет собой водород,

В выбран из группы, состоящей из остатка формулы (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII)

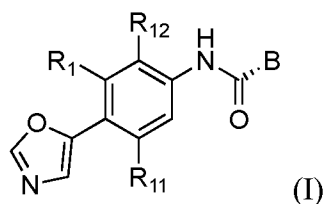


где

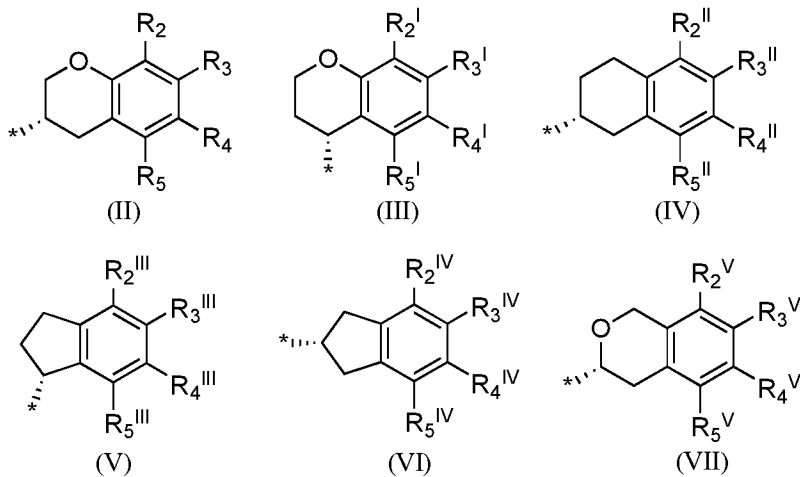
«*» обозначает место присоединения к остальной части молекулы, и

$R_2, R_3, R_4, R_5, R_2^I, R_3^I, R_4^I, R_5^I, R_2^{II}, R_3^{II}, R_4^{II}, R_5^{II}, R_2^{III}, R_3^{III}, R_4^{III}, R_5^{III}, R_2^{IV}, R_3^{IV}, R_4^{IV}, R_5^{IV}, R_2^V, R_3^V, R_4^V, R_5^V$ независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, неразветвленного или разветвленного алкила, содержащего от 1 до 3 атомов углерода, фтора, хлора, брома, метокси, этокси, пропокси, трифторметила и дифторметокси в качестве терапевтически активного вещества.

Согласно дополнительному варианту реализации настоящее изобретение относится к новому соединению формулы (I), в котором асимметричный центр в положении кольца * остатка формулы (II), (III), (IV), (V), (VI) и (VII) имеет конфигурацию, показанную ниже



при этом B выбран из группы, состоящей из остатка формулы (II), (III), (IV), (V), (VII)



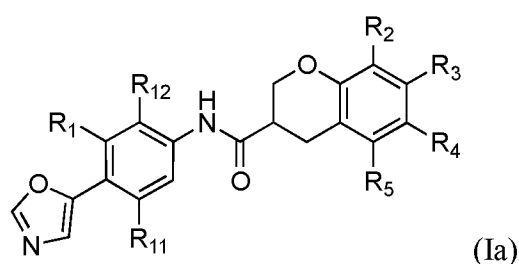
и $R_2, R_3, R_4, R_5, R_2^I, R_3^I, R_4^I, R_5^I, R_2^{II}, R_3^{II}, R_4^{II}, R_5^{II}, R_2^{III}, R_3^{III}, R_4^{III}, R_5^{III}, R_2^{IV}, R_3^{IV}, R_4^{IV}, R_5^{IV}, R_2^V, R_3^V, R_4^V, R_5^V$ имеют такие же значение, как приведено выше,

при условии, что если

- a) R_{11} представляет собой водород и
- b) один из R_1 и R_{12} выбран из группы, состоящей из фтора, хлора и метокси, трифторметила, метила и дифторметокси, тогда как другой из R_1 и R_{12} представляет собой водород, то

В представляет собой остаток формулы (IV) или (VII).

В одном из вариантов осуществления настоящее изобретение относится к соединениям (Ia)



выбранным из группы, состоящей из соединений формулы (Ia), как указано в таблице 11,

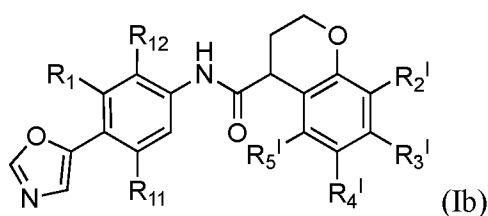
5 где R₁, R₁₁, R₁₂, R₂, R₃, R₄ и R₅ следующие:

Таблица 11:						
R ₁	R ₁₁	R ₁₂	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
CF ₃	H	H	F	H	H	H
CF ₃	H	H	H	H	F	H
CF ₃	H	H	H	H	Cl	H
CH ₃	H	H	H	H	F	H
CH ₃	H	H	H	H	Cl	H
Cl	H	H	H	F	F	H
F	H	H	F	H	H	H
F	H	H	H	H	F	H
F	H	H	H	H	Cl	H
OCF ₂ H	H	H	H	H	F	H
OCF ₂ H	H	H	H	H	Cl	H
OCH ₃	H	H	H	H	F	H
OCH ₃	H	H	H	H	Cl	H
H	H	CF ₃	F	H	H	H
H	H	CF ₃	H	H	F	H
H	H	CF ₃	H	H	Cl	H
H	H	CF ₃	H	H	OCH ₃	H
H	H	CH ₃	F	H	H	H
H	H	CH ₃	H	H	F	H
H	H	CH ₃	H	H	Cl	H
H	H	CH ₃	H	H	OCH ₃	H
H	H	OCF ₂ H	F	H	H	H
H	H	OCF ₂ H	H	H	F	H
H	H	OCF ₂ H	H	H	Cl	H
H	H	OCF ₂ H	H	H	OCH ₃	H
H	H	OCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	F	H	H	H
H	H	OCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	CH ₃	H	H
H	H	OCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	F	H	H
H	H	OCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	H	F	H
H	H	OCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	H	H	OCH ₃
H	H	OCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	H	Cl	H
H	H	OCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	H	OCH ₃	H

CF ₃	F	H	F	H	H	H
CF ₃	F	H	H	CH ₃	H	H
CF ₃	F	H	H	F	H	H
CF ₃	F	H	H	H	F	H
CF ₃	F	H	H	H	H	OCH ₃
CF ₃	F	H	H	H	Cl	H
CF ₃	F	H	H	H	OCH ₃	H
CH ₃	F	H	F	H	H	H
CH ₃	F	H	H	CH ₃	H	H
CH ₃	F	H	H	F	H	H
CH ₃	F	H	H	H	F	H
CH ₃	F	H	H	H	H	OCH ₃
CH ₃	F	H	H	H	Cl	H
CH ₃	F	H	H	H	OCH ₃	H
Cl	F	H	F	H	F	H
Cl	F	H	F	H	H	H
Cl	F	H	H	CH ₃	H	H
Cl	F	H	H	F	F	H
Cl	F	H	H	F	H	H
Cl	F	H	H	H	Cl	H
Cl	F	H	H	H	F	H
Cl	F	H	H	H	H	OCF ₂ H
Cl	F	H	H	H	H	OCH ₃
F	F	H	F	H	H	H
F	F	H	H	CH ₃	H	H
F	F	H	H	F	H	H
F	F	H	H	H	F	H
F	F	H	H	H	H	OCH ₃
F	F	H	H	H	Cl	H
F	F	H	H	H	OCH ₃	H
H	F	CF ₃	F	H	H	H
H	F	CF ₃	H	CH ₃	H	H
H	F	CF ₃	H	F	H	H
H	F	CF ₃	H	H	F	H
H	F	CF ₃	H	H	H	OCH ₃
H	F	CF ₃	H	H	Cl	H
H	F	CF ₃	H	H	OCH ₃	H
H	F	CH ₃	F	H	H	H
H	F	CH ₃	H	CH ₃	H	H
H	F	CH ₃	H	F	H	H
H	F	CH ₃	H	H	F	H
H	F	CH ₃	H	H	H	OCH ₃
H	F	CH ₃	H	H	Cl	H
H	F	CH ₃	H	H	OCH ₃	H
H	F	OCF ₂ H	F	H	H	H
H	F	OCF ₂ H	H	CH ₃	H	H
H	F	OCF ₂ H	H	F	H	H
H	F	OCF ₂ H	H	H	F	H
H	F	OCF ₂ H	H	H	H	OCH ₃
H	F	OCF ₂ H	H	H	Cl	H

H	F	OCF ₂ H	H	H	OCH ₃	H
OCF ₂ H	F	H	F	H	H	H
OCF ₂ H	F	H	H	CH ₃	H	H
OCF ₂ H	F	H	H	F	H	H
OCF ₂ H	F	H	H	H	F	H
OCF ₂ H	F	H	H	H	H	OCH ₃
OCF ₂ H	F	H	H	H	Cl	H
OCF ₂ H	F	H	H	H	OCH ₃	H
OCH ₃	F	H	F	H	H	H
OCH ₃	F	H	H	CH ₃	H	H
OCH ₃	F	H	H	F	H	H
OCH ₃	F	H	H	H	F	H
OCH ₃	F	H	H	H	H	OCH ₃
OCH ₃	F	H	H	H	Cl	H
OCH ₃	F	H	H	H	OCH ₃	H

В другом варианте реализации настоящее изобретение относится к соединениям (Ib)



выбранным из группы, состоящей из соединений формулы (Ia), как указано в таблице 12,

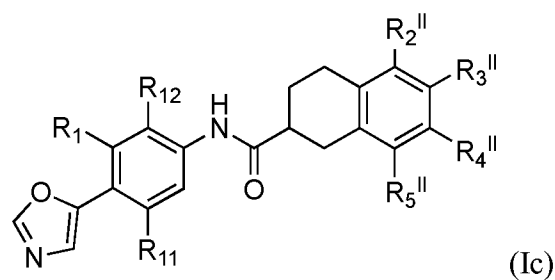
5 где R₁, R₁₁, R₁₂, R₂^I, R₃^I, R₄^I и R₅^I следующие:

Таблица 12:						
R ₁	R ₁₁	R ₁₂	R ₂ ^I	R ₃ ^I	R ₄ ^I	R ₅ ^I
CF ₃	H	H	F	H	H	H
CF ₃	H	H	H	H	F	H
CF ₃	H	H	H	H	Cl	H
CH ₃	H	H	H	H	F	H
CH ₃	H	H	H	H	Cl	H
Cl	H	H	H	F	F	H
F	H	H	F	H	H	H
F	H	H	H	H	F	H
F	H	H	H	H	Cl	H
OCF ₂ H	H	H	H	H	F	H
OCF ₂ H	H	H	H	H	Cl	H
OCH ₃	H	H	H	H	F	H
OCH ₃	H	H	H	H	Cl	H
H	H	CF ₃	F	H	H	H
H	H	CF ₃	H	H	F	H
H	H	CF ₃	H	H	Cl	H
H	H	CF ₃	H	H	OCH ₃	H
H	H	CH ₃	F	H	H	H

H	H	CH ₃	H	H	F	H
H	H	CH ₃	H	H	Cl	H
H	H	CH ₃	H	H	OCH ₃	H
H	H	OCF ₂ H	F	H	H	H
H	H	OCF ₂ H	H	H	F	H
H	H	OCF ₂ H	H	H	Cl	H
H	H	OCF ₂ H	H	H	OCH ₃	H
H	H	OCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	F	H	H	H
H	H	OCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	CH ₃	H	H
H	H	OCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	F	H	H
H	H	OCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	H	F	H
H	H	OCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	H	H	OCH ₃
H	H	OCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	H	Cl	H
H	H	OCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	H	OCH ₃	H
CF ₃	F	H	F	H	H	H
CF ₃	F	H	H	CH ₃	H	H
CF ₃	F	H	H	F	H	H
CF ₃	F	H	H	H	F	H
CF ₃	F	H	H	H	H	OCH ₃
CF ₃	F	H	H	H	Cl	H
CF ₃	F	H	H	H	OCH ₃	H
CH ₃	F	H	F	H	H	H
CH ₃	F	H	H	CH ₃	H	H
CH ₃	F	H	H	F	H	H
CH ₃	F	H	H	H	F	H
CH ₃	F	H	H	H	H	OCH ₃
CH ₃	F	H	H	H	Cl	H
CH ₃	F	H	H	H	OCH ₃	H
Cl	F	H	F	H	F	H
Cl	F	H	F	H	H	H
Cl	F	H	H	CH ₃	H	H
Cl	F	H	H	F	F	H
Cl	F	H	H	F	H	H
Cl	F	H	H	H	Cl	H
Cl	F	H	H	H	F	H
Cl	F	H	H	H	H	OCF ₂ H
Cl	F	H	H	H	H	OCH ₃
F	F	H	F	H	H	H
F	F	H	H	CH ₃	H	H
F	F	H	H	F	H	H
F	F	H	H	H	F	H
F	F	H	H	H	H	OCH ₃
F	F	H	H	H	Cl	H
F	F	H	H	H	OCH ₃	H
H	F	CF ₃	F	H	H	H
H	F	CF ₃	H	CH ₃	H	H
H	F	CF ₃	H	F	H	H
H	F	CF ₃	H	H	F	H
H	F	CF ₃	H	H	H	OCH ₃
H	F	CF ₃	H	H	Cl	H

H	F	CF ₃	H	H	OCH ₃	H
H	F	CH ₃	F	H	H	H
H	F	CH ₃	H	CH ₃	H	H
H	F	CH ₃	H	F	H	H
H	F	CH ₃	H	H	F	H
H	F	CH ₃	H	H	H	OCH ₃
H	F	CH ₃	H	H	Cl	H
H	F	CH ₃	H	H	OCH ₃	H
H	F	OCF ₂ H	F	H	H	H
H	F	OCF ₂ H	H	CH ₃	H	H
H	F	OCF ₂ H	H	F	H	H
H	F	OCF ₂ H	H	H	F	H
H	F	OCF ₂ H	H	H	H	OCH ₃
H	F	OCF ₂ H	H	H	Cl	H
H	F	OCF ₂ H	H	H	OCH ₃	H
OCF ₂ H	F	H	F	H	H	H
OCF ₂ H	F	H	H	CH ₃	H	H
OCF ₂ H	F	H	H	F	H	H
OCF ₂ H	F	H	H	H	F	H
OCF ₂ H	F	H	H	H	H	OCH ₃
OCF ₂ H	F	H	H	H	Cl	H
OCF ₂ H	F	H	H	H	OCH ₃	H
OCH ₃	F	H	F	H	H	H
OCH ₃	F	H	H	CH ₃	H	H
OCH ₃	F	H	H	F	H	H
OCH ₃	F	H	H	H	F	H
OCH ₃	F	H	H	H	H	OCH ₃
OCH ₃	F	H	H	H	Cl	H
OCH ₃	F	H	H	H	OCH ₃	H

В другом варианте реализации настоящее изобретение относится к соединениям (Ic)



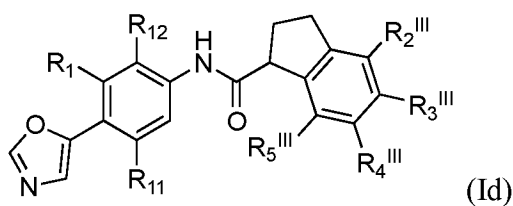
5 выбранным из группы, состоящей из соединений формулы (Ia), как указано в таблице 13, в которой R₁, R₁₁, R₁₂, R₂^{II}, R₃^{II}, R₄^{II} и R₅^{II} следующие:

Таблица 13:

R ₁	R ₁₁	R ₁₂	R ₂ ^{II}	R ₃ ^{II}	R ₄ ^{II}	R ₅ ^{II}
CF ₃	H	H	F	H	H	H
CF ₃	H	H	H	H	F	H
CF ₃	H	H	H	H	Cl	H
CH ₃	H	H	H	H	F	H
CH ₃	H	H	H	H	Cl	H
Cl	H	H	H	F	F	H
F	H	H	F	H	H	H
F	H	H	H	H	F	H
F	H	H	H	H	Cl	H
OCF ₂ H	H	H	H	H	F	H
OCF ₂ H	H	H	H	H	Cl	H
OCH ₃	H	H	H	H	F	H
OCH ₃	H	H	H	H	Cl	H
H	H	CF ₃	F	H	H	H
H	H	CF ₃	H	H	F	H
H	H	CF ₃	H	H	Cl	H
H	H	CF ₃	H	H	OCH ₃	H
H	H	CH ₃	F	H	H	H
H	H	CH ₃	H	H	F	H
H	H	CH ₃	H	H	Cl	H
H	H	CH ₃	H	H	OCH ₃	H
H	H	OCF ₂ H	F	H	H	H
H	H	OCF ₂ H	H	H	F	H
H	H	OCF ₂ H	H	H	Cl	H
H	H	OCF ₂ H	H	H	OCH ₃	H
H	H	OCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	F	H	H	H
H	H	OCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	CH ₃	H	H
H	H	OCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	F	H	H
H	H	OCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	H	F	H
H	H	OCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	H	H	OCH ₃
H	H	OCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	H	Cl	H
H	H	OCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	H	OCH ₃	H
CF ₃	F	H	F	H	H	H
CF ₃	F	H	H	CH ₃	H	H
CF ₃	F	H	H	F	H	H
CF ₃	F	H	H	H	F	H
CF ₃	F	H	H	H	H	OCH ₃
CF ₃	F	H	H	H	Cl	H
CF ₃	F	H	H	H	OCH ₃	H
CH ₃	F	H	F	H	H	H
CH ₃	F	H	H	CH ₃	H	H
CH ₃	F	H	H	F	H	H
CH ₃	F	H	H	H	F	H
CH ₃	F	H	H	H	H	OCH ₃
CH ₃	F	H	H	H	Cl	H
CH ₃	F	H	H	H	OCH ₃	H
Cl	F	H	F	H	F	H
Cl	F	H	F	H	H	H

Cl	F	H	H	CH ₃	H	H
Cl	F	H	H	F	F	H
Cl	F	H	H	F	H	H
Cl	F	H	H	H	Cl	H
Cl	F	H	H	H	F	H
Cl	F	H	H	H	H	OCF ₂ H
Cl	F	H	H	H	H	OCH ₃
F	F	H	F	H	H	H
F	F	H	H	CH ₃	H	H
F	F	H	H	F	H	H
F	F	H	H	H	F	H
F	F	H	H	H	H	OCH ₃
F	F	H	H	H	Cl	H
F	F	H	H	H	OCH ₃	H
H	F	CF ₃	F	H	H	H
H	F	CF ₃	H	CH ₃	H	H
H	F	CF ₃	H	F	H	H
H	F	CF ₃	H	H	F	H
H	F	CF ₃	H	H	H	OCH ₃
H	F	CF ₃	H	H	Cl	H
H	F	CF ₃	H	H	OCH ₃	H
H	F	CH ₃	F	H	H	H
H	F	CH ₃	H	CH ₃	H	H
H	F	CH ₃	H	F	H	H
H	F	CH ₃	H	H	F	H
H	F	CH ₃	H	H	H	OCH ₃
H	F	CH ₃	H	H	Cl	H
H	F	CH ₃	H	H	OCH ₃	H
H	F	OCF ₂ H	F	H	H	H
H	F	OCF ₂ H	H	CH ₃	H	H
H	F	OCF ₂ H	H	F	H	H
H	F	OCF ₂ H	H	H	F	H
H	F	OCF ₂ H	H	H	H	OCH ₃
H	F	OCF ₂ H	H	H	Cl	H
H	F	OCF ₂ H	H	H	OCH ₃	H
OCF ₂ H	F	H	F	H	H	H
OCF ₂ H	F	H	H	CH ₃	H	H
OCF ₂ H	F	H	H	F	H	H
OCF ₂ H	F	H	H	H	F	H
OCF ₂ H	F	H	H	H	H	OCH ₃
OCF ₂ H	F	H	H	H	Cl	H
OCF ₂ H	F	H	H	H	OCH ₃	H
OCH ₃	F	H	F	H	H	H
OCH ₃	F	H	H	CH ₃	H	H
OCH ₃	F	H	H	F	H	H
OCH ₃	F	H	H	H	F	H
OCH ₃	F	H	H	H	H	OCH ₃
OCH ₃	F	H	H	H	Cl	H
OCH ₃	F	H	H	H	OCH ₃	H

В другом варианте реализации настоящее изобретение относится к соединениям (Id)



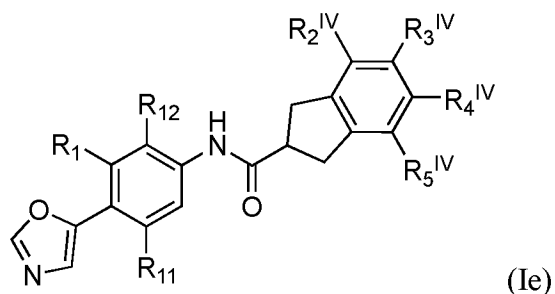
выбранным из группы, состоящей из соединений формулы (Ia), как указано в таблице 14, в которой R₁, R₁₁, R₁₂, R₂^{III}, R₃^{III}, R₄^{III} и R₅^{III} следующие:

Таблица 14:						
R ₁	R ₁₁	R ₁₂	R ₂ ^{III}	R ₃ ^{III}	R ₄ ^{III}	R ₅ ^{III}
CF ₃	H	H	F	H	H	H
CF ₃	H	H	H	H	F	H
CF ₃	H	H	H	H	Cl	H
CH ₃	H	H	H	H	F	H
CH ₃	H	H	H	H	Cl	H
Cl	H	H	H	F	F	H
F	H	H	F	H	H	H
F	H	H	H	H	F	H
F	H	H	H	H	Cl	H
OCF ₂ H	H	H	H	H	F	H
OCF ₂ H	H	H	H	H	Cl	H
OCH ₃	H	H	H	H	F	H
OCH ₃	H	H	H	H	Cl	H
H	H	CF ₃	F	H	H	H
H	H	CF ₃	H	H	F	H
H	H	CF ₃	H	H	Cl	H
H	H	CF ₃	H	H	OCH ₃	H
H	H	CH ₃	F	H	H	H
H	H	CH ₃	H	H	F	H
H	H	CH ₃	H	H	Cl	H
H	H	CH ₃	H	H	OCH ₃	H
H	H	OCF ₂ H	F	H	H	H
H	H	OCF ₂ H	H	H	F	H
H	H	OCF ₂ H	H	H	Cl	H
H	H	OCF ₂ H	H	H	OCH ₃	H
H	H	OCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	F	H	H	H
H	H	OCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	CH ₃	H	H
H	H	OCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	F	H	H
H	H	OCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	H	F	H
H	H	OCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	H	H	OCH ₃
H	H	OCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	H	Cl	H
H	H	OCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	H	OCH ₃	H
CF ₃	F	H	F	H	H	H
CF ₃	F	H	H	CH ₃	H	H
CF ₃	F	H	H	F	H	H
CF ₃	F	H	H	H	F	H

CF ₃	F	H	H	H	H	OCH ₃
CF ₃	F	H	H	H	Cl	H
CF ₃	F	H	H	H	OCH ₃	H
CH ₃	F	H	F	H	H	H
CH ₃	F	H	H	CH ₃	H	H
CH ₃	F	H	H	F	H	H
CH ₃	F	H	H	H	F	H
CH ₃	F	H	H	H	H	OCH ₃
CH ₃	F	H	H	H	Cl	H
CH ₃	F	H	H	H	OCH ₃	H
Cl	F	H	F	H	F	H
Cl	F	H	F	H	H	H
Cl	F	H	H	CH ₃	H	H
Cl	F	H	H	F	F	H
Cl	F	H	H	F	H	H
Cl	F	H	H	H	Cl	H
Cl	F	H	H	H	F	H
Cl	F	H	H	H	H	OCF ₂ H
Cl	F	H	H	H	H	OCH ₃
F	F	H	F	H	H	H
F	F	H	H	CH ₃	H	H
F	F	H	H	F	H	H
F	F	H	H	H	F	H
F	F	H	H	H	H	OCH ₃
F	F	H	H	H	Cl	H
F	F	H	H	H	OCH ₃	H
H	F	CF ₃	F	H	H	H
H	F	CF ₃	H	CH ₃	H	H
H	F	CF ₃	H	F	H	H
H	F	CF ₃	H	H	F	H
H	F	CF ₃	H	H	H	OCH ₃
H	F	CF ₃	H	H	Cl	H
H	F	CF ₃	H	H	OCH ₃	H
H	F	CH ₃	F	H	H	H
H	F	CH ₃	H	CH ₃	H	H
H	F	CH ₃	H	F	H	H
H	F	CH ₃	H	H	F	H
H	F	CH ₃	H	H	H	OCH ₃
H	F	CH ₃	H	H	Cl	H
H	F	CH ₃	H	H	OCH ₃	H
H	F	OCF ₂ H	F	H	H	H
H	F	OCF ₂ H	H	CH ₃	H	H
H	F	OCF ₂ H	H	F	H	H
H	F	OCF ₂ H	H	H	F	H
H	F	OCF ₂ H	H	H	H	OCH ₃
H	F	OCF ₂ H	H	H	Cl	H
H	F	OCF ₂ H	H	H	OCH ₃	H
OCF ₂ H	F	H	F	H	H	H
OCF ₂ H	F	H	H	CH ₃	H	H
OCF ₂ H	F	H	H	F	H	H

OCF ₂ H	F	H	H	H	F	H
OCF ₂ H	F	H	H	H	H	OCH ₃
OCF ₂ H	F	H	H	H	Cl	H
OCF ₂ H	F	H	H	H	OCH ₃	H
OCH ₃	F	H	F	H	H	H
OCH ₃	F	H	H	CH ₃	H	H
OCH ₃	F	H	H	F	H	H
OCH ₃	F	H	H	H	F	H
OCH ₃	F	H	H	H	H	OCH ₃
OCH ₃	F	H	H	H	Cl	H
OCH ₃	F	H	H	H	OCH ₃	H

В другом варианте реализации настоящее изобретение относится к соединениям (Ie)



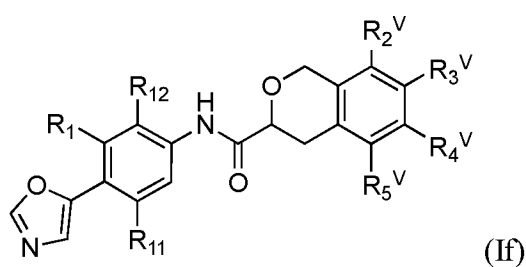
- 5 выбранным из группы, состоящей из соединений формулы (Ie), как указано в таблице 15, в которой R₁, R₁₁, R₁₂, R₂^{IV}, R₃^{IV}, R₄^{IV} и R₅^{IV} следующие:

Таблица 15:						
R ₁	R ₁₁	R ₁₂	R ₂ ^{IV}	R ₃ ^{IV}	R ₄ ^{IV}	R ₅ ^{IV}
CF ₃	H	H	F	H	H	H
CF ₃	H	H	H	H	F	H
CF ₃	H	H	H	H	Cl	H
CH ₃	H	H	H	H	F	H
CH ₃	H	H	H	H	Cl	H
Cl	H	H	H	F	F	H
F	H	H	F	H	H	H
F	H	H	H	H	F	H
F	H	H	H	H	Cl	H
OCF ₂ H	H	H	H	H	F	H
OCF ₂ H	H	H	H	H	Cl	H
OCH ₃	H	H	H	H	F	H
OCH ₃	H	H	H	H	Cl	H
H	H	CF ₃	F	H	H	H
H	H	CF ₃	H	H	F	H
H	H	CF ₃	H	H	Cl	H
H	H	CF ₃	H	H	OCH ₃	H
H	H	CH ₃	F	H	H	H
H	H	CH ₃	H	H	F	H
H	H	CH ₃	H	H	Cl	H

H	H	CH ₃	H	H	OCH ₃	H
H	H	OCF ₂ H	F	H	H	H
H	H	OCF ₂ H	H	H	F	H
H	H	OCF ₂ H	H	H	Cl	H
H	H	OCF ₂ H	H	H	OCH ₃	H
H	H	OCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	F	H	H	H
H	H	OCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	CH ₃	H	H
H	H	OCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	F	H	H
H	H	OCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	H	F	H
H	H	OCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	H	H	OCH ₃
H	H	OCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	H	Cl	H
H	H	OCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	H	OCH ₃	H
CF ₃	F	H	F	H	H	H
CF ₃	F	H	H	CH ₃	H	H
CF ₃	F	H	H	F	H	H
CF ₃	F	H	H	H	F	H
CF ₃	F	H	H	H	H	OCH ₃
CF ₃	F	H	H	H	Cl	H
CF ₃	F	H	H	H	OCH ₃	H
CH ₃	F	H	F	H	H	H
CH ₃	F	H	H	CH ₃	H	H
CH ₃	F	H	H	F	H	H
CH ₃	F	H	H	H	F	H
CH ₃	F	H	H	H	H	OCH ₃
CH ₃	F	H	H	H	Cl	H
CH ₃	F	H	H	H	OCH ₃	H
Cl	F	H	F	H	F	H
Cl	F	H	F	H	H	H
Cl	F	H	H	CH ₃	H	H
Cl	F	H	H	F	F	H
Cl	F	H	H	F	H	H
Cl	F	H	H	H	Cl	H
Cl	F	H	H	H	F	H
Cl	F	H	H	H	H	OCF ₂ H
Cl	F	H	H	H	H	OCH ₃
F	F	H	F	H	H	H
F	F	H	H	CH ₃	H	H
F	F	H	H	F	H	H
F	F	H	H	H	F	H
F	F	H	H	H	H	OCH ₃
F	F	H	H	H	Cl	H
F	F	H	H	H	OCH ₃	H
H	F	CF ₃	F	H	H	H
H	F	CF ₃	H	CH ₃	H	H
H	F	CF ₃	H	F	H	H
H	F	CF ₃	H	H	F	H
H	F	CF ₃	H	H	H	OCH ₃
H	F	CF ₃	H	H	Cl	H
H	F	CF ₃	H	H	OCH ₃	H
H	F	CH ₃	F	H	H	H

H	F	CH ₃	H	CH ₃	H	H
H	F	CH ₃	H	F	H	H
H	F	CH ₃	H	H	F	H
H	F	CH ₃	H	H	H	OCH ₃
H	F	CH ₃	H	H	Cl	H
H	F	CH ₃	H	H	OCH ₃	H
H	F	OCF ₂ H	F	H	H	H
H	F	OCF ₂ H	H	CH ₃	H	H
H	F	OCF ₂ H	H	F	H	H
H	F	OCF ₂ H	H	H	F	H
H	F	OCF ₂ H	H	H	H	OCH ₃
H	F	OCF ₂ H	H	H	Cl	H
H	F	OCF ₂ H	H	H	OCH ₃	H
OCF ₂ H	F	H	F	H	H	H
OCF ₂ H	F	H	H	CH ₃	H	H
OCF ₂ H	F	H	H	F	H	H
OCF ₂ H	F	H	H	H	F	H
OCF ₂ H	F	H	H	H	H	OCH ₃
OCF ₂ H	F	H	H	H	Cl	H
OCF ₂ H	F	H	H	H	OCH ₃	H
OCH ₃	F	H	F	H	H	H
OCH ₃	F	H	H	CH ₃	H	H
OCH ₃	F	H	H	F	H	H
OCH ₃	F	H	H	H	F	H
OCH ₃	F	H	H	H	H	OCH ₃
OCH ₃	F	H	H	H	Cl	H
OCH ₃	F	H	H	H	OCH ₃	H

В другом варианте реализации настоящее изобретение относится к соединениям (If)



выбранным из группы, состоящей из соединений формулы (If), как указано в таблице 16,

5 где R₁, R₁₁, R₁₂, R₂^V, R₃^V, R₄^V и R₅^V следующие:

Таблица 16:						
R ₁	R ₁₁	R ₁₂	R ₂ ^V	R ₃ ^V	R ₄ ^V	R ₅ ^V
CF ₃	H	H	F	H	H	H
CF ₃	H	H	H	H	F	H
CF ₃	H	H	H	H	Cl	H
CH ₃	H	H	H	H	F	H
CH ₃	H	H	H	H	Cl	H

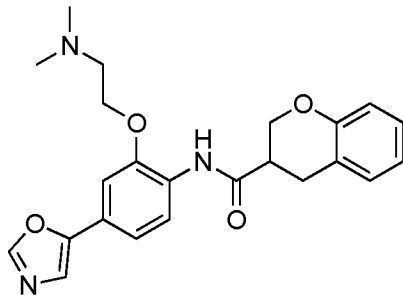
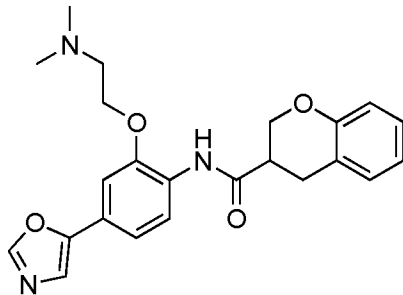
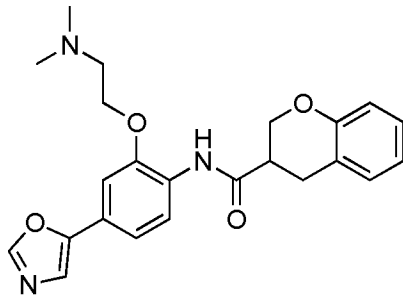
Cl	H	H	H	F	F	H
F	H	H	F	H	H	H
F	H	H	H	H	F	H
F	H	H	H	H	Cl	H
OCF ₂ H	H	H	H	H	F	H
OCF ₂ H	H	H	H	H	Cl	H
OCH ₃	H	H	H	H	F	H
OCH ₃	H	H	H	H	Cl	H
H	H	CF ₃	F	H	H	H
H	H	CF ₃	H	H	F	H
H	H	CF ₃	H	H	Cl	H
H	H	CF ₃	H	H	OCH ₃	H
H	H	CH ₃	F	H	H	H
H	H	CH ₃	H	H	F	H
H	H	CH ₃	H	H	Cl	H
H	H	CH ₃	H	H	OCH ₃	H
H	H	OCF ₂ H	F	H	H	H
H	H	OCF ₂ H	H	H	F	H
H	H	OCF ₂ H	H	H	Cl	H
H	H	OCF ₂ H	H	H	OCH ₃	H
H	H	OCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	F	H	H	H
H	H	OCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	CH ₃	H	H
H	H	OCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	F	H	H
H	H	OCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	H	F	H
H	H	OCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	H	H	OCH ₃
H	H	OCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	H	Cl	H
H	H	OCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	H	OCH ₃	H
CF ₃	F	H	F	H	H	H
CF ₃	F	H	H	CH ₃	H	H
CF ₃	F	H	H	F	H	H
CF ₃	F	H	H	H	F	H
CF ₃	F	H	H	H	H	OCH ₃
CF ₃	F	H	H	H	Cl	H
CF ₃	F	H	H	H	OCH ₃	H
CH ₃	F	H	F	H	H	H
CH ₃	F	H	H	CH ₃	H	H
CH ₃	F	H	H	F	H	H
CH ₃	F	H	H	H	F	H
CH ₃	F	H	H	H	H	OCH ₃
CH ₃	F	H	H	H	Cl	H
CH ₃	F	H	H	H	OCH ₃	H
Cl	F	H	F	H	F	H
Cl	F	H	F	H	H	H
Cl	F	H	H	CH ₃	H	H
Cl	F	H	H	F	F	H
Cl	F	H	H	F	H	H
Cl	F	H	H	H	Cl	H
Cl	F	H	H	H	F	H
Cl	F	H	H	H	H	OCF ₂ H
Cl	F	H	H	H	H	OCH ₃

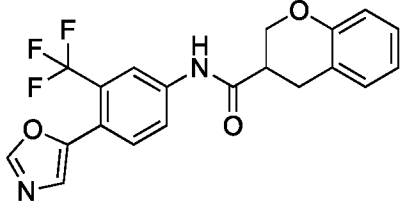
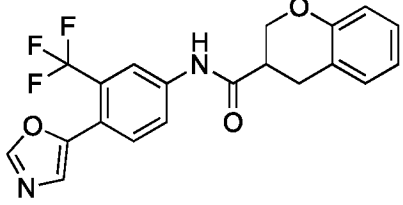
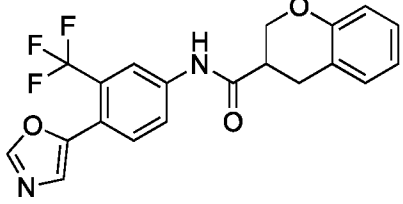
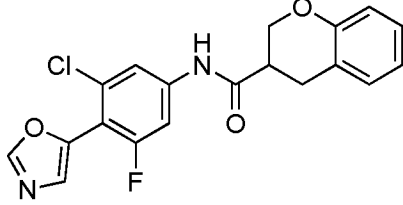
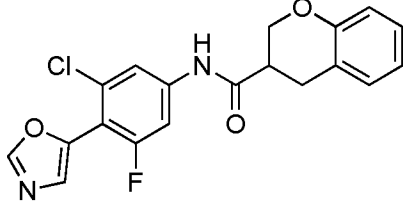
F	F	H	F	H	H	H
F	F	H	H	CH ₃	H	H
F	F	H	H	F	H	H
F	F	H	H	H	F	H
F	F	H	H	H	H	OCH ₃
F	F	H	H	H	Cl	H
F	F	H	H	H	OCH ₃	H
H	F	CF ₃	F	H	H	H
H	F	CF ₃	H	CH ₃	H	H
H	F	CF ₃	H	F	H	H
H	F	CF ₃	H	H	F	H
H	F	CF ₃	H	H	H	OCH ₃
H	F	CF ₃	H	H	Cl	H
H	F	CF ₃	H	H	OCH ₃	H
H	F	CH ₃	F	H	H	H
H	F	CH ₃	H	CH ₃	H	H
H	F	CH ₃	H	F	H	H
H	F	CH ₃	H	H	F	H
H	F	CH ₃	H	H	H	OCH ₃
H	F	CH ₃	H	H	Cl	H
H	F	CH ₃	H	H	OCH ₃	H
H	F	OCF ₂ H	F	H	H	H
H	F	OCF ₂ H	H	CH ₃	H	H
H	F	OCF ₂ H	H	F	H	H
H	F	OCF ₂ H	H	H	F	H
H	F	OCF ₂ H	H	H	H	OCH ₃
H	F	OCF ₂ H	H	H	Cl	H
H	F	OCF ₂ H	H	H	OCH ₃	H
OCF ₂ H	F	H	F	H	H	H
OCF ₂ H	F	H	H	CH ₃	H	H
OCF ₂ H	F	H	H	F	H	H
OCF ₂ H	F	H	H	H	F	H
OCF ₂ H	F	H	H	H	H	OCH ₃
OCF ₂ H	F	H	H	H	Cl	H
OCF ₂ H	F	H	H	H	OCH ₃	H
OCH ₃	F	H	F	H	H	H
OCH ₃	F	H	H	CH ₃	H	H
OCH ₃	F	H	H	F	H	H
OCH ₃	F	H	H	H	F	H
OCH ₃	F	H	H	H	H	OCH ₃
OCH ₃	F	H	H	H	Cl	H
OCH ₃	F	H	H	H	OCH ₃	H

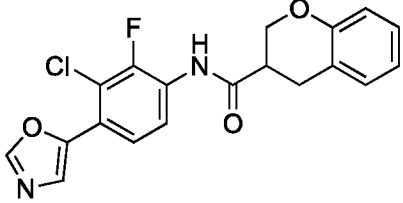
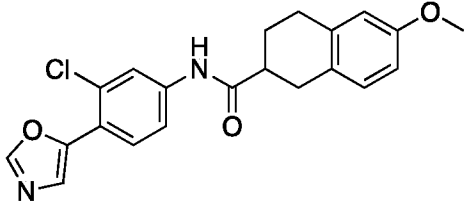
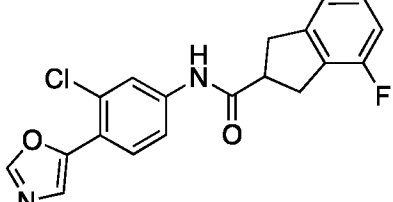
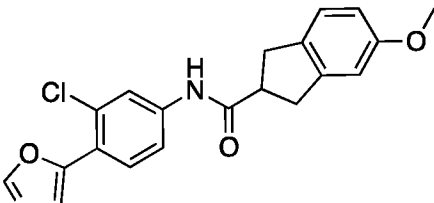
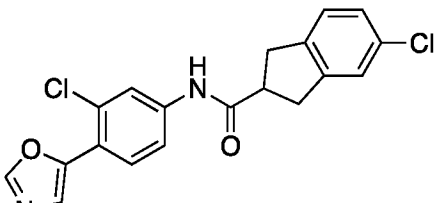
Как уже упоминалось, можно показать, что соединения согласно настоящему изобретению и композиции согласно настоящему изобретению стимулируют пролиферацию и/или дифференцировку клеток ПЭС. Соответственно, они подходят для лечения и/или

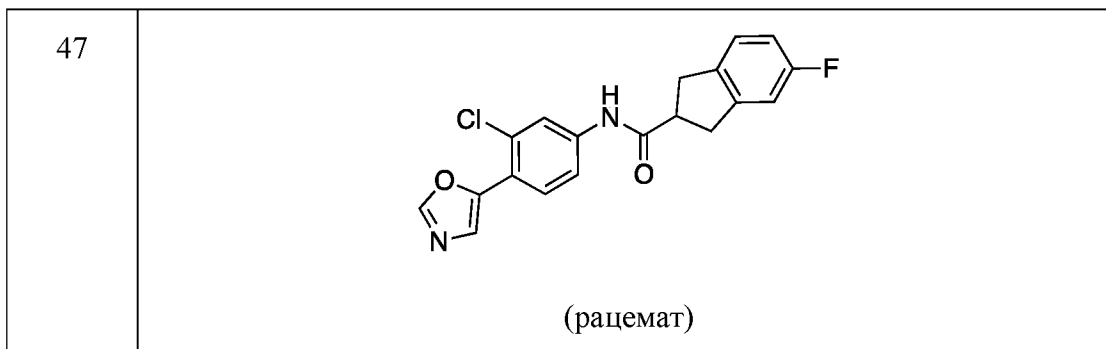
предотвращения заболеваний, связанных с ПЭС, в частности, связанных с ПЭС заболеваний из семейства макулярной дегенерации, ведущих к потере зрения.

Особенно хорошие результаты можно получить с помощью следующих соединений согласно настоящему изобретению:

Таблица 17:	
№ соединения	Химическая структура
34	 <p>(рацемат)</p>
35	 <p>энантиомер с более коротким временем удерживания, полученный при разделении посредством хиральной ВЭЖХ</p>
36	 <p>энантиомер с более длительным временем удерживания, полученный при разделении посредством хиральной ВЭЖХ</p>

37	 <p>(рацемат)</p>
38	 <p>энантиомер с более коротким временем удерживания, полученный при разделении посредством хиральной ВЭЖХ</p>
39	 <p>энантиомер с более длительным временем удерживания, полученный при разделении посредством хиральной ВЭЖХ</p>
40	 <p>энантиомер с более коротким временем удерживания, полученный при разделении посредством хиральной ВЭЖХ</p>
41	 <p>энантиомер с более длительным временем удерживания, полученный при разделении посредством хиральной ВЭЖХ</p>

42	 <p>(рацемат)</p>
43	 <p>(рацемат)</p>
44	 <p>(рацемат)</p>
45	 <p>(рацемат)</p>
46	 <p>(рацемат)</p>



Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения предложенная фармацевтическая композиция содержит фармацевтически приемлемый носитель и/или адъювант; и соединение формулы (I), определенное выше, предпочтительно соединение формулы (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) или (If). Наиболее предпочтительно указанная композиция содержит соединение формулы (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) или (If), описанное в таблице 11, таблице 12, таблице 13, таблице 14, таблице 15, таблице 16 и таблице 17 выше.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

10 **Фиг. 1:** Схематическое представление ПЭС-скрининга соединений.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Клеточная культура

Индукцированные клетки ПЭС плода, полученные из плюрипотентных стволовых клеток (iPSC-fRPE), полученные из Университета Калифорнии, Санга-Барбара, были получены из 15 клеток ПЭС плода человека, которые были выделены и перепрограммированы в iPSC, затем дифференцированы и отсортированы для клеточных маркеров для сбора предшественников ПЭС. Флаконы транспортировали замороженными на сухом льду и хранили при температуре -80 °С.

Для фенотипических экранов клетки iPSC-fRPE размораживали и культивировали в колбах с покрытием Matrigel со средой N1VA, содержащей 1XMEM раствор, дополненный 2,2 г/л бикарбоната натрия, 0,25 мг/мл таурина, 0,02 мкг/мл гидрокортизона, 0,013 мкг/мл трийода тиронина, 0,1 мкг/мл липоевой кислоты, 1% заменимых аминокислот MEM, 1% пеницилина/стрептомицина, 2% добавки Neurocult SM1 и 1% добавки N1. Для исходных культур тиазовивин добавляли к среде при 2 мкМ в течение первых 24 часов инкубации,

после чего среду заменяли свежей средой N1VA для дополнительной трехдневной инкубации при 37 °C с 5% CO₂.

Скрининг соединений

Клетки iPSC-fRPE высевали со средой N1VA с плотностью 10000 клеток на лунку в 96-
5 луночные планшеты, покрытые матригелем, и культивировали в течение 24 часов перед
обработкой тестируемыми соединениями в конечной концентрации 5 мкМ в 0,1% ДМСО.
Внутренний контроль для каждого планшета составлял (a) 0,1% ДМСО в качестве
отрицательного контроля и (b) 0,1% ДМСО + 10 нг/мл человеческого рекомбинантного
bFGF (STEMCELL) в качестве положительного контроля. Для выявления соединений,
10 которые способствуют пигментации ПЭС, клетки поддерживали в течение 32 дней и
обрабатывали средой, содержащей тестируемые или контрольные соединения, в
соответствии с режимом обмена средой (фиг. 1). Степень пигментации определяли
количественно путем измерения поглощения света при 510 нм с помощью считывающего
устройства для визуализации Cytation5 (BIOTEK). Соединения, которые увеличивали
15 нормализованную конечную точку оптической плотности более чем на три стандартных
отклонения по сравнению со средним показателем ДМСО на чашку, рассматривали как
выявленные соединения. Затем значения пигментации вносили в отчет в сравнении с
внутренними контролями ДМСО на планшете.

Получение соединений согласно настоящему изобретению

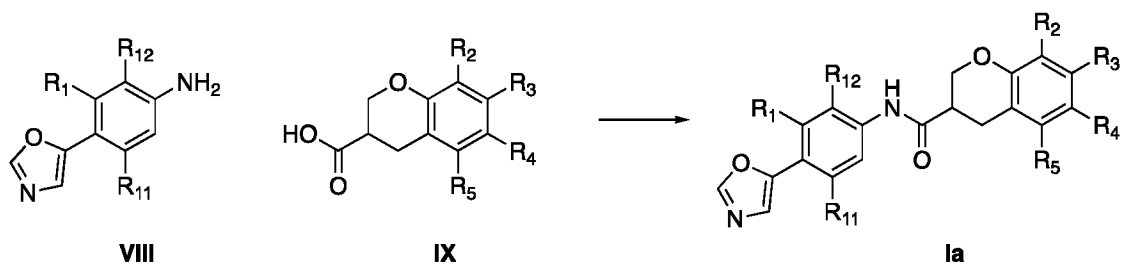
20 Соединения формулы (I) можно получить с помощью способов, описанных ниже, в
сочетании со способами синтеза, известными в области органической химии, или
модификациями, известными специалистам в данной области техники. В настоящем
документе исходные материалы являются коммерчески доступными или могут быть
получены посредством обычных способов, известных в данной области техники, таких как
25 способы, описанные в стандартных справочниках, таких как «Compendium of Organic
Synthetic Methods, Vol.I-XIN» (опубликован Wiley-Interscience, ISSN: 1934-4783).
Предпочтительные способы включают, помимо прочего, способы, описанные ниже.

На схемах представлены способы, применяемые при синтезе соединений согласно
настоящему изобретению, и вспомогательные примеры. Они никоим образом не должны
30 ограничивать объем изобретения.

Общие способы – Синтез

Способ 1:

Схема 1:

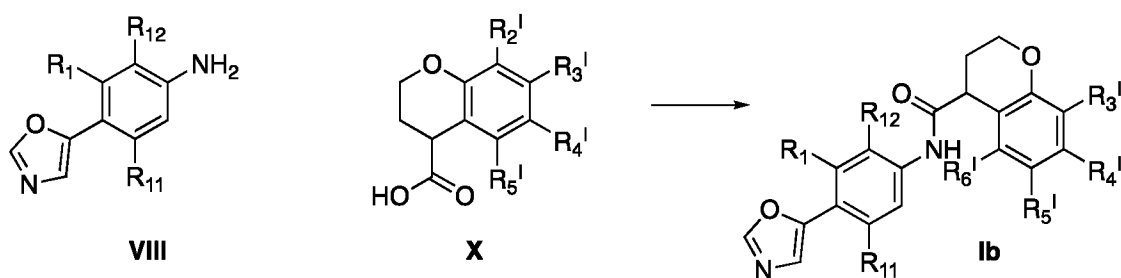


где R₁, R₁₁, R₁₂, R₂, R₃, R₄ и R₅ имеют те же значения, что и в формуле I.

- 5 Соединения общей формулы Ia (схема 1) можно получить путем взаимодействия соединений общей формулы VIII с карбоновой кислотой общей формулы IX с применением процедур, известных химикам, опытным в данной области техники.

Способ 2:

Схема 2:



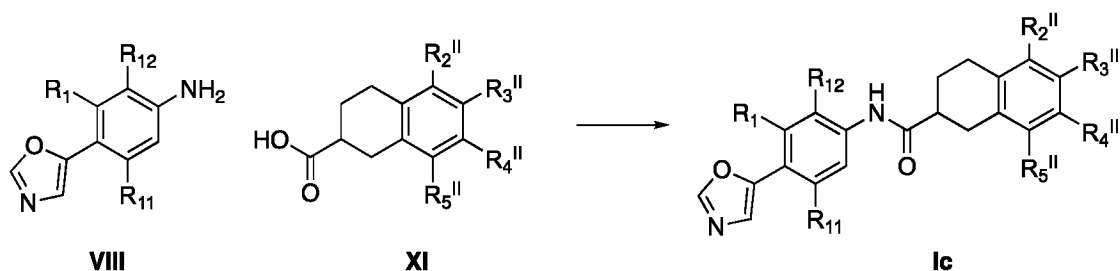
10

Где R₁, R₁₁, R₁₂, R₂^I, R₃^I, R₄^I и R₅^I имеют те же значения, что и в формуле I.

Соединения общей формулы Ib (схема 2) можно получить путем взаимодействия соединений общей формулы VIII с карбоновой кислотой общей формулы X с применением процедур, известных химикам, опытным в данной области техники.

15 Способ 3:

Схема 3:

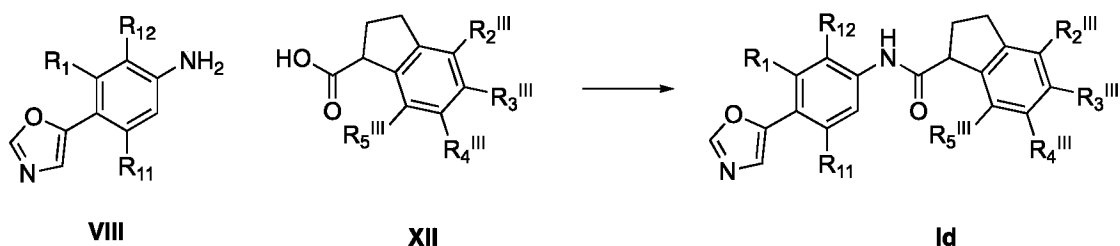


где R_1 , R_{11} , R_{12} , R_2^{II} , R_3^{II} , R_4^{II} и R_5^{II} имеют те же значения, что и в формуле I.

Соединения общей формулы Ic (схема 3) можно получить путем взаимодействия соединений общей формулы VIII с карбоновой кислотой общей формулы XI с применением 5 процедур, известных химикам, опытным в данной области техники.

Способ 4:

Схема 4:

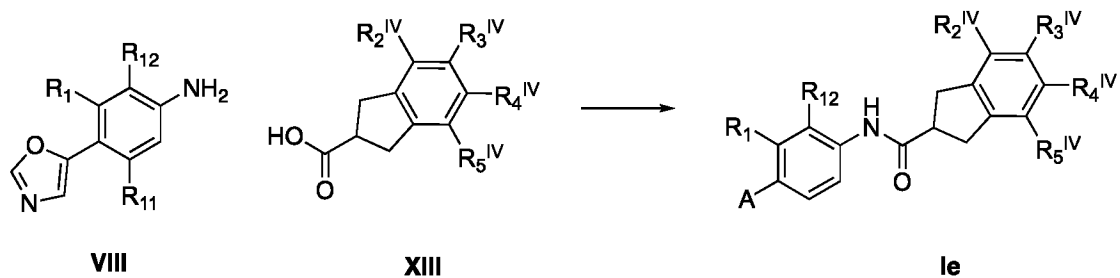


где R_1 , R_{11} , R_{12} , R_2^{III} , R_3^{III} , R_4^{III} и R_5^{III} имеют те же значения, что и в формуле I.

10 Соединения общей формулы Id (схема 4) можно получить путем взаимодействия соединений общей формулы VIII с карбоновой кислотой общей формулы XII с применением процедур, известных химикам, опытным в данной области техники.

Способ 5:

Схема 5:



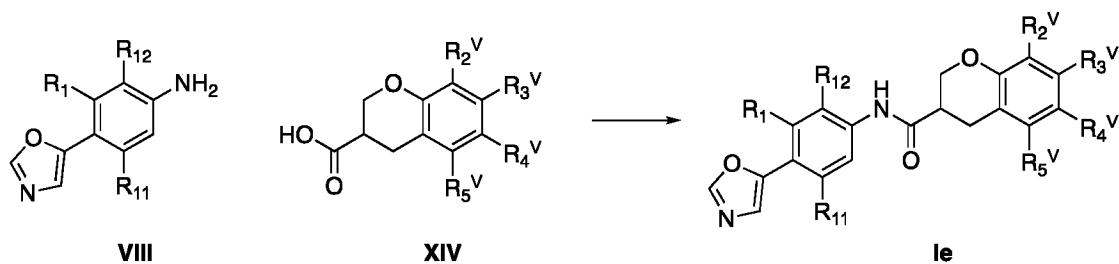
15

где R_1 , R_{11} , R_{12} , R_2^{IV} , R_3^{IV} , R_4^{IV} и R_5^{IV} имеют те же значения, что и в формуле I.

Соединения общей формулы Id (схема 5) можно получить путем взаимодействия соединений общей формулы VIII с карбоновой кислотой общей формулы XIV с применением процедур, известных химикам, опытным в данной области техники.

Способ 6:

5 Схема 6:

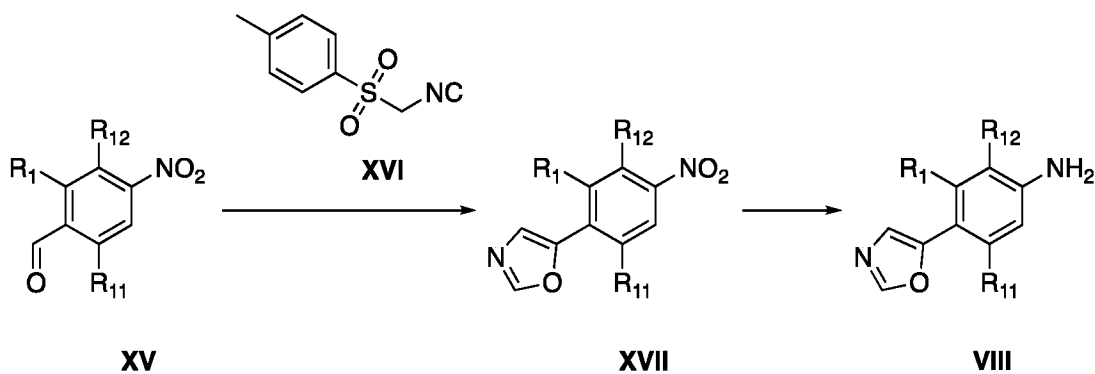


где $R_1, R_{11}, R_{12}, R_2^V, R_3^V, R_4^V$ и R_5^V имеют те же значения, что и в формуле I.

Соединения общей формулы Ie (схема 6) можно получить путем взаимодействия соединений общей формулы VIII с карбоновой кислотой общей формулы XIV с применением процедур, известных химикам, опытным в данной области техники.

Способ 7:

Схема 7:



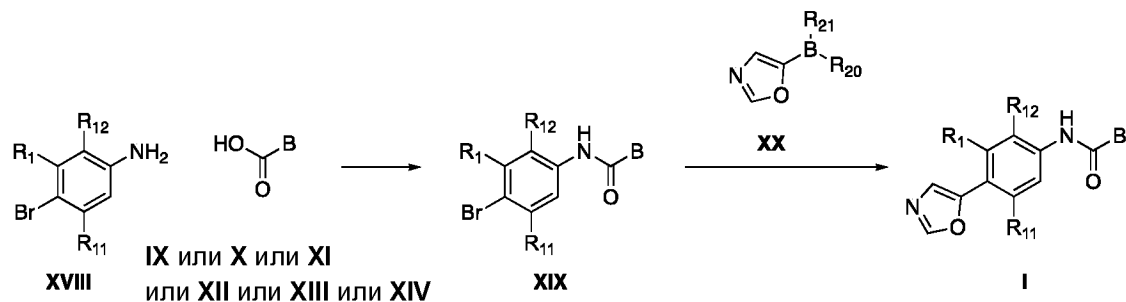
где R_1, R_{12} и R_{11} имеют те же значения, что и в формуле I.

Соединения общей формулы VIII (схема 7) можно получить путем восстановления нитрогруппы в соединениях общей формулы XVII с применением процедур, известных химикам, опытным в данной области техники. Соединения общей формулы XVII можно получить из альдегидов общей формулы XV посредством реакции в присутствии реагента,

такого как тозилметилизотиоцианид (XVI), в присутствии основания, такого как карбонат калия.

Способ 8:

Схема 8:



где R_1 , R_{11} и R_{12} имеют те же значения, что и в формуле I, R_{20} и R_{21} оба представляют собой гидроксильные группы или совместно с атомом бора образуют 4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолановую группу.

Соединения общей формулы I (Схема 8) можно получить из соединений общих формул XIX и XX в присутствии палладиевого катализатора, такого как тетраакис(трифенилфосфин)палладий(0), и основания, такого как карбонат калия, или с применением других условий реакции сочетания Сузуки-Мияура, известных химикам, опытным в области органического синтеза. Соединения общей формулы XIX можно получить путем взаимодействия соединений общей формулы XVIII с карбоновой кислотой общей формулы IX-XIV с применением процедур, известных химикам, опытным в данной области техники.

10

15

Аналитические способы

Спектры ^1H ЯМР регистрировали в растворе ДМСО- d_6 / $\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$ в пробирках с внешним диаметром 5 мм [пробирки Wilmad для ЯМР (компания Sigma-Aldrich), 5 мм тонкая стенка, длина 7 дюймов (примерно 18 см)] при 300,0 К и получали на приборе Bruker Avance NMRS-400 при 400 МГц для ^1H . Химические сдвиги (δ) относятся к CDCl_3 ($\text{CDCl}_3 = 7,26$ ppm), ДМСО- d_6 (ДМСО- $d_6 = 2,5$ ppm), CD_3OD ($\text{CD}_3\text{OD} = 3,3$ ppm) и выражены в ppm. Химические сдвиги в CDCl_3 , ДМСО- d_6 и CD_3OD относятся к тетраметилсилану (ТМС = 0,00 ppm) и выражены в ppm.

20

25 Аналитическая ВЭЖХ

Метод А аналитической ВЭЖХ: Колонка Chromegabond WR C18 (3 см × 3,2 мм, 3 мкм) работала при скорости потока 1,5 мл/мин. В качестве подвижных фаз использовали 0,02% ТФУ (трифторуксусную кислоту) в воде (подвижная фаза С) и 0,02% ТФУ в CH₃CN (подвижная фаза D) при градиенте, вначале составляющем 90% С и 10% D, который через 3,0 минуты изменяли до 10% С и 90% D, затем через 4,0 минуты до 90% С и 10% D, каковой и поддерживали постоянным до 5,1 минут.

Метод В аналитической ВЭЖХ: Колонка Restek Ultra AQ C18 (30 × 2,1 мм, 3 мкм) работала при скорости потока 1,5 мл/мин. В качестве подвижных фаз использовали 0,05% HCOOH в воде (подвижная фаза А) и CH₃CN (подвижная фаза В) при градиенте, вначале составляющем 98% А и 2% В, который выдерживали в течение 0,75 мин, затем через 1,5 минут изменяли до 90% А и 10% В, затем через 3,0 минуты до 2% А и 98% В, выдерживали такой состав подвижной фазы до 4,0 минут и в заключении возвращали к исходному состоянию в течение 5,0 минут.

Метод С аналитической ВЭЖХ: Колонка YMC TRIART C18 (33 × 2,1 мм, 3 мкм), (подвижная фаза: 95% [0,01% HCOOH в воде] и 5% [0,01% HCOOH в CH₃CN] выдерживали в течение 0,50 минут, затем до 99% [0,01% HCOOH в воде] и 1% [0,01% HCOOH в CH₃CN] в течение 3,0 минут, выдерживали этот состав подвижной фазы до 4,0 минут и затем возвращали к исходному состоянию в течение 4,10 минут, выдерживали этот состав подвижной фазы до 4,50 минут). Расход = 1,0 мл/мин.

20 **Препаративная ВЭЖХ**

Метод А препаративной ВЭЖХ: Использовали препаративную колонку Waters Sunfire C18 OBD, 100 А, 5 мкм, 19 мм × 100 мм с картриджем SunFire C18 Prep Guard, 100 А, 10 мкм, 19 мм × 10 мм. В качестве элюента применяли деионизированную воду (фаза А) и метанол степени чистоты «для ВЭЖХ» (фаза В).

Метод В препаративной ВЭЖХ: Прибор для автоматической очистки Waters с колонкой YMC Triart C18 (250 × 21,2 мм, 5 мкм) работал при комнатной температуре при скорости потока 16 мл/мин. Образцы элюировали с применением 20 мМ бикарбоната аммония в воде (подвижная фаза А) и ацетонитриле (подвижная фаза В), при этом профиль градиента вначале составлял 70% А и 30% В, затем через 3 минуты 45% А и 55% В, через 20 минут был доведен до 20% А и 80% В, затем через 21 минуту до 5% А и 95% В, каковой и поддерживали постоянным в течение 2 минут. Чистые фракции концентрировали с получением конечного продукта.

Способы хирального разделения

Хиральные аналитические методы

Метод хирального разделения А: Разделение осуществляли с применением колонки Agilent для препаративной ВЭЖХ: Regis Reflect C-Amylose А, содержащая трис(3,5-диметилфенилкарбамат)амилозу (250 × 30 мм, 5 мкм), расход: 35 г/мин, подвижная фаза: 35% CO₂ + 65% (0,1% NH₃ в MeOH), АВРР (регулятор активного обратного давления): 100 бар (10 МПа), Температура: 35 °С.

Метод хирального разделения В: Разделение осуществляли с применением колонки Agilent для препаративной ВЭЖХ: Daicel Chiralpak IG (250 × 20 мм), содержащая трис(3-хлор-5-метилфенилкарбамат)-замещенную амилозу, иммобилизованную на диоксиде кремния размером 5 мкм; расход: 25 г/мин, подвижная фаза: 45% CO₂ + 55% (0,1% NH₃ в MeOH), АВРР: 120 бар (12 МПа), температура: 35 °С.

Метод хирального разделения С: Разделение осуществляли с применением: Колонка: Regis Reflect C-Amylose А, содержащая трис(3,5-диметилфенилкарбамат)амилозу (250 × 30 мм, 5 мкм), подвижная фаза: 40% CO₂ + 60% (0,1% аммиака в MeOH), расход: 25,0 г/мин, время хроматографирования: 10 мин, длина волны: 220 нм, АВРР: 110 бар (11 МПа), температура: 35 °С.

Метод хирального разделения D: Разделение осуществляли с применением колонки Agilent для препаративной ВЭЖХ, колонка: Chiralpak IG (250 × 30 мм, 5 мкм), расход: 35 г/мин, подвижная фаза: 35% CO₂ + 65% (0,1% NH₃ в MeOH), АВРР: 100 бар (10 МПа), Температура: 35 °С.

Метод хирального разделения Е: Разделение осуществляли с использованием колонки Agilent для препаративной ВЭЖХ: Chiralpak IG (250 × 30 мм, 5 мкм), расход: 25 г/мин, подвижная фаза: 60 % CO₂ + 40 % (0,1% NH₃ в MeOH), АВРР: 100 бар, температура: 35 °С.

Метод F хирального разделения: Разделение осуществляли с использованием колонки Agilent для препаративной ВЭЖХ: Chiralpak IG (250 × 30 мм, 5 мкм), расход: 25 г/мин, подвижная фаза: 45% CO₂ + 55% (0,1% NH₃ в MeOH), АВРР: 120 бар, температура: 35 °С.

Метод G хирального разделения: Разделение проводили с применением колонки: Chiralpak AD-H (4,6 x 250 мм, 5 мк); подвижная фаза: 100% EtOH; расход: 0,5 мл/мин; температура

колонки: 24 °С; длина волны: 286 нм.

Хиральные препаративные методы

Метод Н хирального разделения: выполняли с применением колонки Daicel Chiralpak AD-Н (250 × 20 мм × 5 мкм), покрытой трис(3,5-диметилфенилкарбамат)амилозой; подвижная фаза: гексан-изопропиловый спирт-МеОН, 70-15-15, расход: 12 мл/мин; температура колонки: 24 °С; длина волны: 210 нм, 225 нм, 254 нм.

Метод I хирального разделения: выполняли с применением колонки Daicel Chiralpak AD-Н (250 × 20 мм × 5 мкм), покрытой трис(3,5-диметилфенилкарбамат)амилозой; подвижная фаза: гексан-изопропиловый спирт-МеОН, 70-15-15, расход: 12 мл/мин; температура колонки: 24 °С; длина волны: 215 нм, 280 нм.

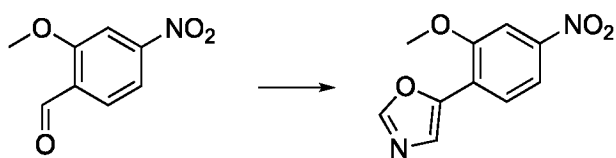
Метод К хирального разделения: выполняли с применением колонки Daicel Chiralpak AD-Н (250 × 20 мм × 5 мкм), покрытой трис(3,5-диметилфенилкарбамат)амилозой; подвижная фаза: EtOH, расход: 10 мл/мин; температура колонки: 24 °С; длина волны: 286 нм.

Общие способы синтеза

Процедура сочетания А: карбоновую кислоту (1,1 ммоль) и раствор *N*-гидроксibenзотриазола в ДМСО (100 г/л, 2 мл, 1,5 ммоль) помещали во флакон и добавляли анилиновое производное (1 ммоль). При применении амина в виде гидрохлорида также добавляли Et₃N (1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут во встряхивателе и добавляли дихлорэтан (1,2 ммоль). После загрузки всех реагентов флакон герметично закрывали и перемешивали во встряхивателе в течение 1 часа. При образовании прозрачного раствора флакон оставляли при комнатной температуре на 24 часа. В противном случае реакционную смесь выдерживали в ультразвуковой бане в течение 24 часов (следует избегать сильного нагревания). При наблюдении сильного загустения реакционной смеси, в результате чего перемешивание было неэффективным, можно было добавить одной порцией 0,2 мл ДМСО. Неочищенную реакционную смесь анализировали с помощью ЖХ-МС, а затем подвергали хроматографической очистке. Очистку проводили с применением систем Agilent 1260 Infinity, оборудованных DAD (диодно-матричным детектором) и масс-детектором.

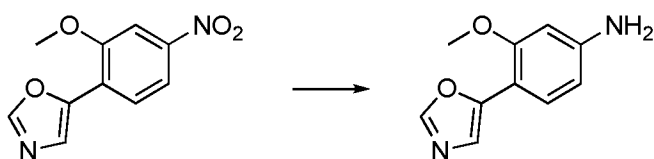
Синтез промежуточных продуктов

Получение 5-(2-метокси-4-нитрофенил)оксазола



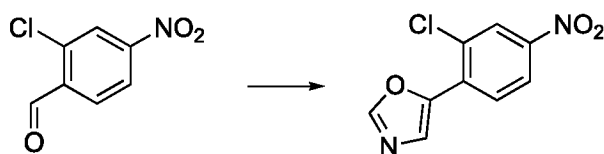
К раствору 2-метокси-4-нитробензальдегида (3,00 г, 16,6 ммоль) в метаноле (20 мл) добавляли при перемешивании 1-(изоцианометан)сульфонил-4-метилбензол (3,80 г, 19,9 ммоль), а затем K_2CO_3 (8,00 г, 58,0 ммоль), и нагревали полученную реакционную смесь до 80 °С в течение 2 часов. После завершения реакции реакционную массу выливали в насыщенный раствор $NaHCO_3$ (20 мл) и экстрагировали в этилацетат (3 × 100 мл). Органическую фазу промывали водой, солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного продукта, который очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (элюировали 30% этилацетатом в гексане) с получением 5-(2-метокси-4-нитрофенил)-1,3-оксазола (2,1 г, 57%). ЖХМС: 221 (M+N).

Получение 3-метокси-4-(1,3-оксазол-5-ил)анилина



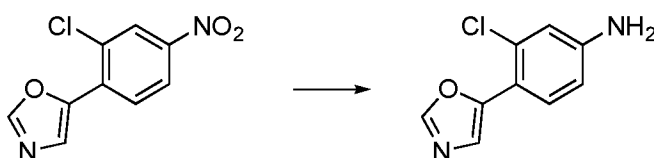
К раствору 5-(2-метокси-4-нитрофенил)-1,3-оксазола (1,00 г, 4,52 ммоль) в этаноле (20 мл) добавляли при перемешивании хлорид олова (II) (5,14 г, 27,1 ммоль) и по каплям раствор концентрированной HCl (6 мл) при 0 °С, а затем перемешивали в течение 6 часов при комнатной температуре. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли насыщенным раствором $NaHCO_3$ (20 мл), экстрагировали этилацетатом (3 × 200 мл) и промывали органическую фазу водой, солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного 3-метокси-4-(1,3-оксазол-5-ил)анилина (700 мг, 81%). ЖХМС: 191 (M+N).

Получение 5-(2-хлор-4-нитрофенил)-1,3-оксазола



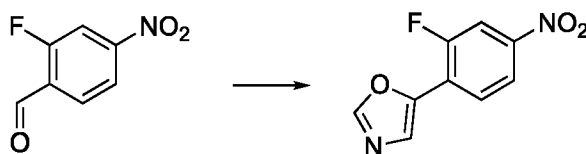
К раствору 2-хлор-4-нитробензальдегида (3 г, 16,16 ммоль) и 1-(изоцианометан)сульфонил-4-метилбензола (4,1 г, 21,0 ммоль) в MeOH (30 мл) добавляли при перемешивании K₂CO₃ (8,9 г, 64,66 ммоль) и нагревали полученную реакционную смесь до 80 °С в течение 2 часов. После завершения реакции реакционную массу выливали в насыщенный раствор NaHCO₃ (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 50 мл). Органическую фазу промывали водой, соевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного продукта, который очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (элюировали 30% этилацетатом в гексане) с получением 5-(2-хлор-4-нитрофенил)-1,3-оксазола (2,1 г, 57%). ЖХМС: 225,2 (M+N).

10 Получение 3-хлор-4-(1,3-оксазол-5-ил)анилина



К раствору 5-(2-хлор-4-нитрофенил)-1,3-оксазола (3 г, 13,4 ммоль) в EtOH (40 мл) добавляли при перемешивании дигидрат хлорида олова (II) (12,08 г, 53,57 ммоль) и конц. HCl (5 мл) по каплям при 0 °С, перемешивали полученную реакционную смесь в течение 30 минут при 80 °С. После завершения реакции реакционную массу нейтрализовали с помощью раствора 2N NaOH и экстрагировали этилацетатом (2 × 50 мл). Органическую фазу тщательно промывали водой, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом с получением 3-хлор-4-(1,3-оксазол-5-ил)анилина (1,5 г, 57%). ЖХМС: 195 (M+N).

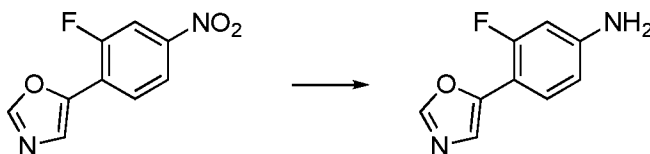
20 Получение 5-(2-фтор-4-нитрофенил)-1,3-оксазола



К раствору 2-фтор-4-нитробензальдегида (5 г, 29,56 ммоль) и 1-(изоцианометан)сульфонил-4-метилбензола (7,5 г, 38,43 ммоль) в MeOH (35 мл) добавляли при перемешивании K₂CO₃ (16,3 г, 118,27 ммоль) и нагревали полученную реакционную смесь до 80 °С в течение 2 часов. После завершения реакции реакционную массу выливали в насыщенный раствор NaHCO₃ (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 50 мл). Органическую фазу промывали водой, соевым раствором, высушивали над безводным

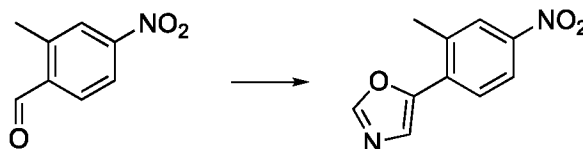
сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного продукта, который очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (элюировали 30% этилацетатом в гексане) с получением 5-(2-фтор-4-нитрофенил)-1,3-оксазола (2,5 г, 40%). ЖХМС: 209,2 (M+N).

5 Получение 3-фтор-4-(1,3-оксазол-5-ил)анилина



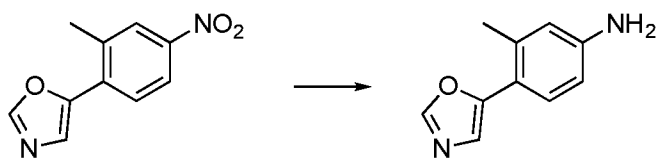
К раствору 5-(2-фтор-4-нитрофенил)-1,3-оксазола (700 мг, 3,36 ммоль) в EtOH (35 мл) добавляли при перемешивании дигидрат хлорида олова(II) (3,03 г, 13,46 ммоль) и конц. HCl (2 мл) по каплям при 0 °С и перемешивали полученную реакционную смесь в течение 30 минут при 80 °С. После завершения реакции реакционную массу нейтрализовали с помощью раствора 2N NaOH и экстрагировали этилацетатом (2 × 50 мл). Органическую фазу тщательно промывали водой, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом с получением 3-фтор-4-(1,3-оксазол-5-ил)анилина (350 мг, 53%). ЖХМС: 179 (M+N).

15 Получение 5-(2-метил-4-нитрофенил)оксазола



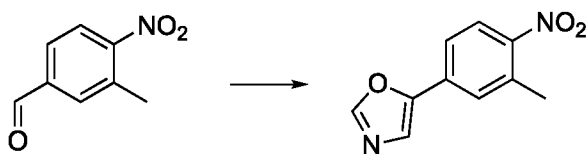
К раствору 2-метил-4-нитробензальдегида (1,02 г, 6,05 ммоль) и 1-(изоцианометан)сульфонил-4-метилбензола (1,36 г, 7,05 ммоль) в MeOH (25 мл) добавляли при перемешивании карбонат калия (1,67 г, 12,1 ммоль) и кипятили полученную реакционную смесь с обратным холодильником в течение 2 часов. После израсходования согласно данным ТСХ исходного материала полученную реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выпаривали растворитель при пониженном давлении, обрабатывали остаток насыщенным водным раствором NaHCO₃ (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 30 мл). Органическую фазу промывали водой (30 мл), солевым раствором (20 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с получением 5-(2-метил-4-нитрофенил)оксазола (1,2 г, 91%).

Получение 3-метил-4-(оксазол-5-ил)анилина



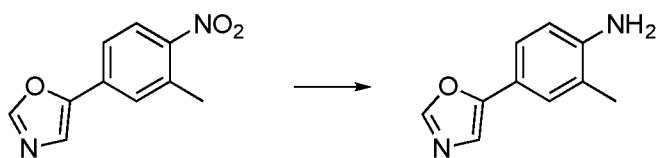
К раствору 5-(2-метил-4-нитрофенил)оксазола (1,1 г, 5,39 ммоль) в этаноле (20 мл) добавляли при перемешивании дигидрат хлорида олова (II) (4,08 г, 21,5 ммоль) при комнатной температуре. Смесь охлаждали до 0 °С и добавляли по каплям концентрированную HCl (3,0 мл). Затем реакционную смесь перемешивали в течение 0,5 часа при 80 °С. После того, как согласно данным ТСХ реакция была завершена, полученную реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли насыщенным водным раствором NaHCO₃ (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 30 мл). Органические фазы объединяли, промывали водой (20 мл), солевым раствором (15 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии с получением 3-метил-4-(оксазол-5-ил)анилина (610 мг, 65%).

Получение 5-(3-метил-4-нитрофенил)оксазола



К раствору 3-метил-4-нитробензальдегида (2,01 г, 12,1 ммоль) и 1-(изоцианометан)сульфонил-4-метилбензола (2,6 г, 13,3 ммоль) в MeOH (50 мл) добавляли при перемешивании K₂CO₃ (3,34 г, 24,2 ммоль) и кипятили полученную реакционную смесь с обратным холодильником в течение 2 часов. После полного израсходования согласно данным ТСХ исходного материала полученную реакцию охлаждали до комнатной температуры, выпаривали растворитель при пониженном давлении, обрабатывали остаток насыщенным водным раствором NaHCO₃ (40 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 40 мл). Органические фазы объединяли, промывали водой (30 мл) и солевым раствором (20 мл), высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии с применением диоксида кремния с получением 5-(3-метил-4-нитрофенил)оксазола (1,9 г, 76%).

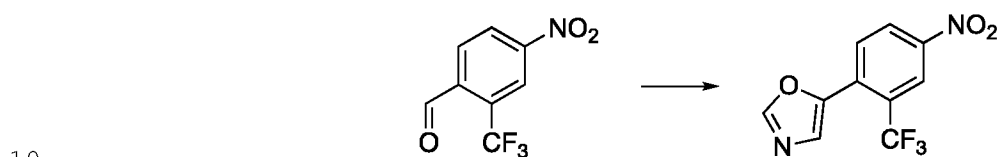
Получение 2-метил-4-(оксазол-5-ил)анилина



К раствору 5-(3-метил-4-нитрофенил)оксазола (1,8 г, 5,39 ммоль) в метаноле (20 мл) добавляли никель Ренея (2,0 г) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере H_2 в течение 18 часов. После полного расходования исходного материала реакционную смесь фильтровали через слой целита и концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии с получением 2-метил-4-(оксазол-5-ил)анилина (1,3 г, 84%).

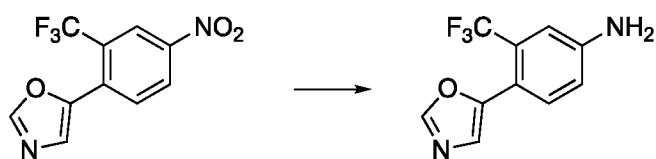
ЖХМС: 174,7(M+H)

Получение 5-(4-нитро-2-(трифторметил)фенил)оксазола



К раствору 4-нитро-2-(трифторметил) бензальдегида (2,0 г, 9,13 ммоль) и 1-(изоцианометан)сульфонил-4-метилбензола (2,05 г, 10,5 ммоль) в MeOH (50 мл) добавляли при перемешивании K_2CO_3 (2,52 г, 18,26 ммоль) и кипятили полученную реакционную смесь с обратным холодильником в течение 2 часов. После израсходования согласно данным ТСХ исходного материала полученную реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выпаривали растворитель при пониженном давлении, обрабатывали остаток насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Органическую фазу промывали водой (30 мл), соевым раствором (20 мл), высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали посредством колоночной хроматографии с получением 5-(4-нитро-2-(трифторметил)фенил)оксазола (1,66 г, 72%).

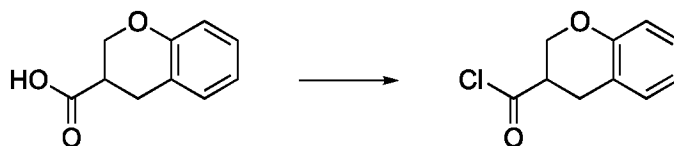
Получение 4-(оксазол-5-ил)-3-(трифторметил)анилина



К раствору 5-(4-нитро-2-(трифторметил)фенил)оксазола (1,545 г, 5,99 ммоль) в этаноле (30

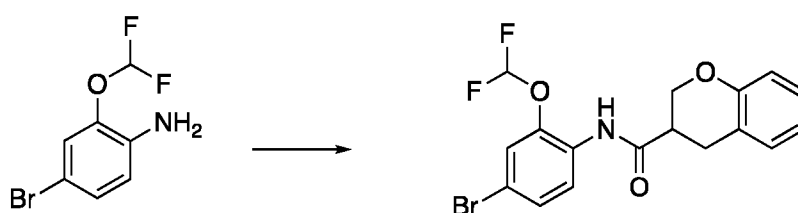
мл) добавляли при перемешивании дигидрат хлорида олова (II) (5,40 г, 23,95 ммоль) при комнатной температуре. Смесь охлаждали до 0 °С и добавляли по каплям концентрированную HCl (3,5 мл). Затем реакцию перемешивали в течение 2,0 часов при 80 °С. После завершения согласно данным ТСХ реакцию полученную
5 реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли насыщенным водным раствором NaHCO₃ (70 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 50 мл). Органические фазы объединяли, промывали водой (40 мл), соевым раствором (30 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии с получением 4-
10 (оксазол-5-ил)-3-(трифторметил)анилина (1,13 мг, 83%).

Получение хроман-3-карбонилхлорида



К раствору хроман-3-карбоновой кислоты (750 мг, 4,21 ммоль) в сухом дихлорметане (10 мл) добавляли тионилхлорид (0,45 мл, 6,32 ммоль) при 0°С, а затем ДМФА
15 (каталитический). После добавления полученную реакцию смесь нагревали до комнатной температуры и кипятили с обратным холодильником в течение 2,0 часов. Реакционную массу охлаждали до комнатной температуры, выпаривали растворитель при пониженном давлении и высушивали под вакуумом.

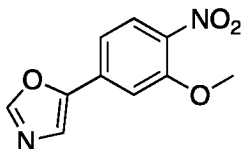
Получение N-(4-бром-2-(дифторметокси)фенил)хроман-3-карбоксамид



20 Раствор хроман-3-карбонилхлорида в сухом дихлорметане (10 мл) добавляли к смеси 4-бром-2-(дифторметокси)анилина (600 мг, 2,521 ммоль) и триэтиламина (1,1 мл, 7,563 ммоль) в сухом дихлорметане (10 мл) при 0°С. После добавления реакцию медленно в течение 3 часов нагревали до комнатной температуры. Реакционную смесь разбавляли
25 дихлорметаном (5 мл), промывали водой (10 мл) и соевым раствором (15 мл), высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного

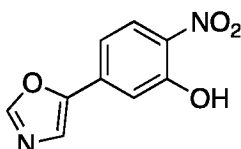
продукта. После очистки неочищенного продукта с помощью колоночной хроматографии получали N-(4-бром-2-(дифторметокси)фенил)хроман-3-карбоксамид (520 мг, 62%).

Получение 5-(3-метокси-4-нитрофенил)оксазола



5 К раствору 3-метокси-4-нитробензальдегида (2,5 г, 13,80 ммоль) и толуолсульфонилметилизоцианида (3,1 г, 15,87 ммоль) в MeOH (60 мл) при перемешивании добавляли K_2CO_3 (3,8 г, 27,60 ммоль) и кипятили полученную реакционную смесь с обратным холодильником в течение 2 часов. После израсходования
10 согласно данным ТСХ исходного материала полученную реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выпаривали растворитель при пониженном давлении, обрабатывали остаток насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (40 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×40 мл). Органическую фазу промывали водой (40 мл), солевым раствором (30 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении, в результате
15 чего получали неочищенный продукт, который растирали с дихлорметаном/гексаном, в результате чего получали 5-(3-метокси-4-нитрофенил)оксазол (2,4 г, 78%).

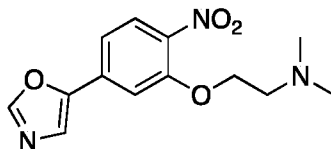
Получение 2-нитро-5-(оксазол-5-ил)фенола



К перемешиваемому раствору 5-(3-метокси-4-нитрофенил)оксазола (2,0 г, 9,09 ммоль) в сухом дихлорметане (50 мл) добавляли BBr_3 (1M в дихлорметане, 22,7 мл, 22,72 ммоль) при
20 $0^\circ C$ в атмосфере N_2 . Полученную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. После израсходования согласно данным ТСХ исходного материала реакционную смесь гасили ледяной водой (30 мл) и перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтровали, твердые вещества промывали дихлорметаном (2 x 25 мл). Фильтрат промывали водой (30 мл), солевым
25 раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией с использованием

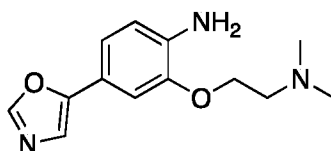
силикагеля с получением 2-нитро-5-(оксазол-5-ил)фенола (1,7 г, 90%) в виде твердого вещества.

Получение *N,N*-диметил-2-(2-нитро-5-(оксазол-5-ил)фенокси)этанамина



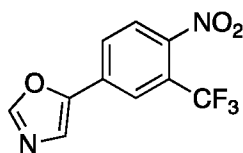
- 5 Смесь 2-нитро-5-(оксазол-5-ил)фенола (1,65 г, 8,01 ммоль), гидрохлорида диметиламиноэтилхлорида (1,9 г, 13,2 ммоль), K_2CO_3 (6,6 г, 47,7 ммоль), йодита калия (215 мг, 1,29 ммоль) и ДМФА (35 мл) нагревали при 100 °С в течение 2 часов. Реакцию контролировали с помощью ТСХ (часть исходных материалов осталась непрореагировавшей), реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и
- 10 концентрировали. Остаток разбавляли насыщенным водным раствором NH_4Cl (20 мл), экстрагировали этилацетатом (3 x 50 мл), органический слой промывали водой (50 мл), соевым раствором (40 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии с получением *N,N*-диметил-2-(2-нитро-5-(оксазол-5-ил)фенокси)этанамина
- 15 (750 мг) в виде твердого вещества.

Получение 2-(2-(диметиламино)этокси)-4-(оксазол-5-ил)анилина



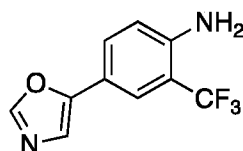
- К раствору *N,N*-диметил-2-(2-нитро-5-(оксазол-5-ил)фенокси)этанамина (725 мг, 2,62 ммоль) в этаноле (20 мл) добавляли при перемешивании дигидрат хлорида олова(II) (2,95
- 20 г, 13,08 ммоль) и нагревали полученную реакционную смесь до 65-70 °С в течение 1,5 часа. После израсходования согласно данным ТСХ исходного материала полученную реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, подщелачивали насыщенным водным раствором Na_2CO_3 (45 мл), разбавляли дихлорметаном (60 мл) и экстрагировали водную фазу дихлорметаном (3 x 30 мл). Органические слои объединяли, сушили над
- 25 Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии с получением 2-(2-(диметиламино)этокси)-4-(оксазол-5-ил)анилина (575 мг, 86%).

Получение 5-(4-нитро-2-(трифторметил)фенил)оксазола



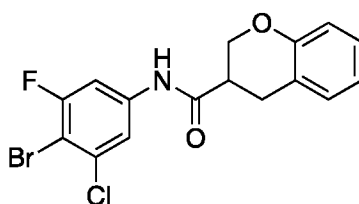
К раствору 4-нитро-2-(трифторметил)бензальдегида (2,0 г, 9,13 ммоль) и толуолсульфонилметилизоцианида (2,05 г, 10,5 ммоль) в MeOH (50 мл) добавляли при перемешивании K_2CO_3 (2,52 г, 18,26 ммоль) и кипятили полученную реакционную смесь с обратным холодильником в течение 2 часов. После израсходования согласно данным ТСХ исходного материала полученную реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выпаривали растворитель при пониженном давлении, обрабатывали остаток насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 30 мл). Органическую фазу промывали водой (30 мл), солевым раствором (20 мл), высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали посредством колоночной хроматографии с получением 5-(4-нитро-2-(трифторметил)фенил)оксазола (1,66 г, 72%) в виде твердого вещества.

15 Получение 4-(оксазол-5-ил)-3-(трифторметил)анилина



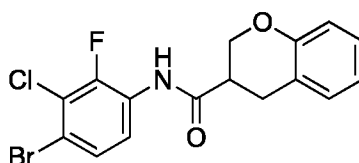
К раствору 5-(4-нитро-2-(трифторметил)фенил)оксазола (1,545 г, 5,99 ммоль) в этаноле (30 мл) добавляли при перемешивании дигидрат хлорида олова (II) (5,40 г, 23,95 ммоль) при комнатной температуре. Смесь охлаждали до 0 °С и добавляли по каплям концентрированную HCl (3,5 мл). Затем реакционную смесь перемешивали в течение 2,0 часов при 80 °С. После завершения согласно данным ТСХ реакции полученную реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (70 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 50 мл). Органические фазы объединяли, промывали водой (40 мл), солевым раствором (30 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии с получением 4-(оксазол-5-ил)-3-(трифторметил)анилина (1,13 г, 83%).

Получение *N*-(4-бром-3-хлор-5-фторфенил)хроман-3-карбоксамид



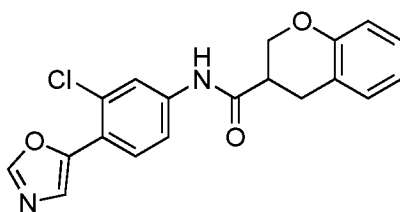
Раствор хроман-3-карбонилхлорида в сухом дихлорметане (10 мл) добавляли к смеси 4-
бром-3-хлор-5-фторанилина (300 мг, 1,34 ммоль) и триэтиламина (0,56 мл, 4,00 ммоль) в
5 сухом дихлорметане (10 мл) при 0°C. После добавления реакцию медленно в течение 3
часов нагревали до комнатной температуры. Реакционную смесь разбавляли
дихлорметаном (10 мл), промывали водой (10 мл) и солевым раствором (15 мл),
высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением
неочищенного продукта. После очистки неочищенного продукта с помощью колоночной
10 хроматографии получали *N*-(4-бром-3-хлор-5-фторфенил)хроман-3-карбоксамид (280 мг,
49%) в виде твердого вещества.

Получение *N*-(4-бром-3-хлор-2-фторфенил)хроман-3-карбоксамид



Раствор хроман-3-карбонилхлорида в сухом дихлорметане (10 мл) добавляли к смеси 4-
15 бром-3-хлор-2-фторанилина (600 мг, 2,673 ммоль) и триэтиламина (1,1 мл, 8,02 ммоль) в
сухом дихлорметане (10 мл) при 0°C. После добавления реакцию медленно в течение 3
часов нагревали до комнатной температуры. Реакционную смесь контролировали с
помощью ТСХ. После максимальной конверсии реакцию смесь разбавляли
дихлорметаном (5 мл), промывали водой (10 мл) и солевым раствором (15 мл), высушивали
20 над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением
неочищенного *N*-(4-бром-3-хлор-2-фторфенил)хроман-3-карбоксамид. После очистки
неочищенного продукта с помощью колоночной хроматографии получали *N*-(4-бром-3-
хлор-2-фторфенил)хроман-3-карбоксамид (320 мг, 31,2%) в виде твердого вещества.

Соединение (1): первый (-)-*N*-(3-хлор-4-(1,3-оксазол-5-ил)фенил)хроман-3-карбоксамид

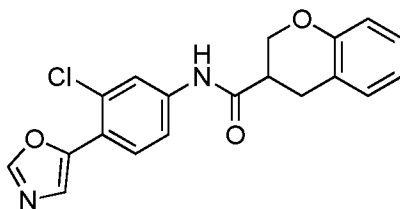


К перемешиваемому раствору 3-хлор-4-(оксазол-5-ил)анилина (100 мг, 0,51 ммоль) и хроман-3-карбоновой кислоты (109 мг, 0,61 ммоль) в ДМФА (1 мл) добавляли DIPEA (0,26 мл) и HATU (392 мг, 1,03 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали реакцию в течение 16 часов при комнатной температуре. После завершения реакции реакционную смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением N-(3-хлор-4-(1,3-оксазол-5-ил)фенил)хроман-3-карбоксамид (34 мг, 18%). Рацемический продукт отделяли с помощью хиральной хроматографии, используя метод хирального разделения C, с получением соединения (1), характеризующегося временем удерживания = 4,76 мин (первое элюирование из колонки).

Метод аналитической ВЭЖХ А. Время удерживания: 1,73 мин; MS: 355 (M+H).

$[\alpha]_D^{25} = -7,57$ (589 нм, c=0,49, ДМСО).

Соединение (2): второй (+)-N-(3-хлор-4-(1,3-оксазол-5-ил)фенил)хроман-3-карбоксамид

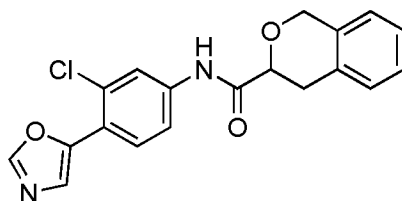


К перемешиваемому раствору 3-хлор-4-(оксазол-5-ил)анилина (100 мг, 0,51 ммоль) и хроман-3-карбоновой кислоты (109 мг, 0,61 ммоль) в ДМФА (1 мл) добавляли DIPEA (0,26 мл) и HATU (392 мг, 1,03 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали реакцию в течение 16 часов при комнатной температуре. После завершения реакции реакционную смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением N-(3-хлор-4-(1,3-оксазол-5-ил)фенил)хроман-3-карбоксамид (34 мг, 18%). Рацемический продукт отделяли с помощью хиральной хроматографии, используя метод хирального разделения C, с получением соединения (2), характеризующегося временем удерживания = 6,04 мин (второе элюирование из колонки).

Метод аналитической ВЭЖХ А. Время удерживания: 1,73 мин; MS: 355 (M+H).

$[\alpha]_D^{25} = +5,83$ (589 нм, $c=0,55$, ДМСО).

Соединение (3): *N*-(3-хлор-4-(оксазол-5-ил)фенил)изохроман-3-карбоксамид

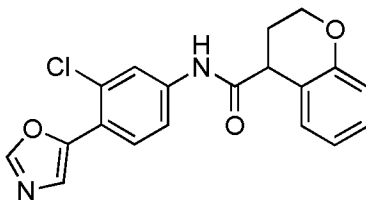


Указанное в заголовке соединение получали из изохроман-3-карбоновой кислоты и 3-хлор-4-(оксазол-5-ил)анилина путем применения процедуры сочетания А и метода препаративной ВЭЖХ А (выход 33%).

МС: 355,0 (М+Н).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,25 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,11 (д, $J = 1,7$ Гц, 1H), 7,84 (дд, $J = 8,7, 1,9$ Гц, 1H), 7,79 (д, $J = 8,7$ Гц, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,25 – 7,18 (м, 3H), 7,16 – 7,09 (м, 1H), 5,04 – 4,85 (м, 2H), 4,48 – 4,37 (м, 1H), 3,19 – 2,95 (м, 2H).

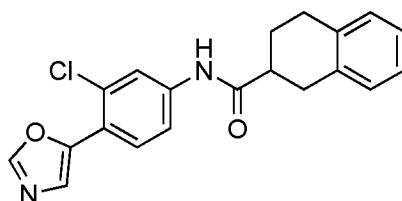
Соединение (4): *N*-(3-хлор-4-(оксазол-5-ил)фенил)хроман-4-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали из 3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-4-карбоновой кислоты и 3-хлор-4-(оксазол-5-ил)анилина путем применения процедуры сочетания А и метода препаративной ВЭЖХ А (выход 12%).

МС: 355,0 (М+Н).

Соединение (5): *N*-(3-хлор-4-(оксазол-5-ил)фенил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-карбоксамид

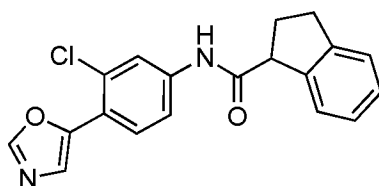


Смесь 3-хлор-4-(оксазол-5-ил)анилина (110 мг, 0,567 ммоль), 2,3-дигидро-1*H*-инден-1-карбоновой кислоты (105 мг, 0,595 ммоль) и *N*-гидроксibenзотриазола (85 мг, 0,624 ммоль) растворяли в 1 мл сухого диметилацетамида и охлаждали до -10°C. Затем добавляли 106 мг (0,68 ммоль) 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида и перемешивали
5 полученную смесь в течение 16 ч при комнатной температуре. Добавляли 30 мл воды, полученный осадок фильтровали, трижды промывали 10 мл воды, один раз 3 мл изопропанола и дважды 10 мл гексана. Затем указанный осадок высушивали на воздухе при 50 °С с получением 110 мг (выход 55%).

МС: 353.0 (M+H).

10 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,37 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,04 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,78 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,65 (dd, J = 8,7, 2,0 Гц, 1H), 7,18 – 7,00 (m, 4H), 2,94 (d, J = 7,8 Гц, 2H), 2,89 – 2,72 (m, 3H), 2,18 – 2,01 (m, 1H), 1,87 – 1,69 (m, 1H).

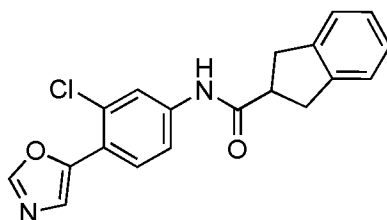
Соединение (6): *N*-(3-хлор-4-(оксазол-5-ил)фенил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-карбоксамид



15 Указанное в заголовке соединение получали из 2,3-дигидро-1*H*-инден-1-карбоновой кислоты и 3-хлор-4-(оксазол-5-ил)анилина путем применения процедуры сочетания А и метода препаративной ВЭЖХ А (выход 9%).

МС: 339,0 (M+H).

Соединение (7): *N*-(3-хлор-4-(оксазол-5-ил)фенил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-2-карбоксамид

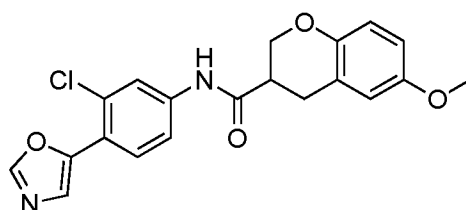


20

Указанное в заголовке соединение получали из 2,3-дигидро-1*H*-инден-2-карбоновой кислоты и 3-хлор-4-(оксазол-5-ил)анилина путем применения процедуры сочетания А и метода препаративной ВЭЖХ А (выход 14%).

МС: 339,2 (M+H).

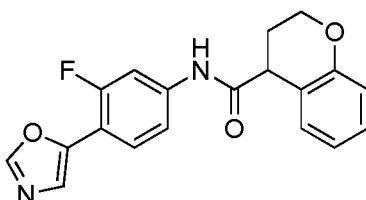
Соединение (8): *N*-(3-хлор-4-(оксазол-5-ил)фенил)-6-метоксихроман-3-карбоксамид



К раствору 3-хлор-4-(оксазол-5-ил)анилина (200 мг, 1,03 ммоль) и 6-метокси-3,4-дигидро-
5 2H-1-бензопиран-3-карбоновой кислоты (278,76 мг, 1,34 ммоль) в ДМФА (2 мл) добавляли при перемешивании DIPEA (0,52 мл) и HATU (784 мг, 2,06 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали реакцию в течение 16 часов при комнатной температуре. После завершения реакции реакционную смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением *N*-(3-хлор-4-(оксазол-5-ил)фенил)-6-метоксихроман-3-карбоксамида (143 мг,
10 36%).

Метод аналитической ВЭЖХ А. Время удерживания: 1,73 мин; МС: 385,2 (M+H).

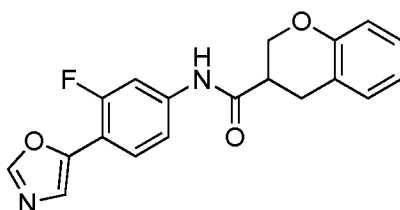
Соединение (9): *N*-(3-фтор-4-(оксазол-5-ил)фенил)хроман-4-карбоксамид



К раствору 3-фтор-4-(1,3-оксазол-5-ил)анилина (150 мг, 0,84 ммоль) и 3,4-дигидро-2H-1-
15 бензопиран-4-карбоновой кислоты (195,21 мг, 1,09 ммоль) в ДМФА (2 мл) добавляли при перемешивании DIPEA (0,44 мл) и HATU (640 мг, 1,68 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали реакцию в течение 16 часов при комнатной температуре. После завершения реакции реакционную смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением *N*-(3-фтор-4-(оксазол-5-ил)фенил)хроман-4-карбоксамида (102 мг, 35%).

20 Метод аналитической ВЭЖХ А. Время удерживания: 1,50 мин; МС: 339,2 (M+H).

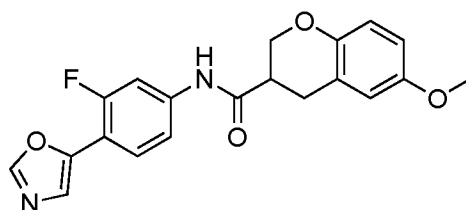
Соединение (10): *N*-(3-фтор-4-(оксазол-5-ил)фенил)хроман-3-карбоксамид



К раствору 3-фтор-4-(1,3-оксазол-5-ил)анилина (100 мг, 0,56 ммоль) и 3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран-3-карбоновой кислоты (130,7 мг, 0,73 ммоль) в ДМФА (1 мл) добавляли при перемешивании DIPEA (0,29 мл) и НАТУ (427 мг, 1,12 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали реакцию в течение 16 часов при комнатной температуре. После завершения реакции реакционную смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением *N*-(3-фтор-4-(оксазол-5-ил)фенил)хроман-3-карбоксамид (70 мг, 36%).

Метод аналитической ВЭЖХ А. Время удерживания: 1,62 мин; МС: 339,2 (М+Н).

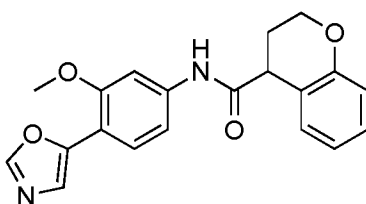
Соединение (11): *N*-(3-фтор-4-(оксазол-5-ил)фенил)-6-метоксихроман-3-карбоксамид



К раствору 3-фтор-4-(1,3-оксазол-5-ил)анилина (150 мг, 0,84 ммоль) и 6-метокси-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран-3-карбоновой кислоты (227,86 мг, 1,09 ммоль) в ДМФА (1,5 мл) добавляли при перемешивании DIPEA (0,44 мл) и НАТУ (640,5 мг, 1,68 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали реакцию в течение 16 часов при комнатной температуре. После завершения реакции реакционную смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением *N*-(3-фтор-4-(оксазол-5-ил)фенил)-6-метоксихроман-3-карбоксамид (121 мг, 38%).

Метод аналитической ВЭЖХ А. Время удерживания: 1,64 мин; МС: 369,3 (М+Н).

Соединение (12): *N*-(3-метокси-4-(оксазол-5-ил)фенил)хроман-4-карбоксамид



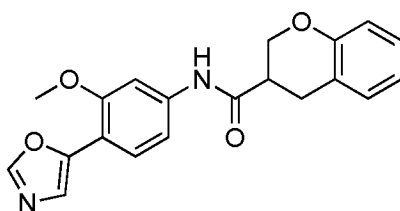
20

К раствору 3-метокси-4-(оксазол-5-ил)анилина (75 мг, 0,395 ммоль) и 3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран-4-карбоновой кислоты (105,3 мг, 0,592 ммоль) в ДМФА (3 мл) добавляли при перемешивании DIPEA (0,15 мл) и НАТУ (226 мг, 0,592 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали реакцию в течение 12 часов при комнатной температуре.

- 5 После завершения реакции реакцию смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением *N*-(3-метокси-4-(оксазол-5-ил)фенил)хроман-4-карбоксамид (60,07 мг, 44%).

Метод аналитической ВЭЖХ А. Время удерживания: 1,42 мин; МС: 351,2 (М+Н).

Соединение (13): *N*-(3-метокси-4-(оксазол-5-ил)фенил)хроман-3-карбоксамид



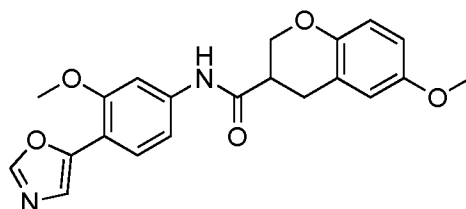
10

К раствору 3-метокси-4-(оксазол-5-ил)анилина (75 мг, 0,395 ммоль) и 3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран-3-карбоновой кислоты (105,3 мг, 0,592 ммоль) в ДМФА (3 мл) добавляли при перемешивании DIPEA (0,15 мл) и НАТУ (226 мг, 0,592 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали реакцию в течение 12 часов при комнатной температуре.

- 15 После завершения реакции реакцию смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением *N*-(3-метокси-4-(оксазол-5-ил)фенил)хроман-3-карбоксамид (77,6 мг, 56%).

Метод аналитической ВЭЖХ А. Время удерживания: 1,59 мин; МС: 351,2 (М+Н).

Соединение (14): 6-метокси-*N*-(3-метокси-4-(оксазол-5-ил)фенил)хроман-3-карбоксамид

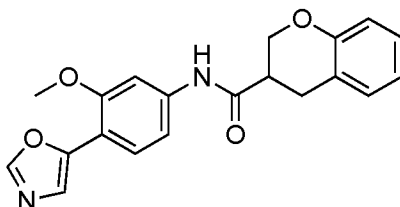


- 20 К раствору 3-метокси-4-(оксазол-5-ил)анилина (75 мг, 0,395 ммоль) и 6-метокси-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран-3-карбоновой кислоты (123,1 мг, 0,592 ммоль) в ДМФА (3 мл) добавляли при перемешивании DIPEA (0,15 мл) и НАТУ (226 мг, 0,592 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали реакцию в течение 12 часов при комнатной температуре. После завершения реакции реакцию смесь очищали с помощью

препаративной ВЭЖХ с получением 6-метокси-*N*-(3-метокси-4-(оксазол-5-ил)фенил)хроман-3-карбоксамида (72,3 мг, 48%).

Метод аналитической ВЭЖХ А. Время удерживания: 1,55 мин; МС: 381,2 (M+H).

Соединение (15): первый *N*-(3-метокси-4-(оксазол-5-ил)фенил)хроман-3-карбоксамида

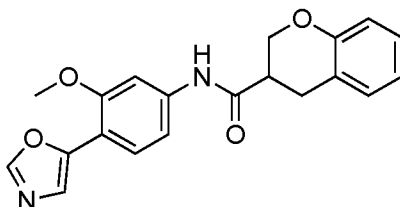


5

Рацемический *N*-(3-метокси-4-(оксазол-5-ил)фенил)хроман-3-карбоксамида (соединение (13)) подвергали хиральной сепарации с использованием способа хиральной сепарации К. Первый *N*-(3-метокси-4-(оксазол-5-ил)фенил)хроман-3-карбоксамида идентифицировали с помощью хирального метода разделения G, время удерживания: 9,09 мин.

10 МС: 351,25 (M+H).

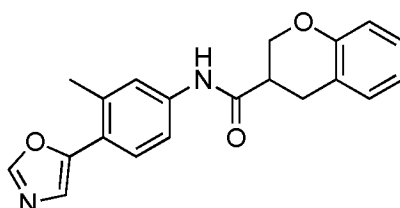
Соединение (16): второй *N*-(3-метокси-4-(оксазол-5-ил)фенил)хроман-3-карбоксамида



15 Рацемический *N*-(3-метокси-4-(оксазол-5-ил)фенил)хроман-3-карбоксамида (соединение (13)) подвергали хиральной сепарации с использованием способа хиральной сепарации К. Первый *N*-(3-метокси-4-(оксазол-5-ил)фенил)хроман-3-карбоксамида идентифицировали с использованием хирального способа разделения G, время удерживания: 10,85 мин.

МС: 351,25 (M+H).

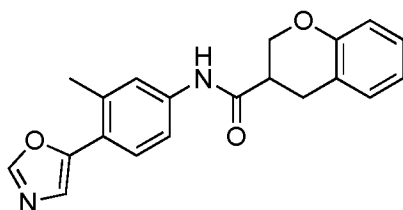
Соединение (17): *N*-(3-метил-4-(оксазол-5-ил)фенил)хроман-3-карбоксамида



Свежеприготовленный раствор хроман-3-карбонилхлорида в сухом дихлорметане (10 мл) добавляли к смеси 3-метил-4-(оксазол-5-ил)анилина (500 мг, 2,87 ммоль) и триэтиламина (1,25 мл, 8,61 ммоль) в сухом дихлорметане (10 мл) при 0 °С. После добавления реакцию медленно в течение 3 часов нагревали до комнатной температуры. Реакцию контролировали с помощью ТСХ, после максимального превращения (часть исходных материалов оставалась непрореагировавшей) реакцию смесь разбавляли дихлорметаном (5 мл), промывали водой (10 мл) и соевым раствором (15 мл), высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии с последующим растированием в порошок с МТБЭ (метил-трет-бутиловым эфиром) с получением *N*-(3-метил-4-(оксазол-5-ил)фенил)хроман-3-карбоксамид (240 мг, 25%).

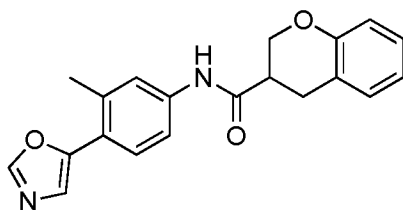
Метод аналитической ВЭЖХ В. Время удерживания: 2,47 мин, ЖХМС: 335,08 (M+N).

Соединение (18): первый *N*-(3-метил-4-(оксазол-5-ил)фенил)хроман-3-карбоксамид



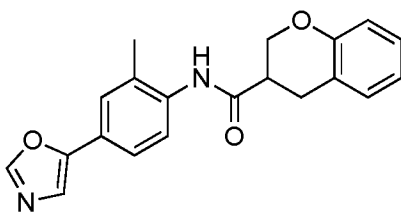
При хиральном разделении рацемического *N*-(3-метил-4-(оксазол-5-ил)фенил)хроман-3-карбоксамид (соединение (17)) с использованием метода хирального разделения А получали указанное в заголовке соединение (65,6 мг), характеризующееся временем удерживания = 5,41. (Первое соединение, элюированное из колонки)

Соединение (19): второй *N*-(3-метил-4-(оксазол-5-ил)фенил)хроман-3-карбоксамид



При хиральном разделении рацемического *N*-(3-метил-4-(оксазол-5-ил)фенил)хроман-3-карбоксамид (соединение (17)) с использованием метода А хирального разделения получали указанное в заголовке соединение (75,6 мг), характеризующееся временем удерживания = 11,73 мин. Второе соединение, элюированное из колонки)

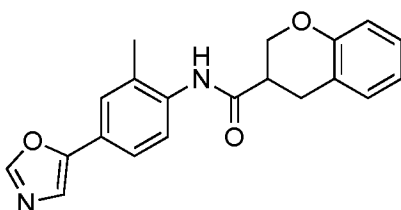
Соединение (20): *N*-(2-метил-4-(оксазол-5-ил)фенил)хроман-3-карбоксамид



Свежеприготовленный в сухом дихлорметане (10 мл) раствор хроман-3-карбонилхлорида добавляли к смеси 3-метил-4-(оксазол-5-ил)анилина (500 мг, 2,87 ммоль) и триэтиламина (1,25 мл, 8,61 ммоль) в сухом дихлорметане (10 мл) при 0°C. После добавления реакцию медленно нагревали до комнатной температуры в течение 3 часов. Реакцию контролировали с помощью ТСХ, после максимального превращения (часть исходных материалов оставалась непрореагировавшей) реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (5 мл), промывали водой (10 мл) и соевым раствором (15 мл), высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии с последующим растиранием с МТБЭ с получением *N*-(2-метил-4-(оксазол-5-ил)фенил)хроман-3-карбоксамида (210 мг, 22%).

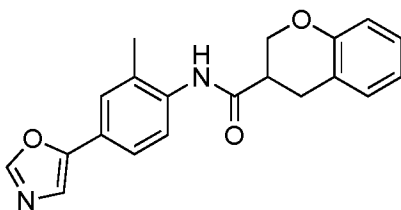
Метод аналитической ВЭЖХ В. Время удерживания: 2,56 мин, ЖХМС: 335,1.

Соединение (21): первый *N*-(2-метил-4-(оксазол-5-ил)фенил)хроман-3-карбоксамид



При хиральном разделении соединения (20) с использованием метода хирального разделения А получали (69,9 мг), характеризующегося временем удерживания = 5,41 мин. (Первое элюированное соединение)

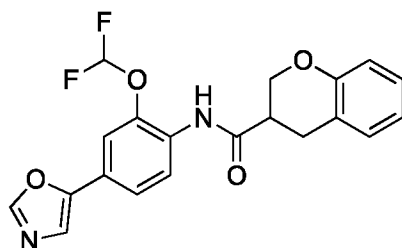
Соединение (22): второй *N*-(2-метил-4-(оксазол-5-ил)фенил)хроман-3-карбоксамид



20

При хиральном разделении соединения (20) с использованием метода хирального разделения А получали (73,2 мг), характеризующегося временем удерживания = 11,73 мин. (Второе элюированное соединение)

Соединение (23): *N*-(2-(дифторметокси)-4-(оксазол-5-ил)фенил)хроман-3-карбоксамид



5

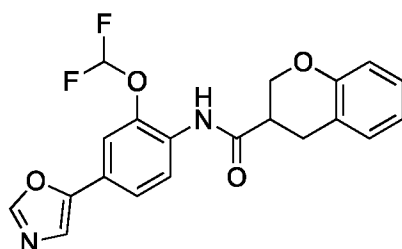
К раствору *N*-(4-бром-2-(дифторметокси)фенил)хроман-3-карбоксамид (400 мг, 1,01 ммоль) в 1,4-диоксане/воде (20 мл, 2:1) добавляли при перемешивании 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)оксазол (255 мг, 1,31 ммоль) и Na₂CO₃ (213 мг, 2,02 ммоль) в атмосфере аргона. Полученную реакционную смесь дегазировали аргоном в течение 20 минут. Затем добавляли Pd(PPh₃)₄ (58 мг, 0,05 ммоль) и дегазировали смесь аргоном в течение 5 минут. Реакционную смесь герметично закрывали и перемешивали при 80 °С в течение 10 часов. После максимального израсходования исходного материала полученную реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (5,0 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2 × 50 мл). Органические фазы объединяли, промывали водой (10 мл) и солевым раствором (10 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии с получением рацемического *N*-(2-(дифторметокси)-4-(оксазол-5-ил)фенил)хроман-3-карбоксамид (152 мг, 39%).

10

15

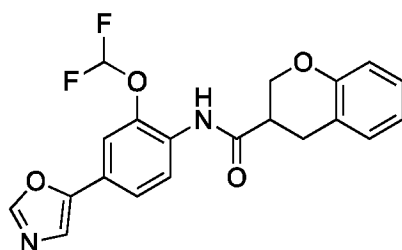
Метод аналитической ВЭЖХ В. Время удерживания: 2,50 мин, ЖХМС: 387 (M+H).

20 **Соединение (24):** первый *N*-(2-(дифторметокси)-4-(оксазол-5-ил)фенил)хроман-3-карбоксамид



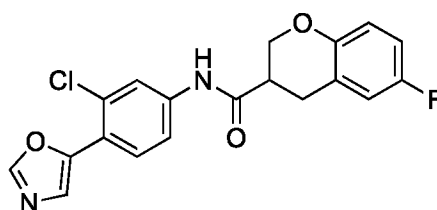
При хиральном разделении рацемического *N*-(2-(дифторметокси)-4-(оксазол-5-ил)фенил)хроман-3-карбоксамида, соединения (23), методом хирального разделения С получали соединение (24) (44,9 мг), характеризующееся временем удерживания = 6,64 мин. (Первое элюированное соединение)

- 5 **Соединение (25):** второй *N*-(2-(дифторметокси)-4-(оксазол-5-ил)фенил)хроман-3-карбоксамид



- 10 При хиральном разделении рацемического *N*-(2-(дифторметокси)-4-(оксазол-5-ил)фенил)хроман-3-карбоксамида, соединения (23), методом хирального разделения С получали соединение (25) (47,0 мг), характеризующееся временем удерживания = 8,67 мин. (Второе элюированное соединение)

Соединение (26): первый *N*-(3-хлор-4-(оксазол-5-ил)фенил)-6-фторхроман-3-карбоксамид

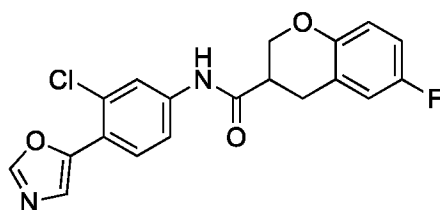


- 15 Рацемическое соединение получали из 6-фторхроман-3-карбоновой кислоты и 3-хлор-4-(оксазол-5-ил)анилина при применении процедуры сочетания А и метода А препаративной ВЭЖХ.

МС: 373,0 (M+N).

- 20 Хиральное разделение рацемического соединения *N*-(3-хлор-4-(оксазол-5-ил)фенил)-6-фторхроман-3-карбоксамида проводили с использованием метода хирального разделения Н с получением соединения (26), характеризующегося временем удерживания = 10,9 мин. (Первое элюированное соединение)

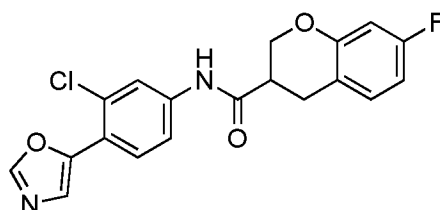
Соединение (27): второй *N*-(3-хлор-4-(оксазол-5-ил)фенил)-6-фторхроман-3-карбоксамид



Хиральное разделение рацемического *N*-(3-хлор-4-(оксазол-5-ил)фенил)-6-фторхроман-3-карбоксамид проводили с использованием способа хирального разделения Н с получением соединения 26, характеризующегося временем удерживания = 18,9 мин.

5 (Второе элюированное соединение)

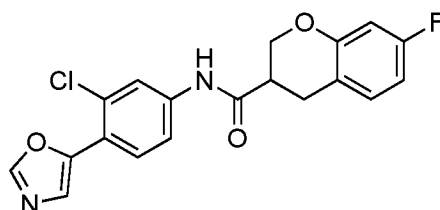
Соединение (28): рацемический *N*-(3-хлор-4-(оксазол-5-ил)фенил)-7-фторхроман-3-карбоксамид



10 Рацемическое соединение получали из 7-фторхроман-3-карбоновой кислоты (1,1 ммоль) и 3-хлор-4-(оксазол-5-ил)анилина при применении процедуры сочетания А. Рацемический продукт очищали методом препаративной ВЭЖХ А (511 мг, выход 71%).

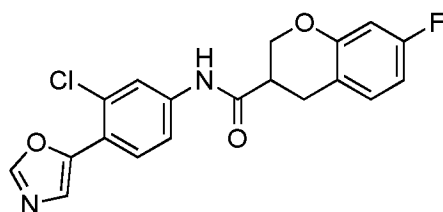
МС: 373,0 (M+H).

Соединение (29): первый *N*-(3-хлор-4-(оксазол-5-ил)фенил)-7-фторхроман-3-карбоксамид



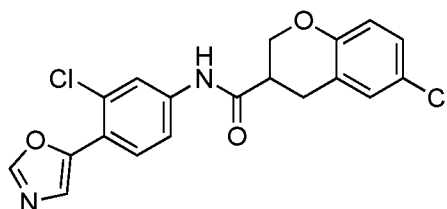
15 Хиральное разделение рацемического *N*-(3-хлор-4-(оксазол-5-ил)фенил)-7-фторхроман-3-карбоксамид проводили с использованием способа хирального разделения I с получением соединения 26 (100,3 мг), характеризующегося временем удерживания = 11,5 мин. (Первое элюированное соединение)

Соединение (30): второй *N*-(3-хлор-4-(оксазол-5-ил)фенил)-7-фторхроман-3-карбоксамид



Хиральное разделение рацемического *N*-(3-хлор-4-(оксазол-5-ил)фенил)-7-фторхроман-3-карбоксамид проводили с использованием способа хирального разделения I с получением соединения 26 (87,1 мг), характеризующегося временем удерживания = 15,8 мин. (Второе элюированное соединение)

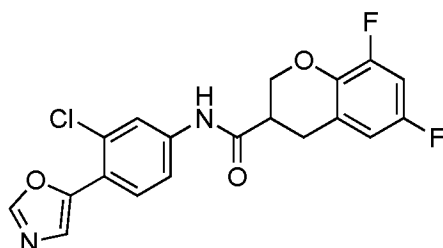
Соединение (31): 6-хлор-*N*-(3-хлор-4-(оксазол-5-ил)фенил)хроман-3-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали из 6-хлорхроман-3-карбоновой кислоты и 3-хлор-4-(оксазол-5-ил)анилина путем применения процедуры сочетания A и метода A препаративной ВЭЖХ (выход 16%).

МС: 389,0 (M+H).

Соединение (32): *N*-(3-хлор-4-(оксазол-5-ил)фенил)-6,8-дифторхроман-3-карбоксамид

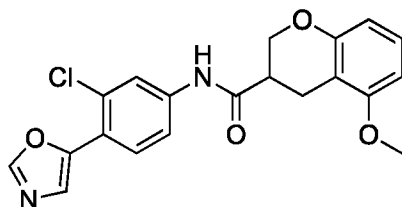


Указанное в заголовке соединение получали из 6,8-дифторхроман-3-карбоновой кислоты и 3-хлор-4-(оксазол-5-ил)анилина путем применения процедуры сочетания A и метода A препаративной ВЭЖХ (выход 18%).

МС: 391,0 (M+H).

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,58 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,01 – 7,97 (m, 1H), 7,79 (d, $J = 8,6$ Гц, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,61 (dd, $J = 8,5, 1,6$ Гц, 1H), 7,14 – 7,06 (m, 1H), 6,93 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 4,54 – 4,48 (m, 1H), 4,16 – 4,08 (m, 1H), 3,13 – 3,08 (m, 1H), 3,08 – 3,00 (m, 2H).

Соединение (33): *N*-(3-хлор-4-(оксазол-5-ил)фенил)-5-метоксихроман-3-карбоксамид

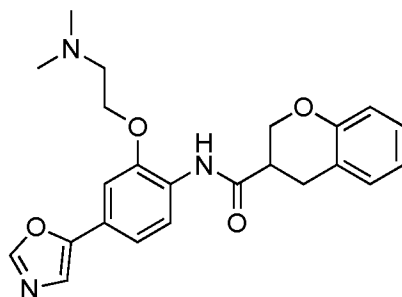


5

Указанное в заголовке соединение получали из 5-метоксихроман-3-карбоновой кислоты и 3-хлор-4-(оксазол-5-ил)анилина путем применения процедуры сочетания А и метода А препаративной ВЭЖХ. (Выход: 16,6%)

МС: 385,0 (M+H).

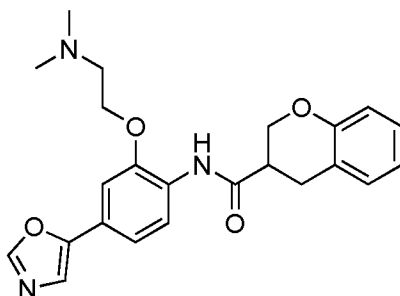
10 **Соединение (34):** *N*-(2-(2-(диметиламино)этокси)-4-(оксазол-5-ил)фенил)хроман-3-карбоксамид



15 Раствор хроман-3-карбонилхлорида в сухом дихлорметане (10 мл) добавляли к смеси 2-(2-(диметиламино)этокси)-4-(оксазол-5-ил)анилина (535 мг, 2,16 ммоль) и триэтиламина (0,9 мл, 6,50 ммоль) в сухом дихлорметане (10 мл) при 0°C. После добавления реакцию медленно в течение 3 часов нагревали до комнатной температуры. Реакционную смесь контролировали с помощью ТСХ. После максимальной конверсии (часть исходных материалов оставалась непрореагировавшей) реакцию смесь разбавляли дихлорметаном (10 мл), промывали водой (30 мл) и соевым раствором (20 мл),
20 высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали колоночной хроматографией с получением рацемического *N*-(2-(2-(диметиламино)этокси)-4-(оксазол-5-ил)фенил)хроман-3-карбоксамид (410 мг, 45%) в виде твердого вещества.

Метод С аналитической ВЭЖХ. Время удерживания: 2,03 мин; МС: 408.2 (М+Н).

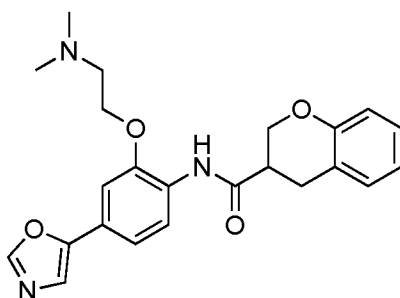
Соединение (35): первый *N*-(2-(2-(диметиламино)этокси)-4-(оксазол-5-ил)фенил)хроман-3-карбоксамид



- 5 Рацемический *N*-(2-(2-(диметиламино)этокси)-4-(оксазол-5-ил)фенил)хроман-3-карбоксамид (соединение (34)) подвергали хиральному разделению с использованием способа хирального разделения D. Первый *N*-(2-(2-(диметиламино)этокси)-4-(оксазол-5-ил)фенил)хроман-3-карбоксамид сначала элюировали при 4,16 мин (83,8 мг).

Метод С аналитической ВЭЖХ. Время удерживания: 2,03 мин; МС: 408.2 (М+Н).

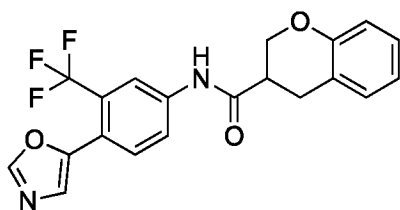
- 10 **Соединение (36):** второй *N*-(2-(2-(диметиламино)этокси)-4-(оксазол-5-ил)фенил)хроман-3-карбоксамид



- 15 Рацемический *N*-(2-(2-(диметиламино)этокси)-4-(оксазол-5-ил)фенил)хроман-3-карбоксамид (соединение (34)) подвергали хиральному разделению с использованием способа хирального разделения D. Второй *N*-(2-(2-(диметиламино)этокси)-4-(оксазол-5-ил)фенил)хроман-3-карбоксамид сначала элюировали при 7,89 мин (56,3 мг).

Метод С аналитической ВЭЖХ. Время удерживания: 2,03 мин; МС: 408.2 (М+Н).

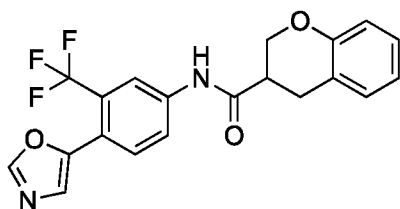
Соединение (37): рацемический *N*-(4-(оксазол-5-ил)-3-(трифторметил)фенил)хроман-3-карбоксамид



Раствор хроман-3-карбонилхлорида (в сухом дихлорметане (10 мл) добавляли к смеси 4-
 (оксазол-5-ил)-3-(трифторметил)анилина (600 мг, 2,63 ммоль) и триэтиламина (1,1 мл, 7,90
 ммоль) в сухом дихлорметане (10 мл) при 0°C. После добавления реакцию медленно в
 течение 3 часов нагревали до комнатной температуры. Реакцию контролировали с
 помощью ТСХ, после максимального превращения (часть исходных материалов оставалась
 непрореагировавшей) реакцию смесь разбавляли дихлорметаном (5 мл), промывали
 водой (20 мл) и солевым раствором (15 мл), высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали
 при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной
 10 хроматографии с применением силикагеля с получением рацемического N-(4-(оксазол-5-
 ил)-3-(трифторметил)фенил)хроман-3-карбоксамид (350 мг, 35%) в виде твердого
 вещества.

Метод С аналитической ВЭЖХ. Время удерживания: 2,79 мин; МС: 389,1 (М+Н).

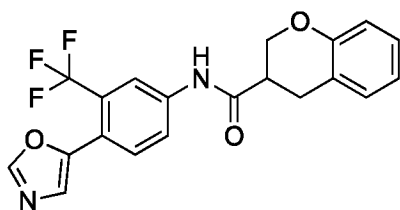
Соединение (38): первый N-(4-(оксазол-5-ил)-3-(трифторметил)фенил)хроман-3-
 карбоксамид



Рацемический N-(4-(оксазол-5-ил)-3-(трифторметил)фенил)хроман-3-карбоксамид
 подвергали хиральному разделению с использованием способа хирального разделения Е.
 Первый N-(2-(2-(диметиламино)этокси)-4-(оксазол-5-ил)фенил)хроман-3-карбоксамид
 20 элюировали при 2,69 мин (70,2 мг).

Метод С аналитической ВЭЖХ. Время удерживания: 2,79 мин; МС: 389,1 (М+Н).

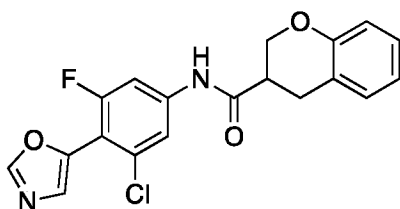
Соединение (39): второй N-(4-(оксазол-5-ил)-3-(трифторметил)фенил)хроман-3-
 карбоксамид



Рацемический *N*-(4-(оксазол-5-ил)-3-(трифторметил)фенил)хроман-3-карбоксамид подвергали хиральному разделению с использованием способа хирального разделения E. Второй *N*-(2-(2-(диметиламино)этокси)-4-(оксазол-5-ил)фенил)хроман-3-карбоксамид элюировали при 3,24 мин (71,6 мг).

Метод C аналитической ВЭЖХ. Время удерживания: 2,79 мин; МС: 389,1 (М+Н).

Соединение (40): второй *N*-(3-хлор-5-фтор-4-(оксазол-5-ил)фенил)хроман-3-карбоксамид

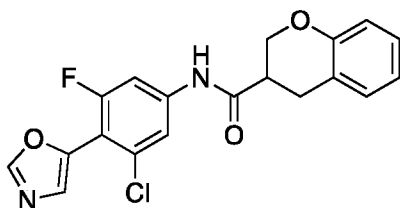


К раствору *N*-(4-бром-3-хлор-2-фторфенил)хроман-3-карбоксамида (100 мг, 0,260 ммоль) в 1,4-диоксане/воде (6 мл, 2:1) добавляли 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)оксазол (66 мг, 0,338 ммоль) и Na₂CO₃ (55 мг, 0,521 ммоль) в атмосфере аргона. Полученную реакционную смесь дегазировали аргоном в течение 20 минут. Затем добавляли комплекс Pd(dppf)Cl₂ с дихлорметаном (10,6 мг, 0,013 ммоль) и дегазировали аргоном в течение 5 минут. Реакционную смесь герметично закрывали и перемешивали при 80°C в течение 8,0 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (5,0 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2 × 30 мл). Органические слои объединяли, промывали водой и солевым раствором, высушивали над безводным Na₂SO₄ и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии с получением рацемического *N*-(3-хлор-5-фтор-4-(оксазол-5-ил)фенил)хроман-3-карбоксамида (20 мг, 20%) в виде твердого вещества.

Рацемический *N*-(3-хлор-5-фтор-4-(оксазол-5-ил)фенил)хроман-3-карбоксамид подвергали хиральному разделению с использованием способа хирального разделения F. Второй *N*-(3-хлор-5-фтор-4-(оксазол-5-ил)фенил)хроман-3-карбоксамид элюировали вторым при 5,25 мин (21,6 мг).

Метод С аналитической ВЭЖХ. Время удерживания: 2,78 мин; МС: 373,1 (М+Н).

Соединение (41): первый *N*-(3-хлор-5-фтор-4-(оксазол-5-ил)фенил)хроман-3-карбоксамид

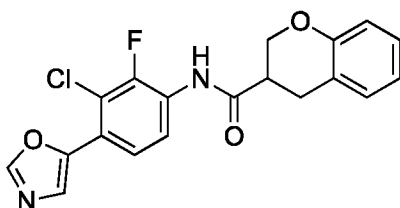


К раствору *N*-(4-бром-3-хлор-2-фторфенил)хроман-3-карбоксамида (100 мг, 0,260 ммоль) в
5 1,4-диоксане/воде (6 мл, 2:1) добавляли 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-
ил)оксазол (66 мг, 0,338 ммоль) и Na₂CO₃ (55 мг, 0,521 ммоль) в атмосфере аргона.
Полученную реакционную смесь дегазировали аргоном в течение 20 минут. Затем
добавляли комплекс Pd(dppf)Cl₂ с дихлорметаном (10,6 мг, 0,013 ммоль) и дегазировали
аргоном в течение 5 минут. Реакционную смесь герметично закрывали и перемешивали при
10 80 °С в течение 8,0 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры,
разбавляли водой (5,0 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2 × 30 мл). Органические
слои объединяли, промывали водой и солевым раствором, высушивали над безводным
Na₂SO₄ и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали
15 посредством колоночной хроматографии с получением рацемического *N*-(3-хлор-5-фтор-4-
(оксазол-5-ил)фенил)хроман-3-карбоксамида (20 мг, 20%) в виде твердого вещества.

Рацемический *N*-(3-хлор-5-фтор-4-(оксазол-5-ил)фенил)хроман-3-карбоксамид подвергли
хиральному разделению с использованием способа хирального разделения F. Первый *N*-(3-
хлор-5-фтор-4-(оксазол-5-ил)фенил)хроман-3-карбоксамид элюировали первым при 4,78
мин (21,9 мг).

20 Метод С аналитической ВЭЖХ. Время удерживания: 2,78 мин; МС: 373,1 (М+Н).

Соединение (42): *N*-(3-хлор-2-фтор-4-(оксазол-5-ил)фенил)хроман-3-карбоксамид



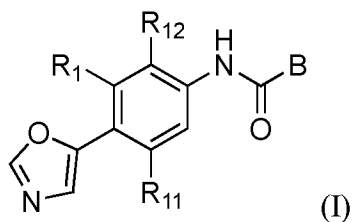
К раствору *N*-(4-бром-3-хлор-2-фторфенил)хроман-3-карбоксамида (100 мг, 0,260 ммоль) в
1,4-диоксане/воде (6 мл, 2:1) добавляли 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-

ил)оксазол (66 мг, 0,338 ммоль) и Na₂CO₃ (55 мг, 0,521 ммоль) в атмосфере аргона. Полученную реакционную смесь дегазировали аргоном в течение 20 минут. Затем добавляли комплекс Pd(dppf)Cl₂ с дихлорметаном (10,63 мг, 0,013 ммоль) и дегазировали аргоном в течение 5 минут. Реакционную смесь герметично закрывали и перемешивали при 5 80°C в течение 8 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (5,0 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 x 30 мл). Органические фазы объединяли, промывали водой (10 мл) и солевым раствором (10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии с получением *N*-(3-хлор-2-фтор-4-10 (оксазол-5-ил)фенил)хроман-3-карбоксамид (Соединение 42) (19 мг, 19%) в виде твердого вещества.

Метод С аналитической ВЭЖХ. Время удерживания: 2,75 мин; МС: 373,1 (М+Н).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

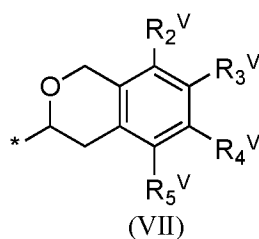
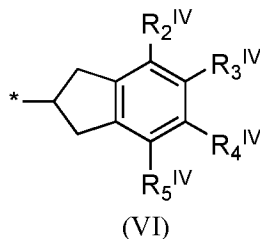
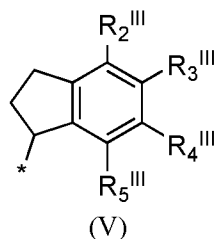
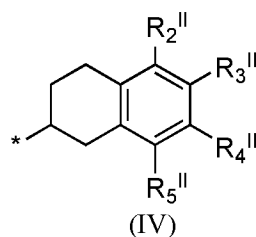
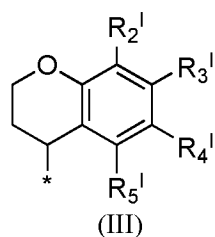
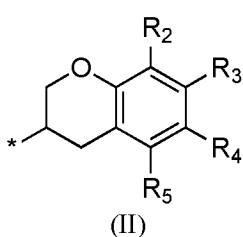
1. Способ лечения и/или предотвращения заболевания, затрагивающего пигментный эпителий сетчатки, включающий введение соединения формулы (I)



- 5 или его фармацевтически приемлемой соли, рацемической смеси, соответствующего энантиомера или, если применимо, соответствующего диастереомера, где:

R_1 , R_{11} и R_{12} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, фтора, хлора, метокси, трифторметила, метила и дифторметокси, где по меньшей мере один из R_1 , R_{11} и R_{12} не представляет собой водород;

- 10 В выбран из группы, состоящей из остатка формулы (II), (III), (IV), (V), (VI) и (VII)

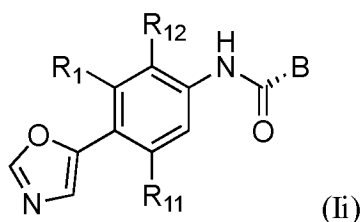


где

«*» обозначает место присоединения к остальной части молекулы, и

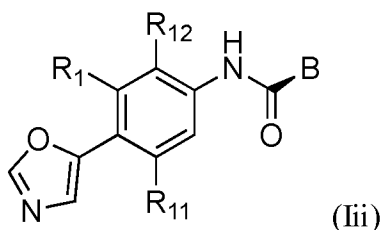
- 15 R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_2^I , R_3^I , R_4^I , R_5^I , R_2^{II} , R_3^{II} , R_4^{II} , R_5^{II} , R_2^{III} , R_3^{III} , R_4^{III} , R_5^{III} , R_2^{IV} , R_3^{IV} , R_4^{IV} , R_5^{IV} , R_2^V , R_3^V , R_4^V , R_5^V независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, неразветвленного или разветвленного алкила, содержащего от 1 до 3 атомов углерода, фтора, хлора, брома, метокси, этокси, пропокси, трифторметила и дифторметокси.

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что в соединении формулы (I) центр асимметрии в положении * кольца в остатке формулы (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII) или (IX) имеет конфигурацию, показанную в соединении формулы (Ii)



- 5 и B, R₁, R₁₁, R₁₂, R₂, R₃, R₄, R₅, R₂^I, R₃^I, R₄^I, R₅^I, R₂^{II}, R₃^{II}, R₄^{II}, R₅^{II}, R₂^{III}, R₃^{III}, R₄^{III}, R₅^{III}, R₂^{IV}, R₃^{IV}, R₄^{IV}, R₅^{IV}, R₂^V, R₃^V, R₄^V, R₅^V имеют те же значения, которые приведены выше.

3. Способ по п. 1, отличающийся тем, что в соединении формулы (I) центр асимметрии в положении * кольца в остатке формулы (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII) или (IX) имеет конфигурацию, показанную в соединении формулы (Iii)
- 10

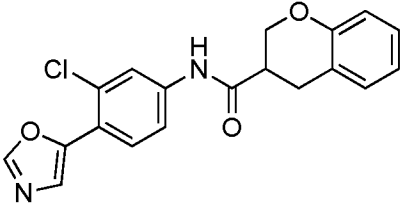
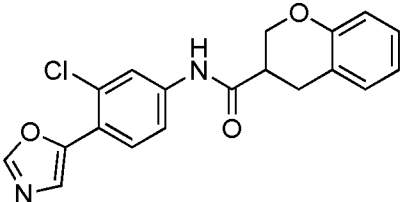
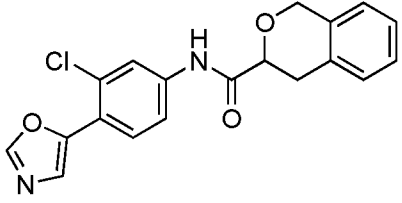
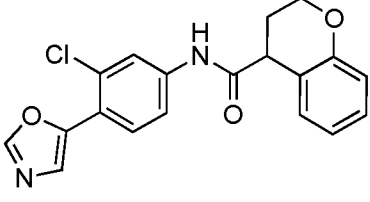


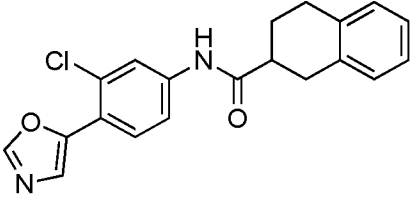
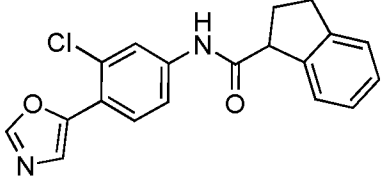
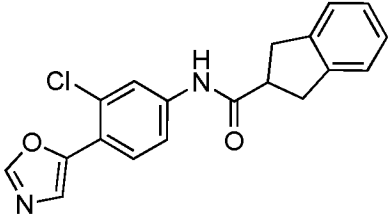
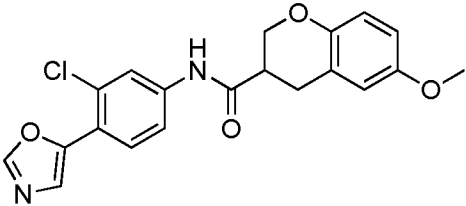
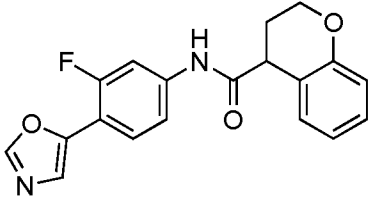
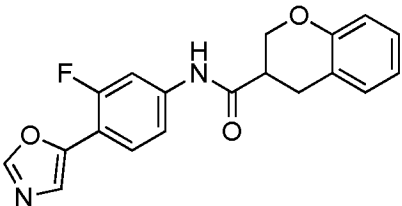
и B, R₁, R₁₁, R₁₂, R₂, R₃, R₄, R₅, R₂^I, R₃^I, R₄^I, R₅^I, R₂^{II}, R₃^{II}, R₄^{II}, R₅^{II}, R₂^{III}, R₃^{III}, R₄^{III}, R₅^{III}, R₂^{IV}, R₃^{IV}, R₄^{IV}, R₅^{IV}, R₂^V, R₃^V, R₄^V, R₅^V имеют те же значения, которые приведены выше.

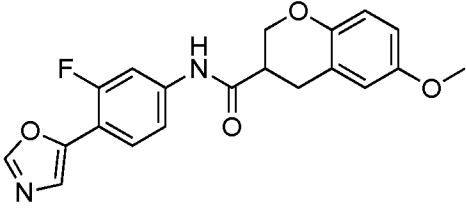
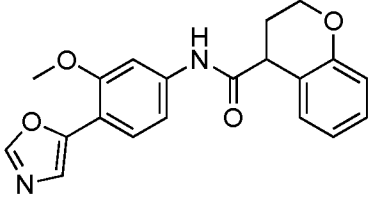
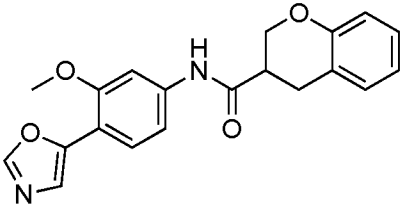
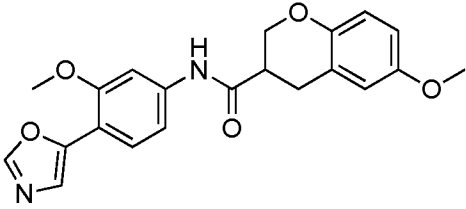
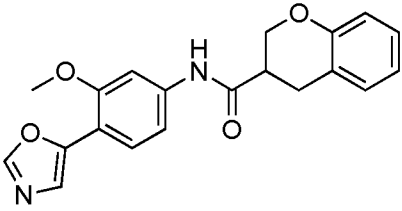
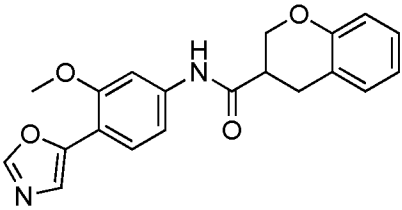
- 15 4. Способ по п. 1, отличающийся тем, что остаток В является незамещенным или монозамещенным.
5. Способ по п. 1, отличающийся тем, что в соединении формулы (I) R₃, R₄, R₃^I, R₄^I, R₃^{II}, R₄^{II}, R₃^{III}, R₄^{III}, R₃^{IV}, R₄^{IV}, R₃^V, R₄^V независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, хлора, фтора, метокси и этокси.
- 20 6. Способ по п. 5, отличающийся тем, что в соединении формулы (I) R₃, R₃^I, R₃^{II}, R₃^{III}, R₃^{IV} или R₃^V выбраны из группы, состоящей из фтора и хлора, а все R₂, R₄, R₅, R₂^I, R₄^I, R₅^I, R₂^{II}, R₄^{II}, R₅^{II}, R₂^{III}, R₄^{III}, R₅^{III}, R₂^{IV}, R₄^{IV}, R₅^{IV}, R₂^V, R₄^V, R₅^V представляют собой водород.

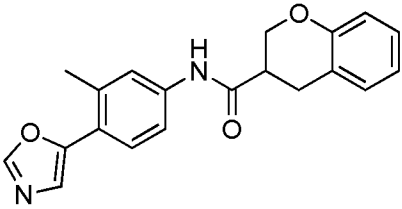
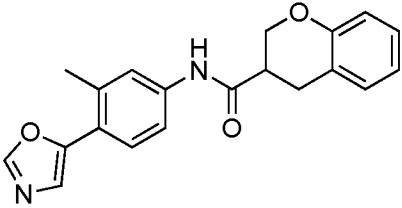
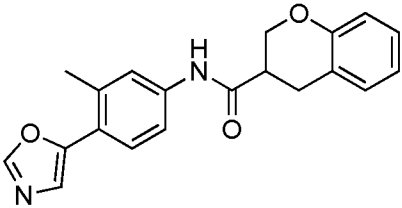
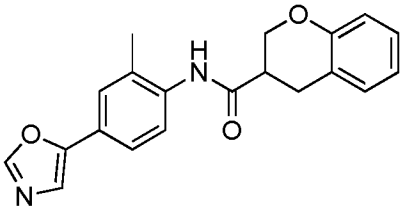
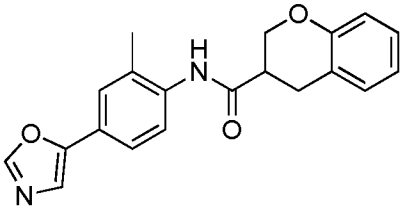
7. Способ по п. 5, отличающийся тем, что в соединении формулы (I), R_4 , R_4^I , R_4^{II} , R_4^{III} , R_4^{IV} или R_4^V выбраны из группы, состоящей из метокси и этокси, а все R_2 , R_3 , R_5 , R_2^I , R_3^I , R_5^I , R_2^{II} , R_3^{II} , R_5^{II} , R_2^{III} , R_3^{III} , R_5^{III} , R_2^{IV} , R_3^{IV} , R_5^{IV} , R_2^V , R_3^V , R_5^V представляют собой водород.

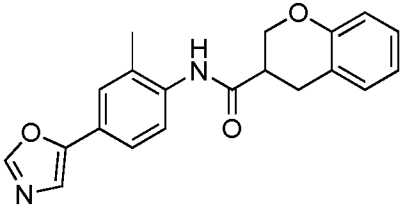
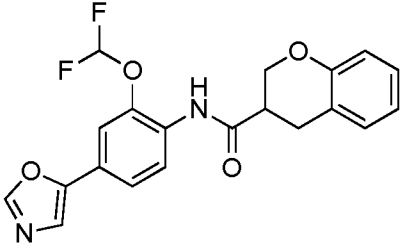
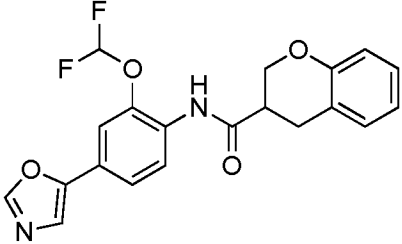
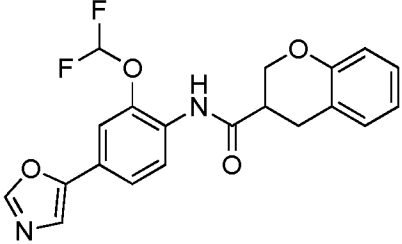
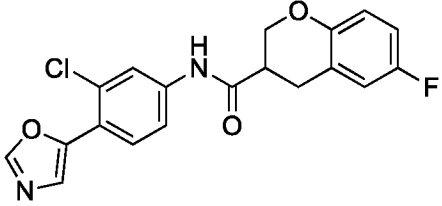
5 8. Способ по п. 1, отличающийся тем, что соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из соединений 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46 и 47:

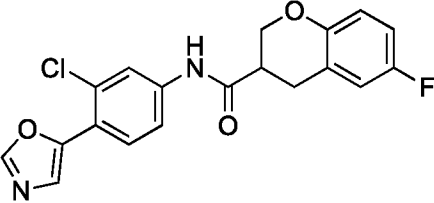
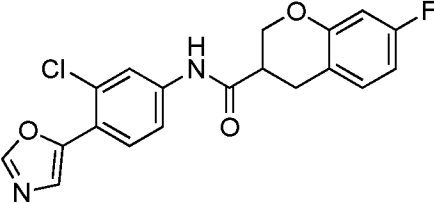
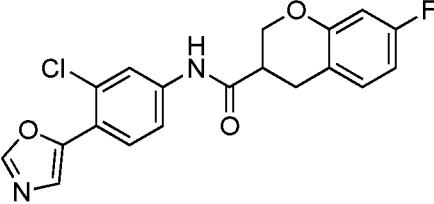
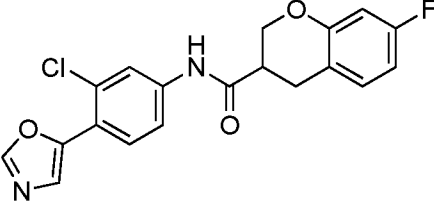
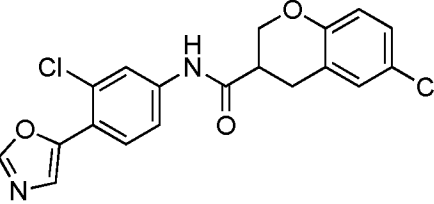
1	 <p>энантиомер с более коротким временем удерживания, полученный при разделении посредством хиральной ВЭЖХ</p>
2	 <p>энантиомер с более длительным временем удерживания, полученный при разделении посредством хиральной ВЭЖХ</p>
3	 <p>(рацемат)</p>
4	 <p>(рацемат)</p>

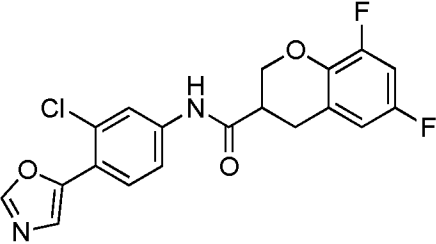
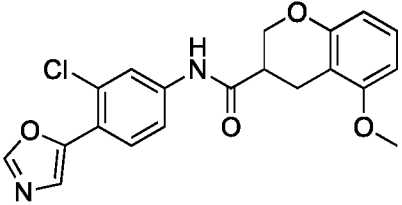
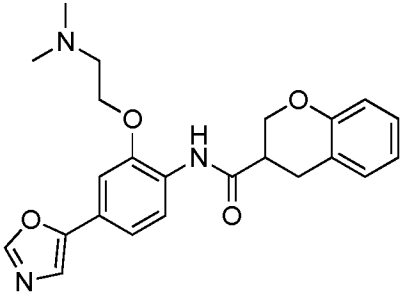
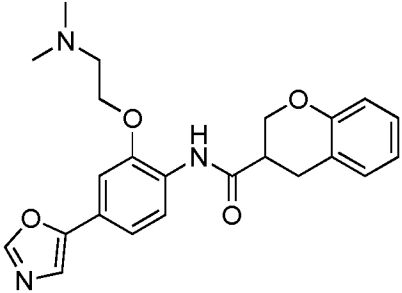
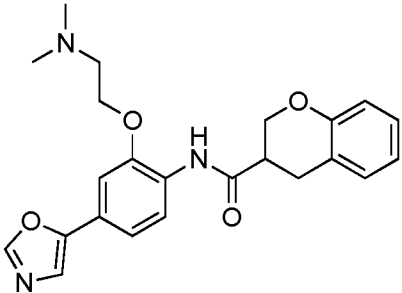
5	 <p>(рацемат)</p>
6	 <p>(рацемат)</p>
7	
8	 <p>(рацемат)</p>
9	 <p>(рацемат)</p>
10	 <p>(рацемат)</p>

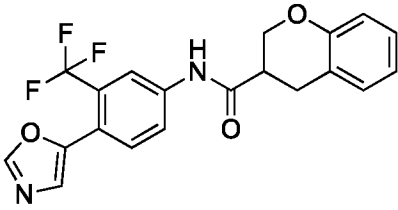
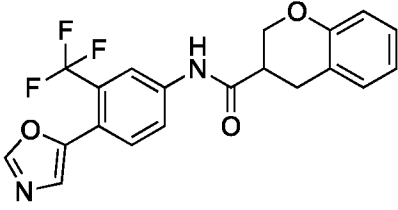
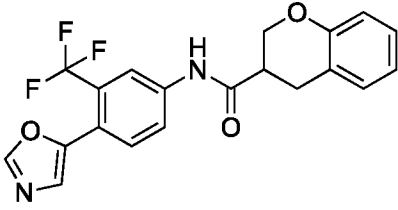
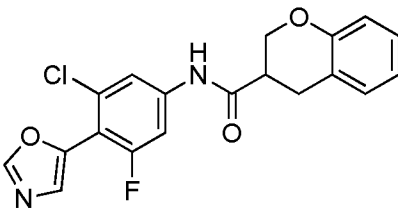
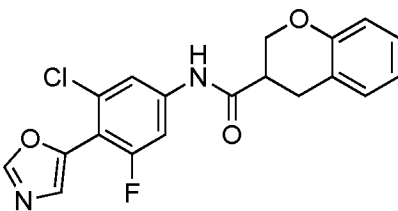
11	 <p>(рацемат)</p>
12	 <p>(рацемат)</p>
13	 <p>(рацемат)</p>
14	 <p>(рацемат)</p>
15	 <p>энантиомер с более коротким временем удерживания, полученный при разделении посредством хиральной ВЭЖХ</p>
16	

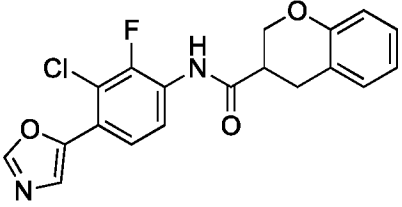
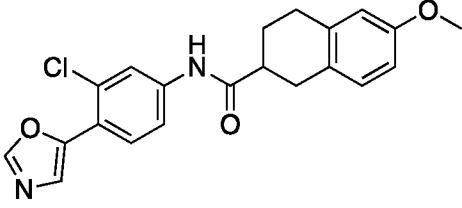
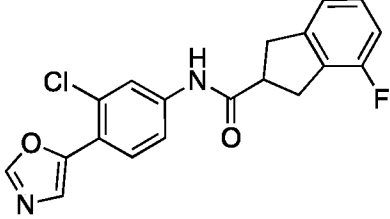
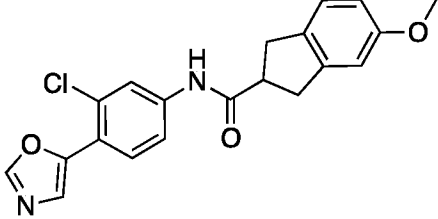
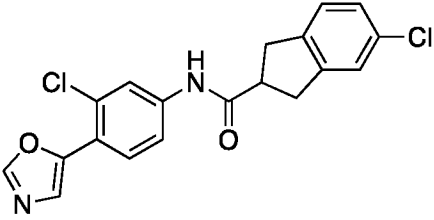
	энантиомер с более длительным временем удерживания, полученный при разделении посредством хиральной ВЭЖХ
17	 <p>(рацемат)</p>
18	 <p>энантиомер с более коротким временем удерживания, полученный при разделении посредством хиральной ВЭЖХ</p>
19	 <p>энантиомер с более длительным временем удерживания, полученный при разделении посредством хиральной ВЭЖХ</p>
20	 <p>(рацемат)</p>
21	 <p>энантиомер с более коротким временем удерживания, полученный при разделении посредством хиральной ВЭЖХ</p>

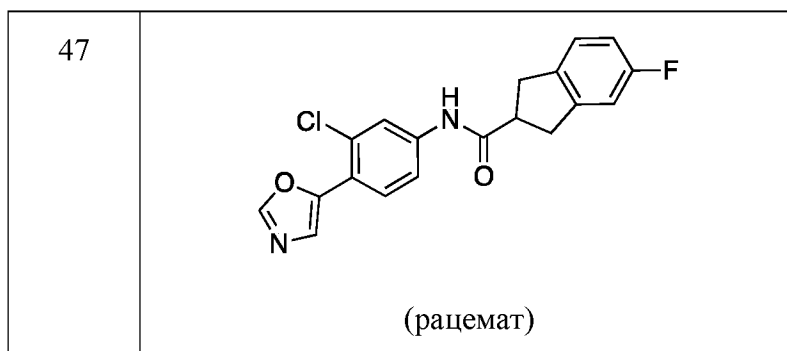
22	 <p>энантиомер с более длительным временем удерживания, полученный при разделении посредством хиральной ВЭЖХ</p>
23	 <p>(рацемат)</p>
24	 <p>энантиомер с более коротким временем удерживания, полученный при разделении посредством хиральной ВЭЖХ</p>
25	 <p>энантиомер с более длительным временем удерживания, полученный при разделении посредством хиральной ВЭЖХ</p>
26	 <p>энантиомер с более коротким временем удерживания, полученный при разделении посредством хиральной ВЭЖХ</p>

27	 <p>энантиомер с более длительным временем удерживания, полученный при разделении посредством хиральной ВЭЖХ</p>
28	 <p>(рацемат)</p>
29	 <p>энантиомер с более коротким временем удерживания, полученный при разделении посредством хиральной ВЭЖХ</p>
30	 <p>энантиомер с более длительным временем удерживания, полученный при разделении посредством хиральной ВЭЖХ</p>
31	 <p>(рацемат)</p>

32	 <p>(рацемат)</p>
33	 <p>(рацемат)</p>
34	 <p>(рацемат)</p>
35	 <p>энантиомер с более коротким временем удерживания, полученный при разделении посредством хиральной ВЭЖХ</p>
36	 <p>энантиомер с более длительным временем</p>

	удерживания, полученный при разделении посредством хиральной ВЭЖХ
37	 <p>(рацемат)</p>
38	 <p>энантиомер с более коротким временем удерживания, полученный при разделении посредством хиральной ВЭЖХ</p>
39	 <p>энантиомер с более длительным временем удерживания, полученный при разделении посредством хиральной ВЭЖХ</p>
40	 <p>энантиомер с более коротким временем удерживания, полученный при разделении посредством хиральной ВЭЖХ</p>
41	 <p>энантиомер с более длительным временем удерживания, полученный при разделении посредством хиральной ВЭЖХ</p>

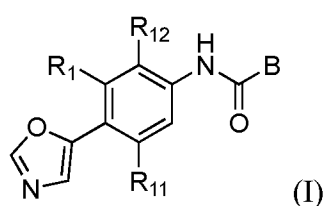
42	 <p>(рацемат)</p>
43	 <p>(рацемат)</p>
44	 <p>(рацемат)</p>
45	 <p>(рацемат)</p>
46	 <p>(рацемат)</p>



9. Способ по п. 1, отличающийся тем, что клетки сетчатки глаза регенерируются посредством пролиферации и/или дифференцировки клеток пигментного эпителия сетчатки.
- 5 10. Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанное заболевание сетчатки глаза выбрано из группы, состоящей из заболевания, приводящего к атрофии, дегенерации или гибели пигментного эпителия сетчатки.
11. Способ по п. 10, отличающийся тем, что указанное заболевание сетчатки глаза выбрано из группы, состоящей из ранней возрастной макулярной дегенерации, сухой возрастной макулярной дегенерации, географической атрофии (ГА) и влажной возрастной макулярной дегенерации.
- 10 12. Способ по п. 11, отличающийся тем, что указанное заболевание сетчатки глаза представляет собой сухую возрастную макулярную дегенерацию.
13. Способ по п. 10, отличающийся тем, что указанное заболевание сетчатки глаза
15
выбрано из группы, состоящей из болезни Беста, аутомно-рецессивной бестрофинопатии (АРБ), гиратной атрофии, макулярной дистрофии Северной Каролины, центральной ареолярной хориоидальной дистрофии (САСД), макулярной дистрофии Сорсби, семейных доминантных друз, кутикулярных или базальных ламинарных друз, ретинопатии недоношенных, миопической дегенерации, полипоидной хориоидальной васкулопатии (ПХВ), центральной серозной ретинопатии, ангиоидных полос, отслойки сетчатки, отрыва сетчатки, синдрома Фогт-Коянаги-Харада (ФКХ), острой задней мультифокальной плакоидной пигментной эпителиопатии (АРМРРЕ), персистирующей плакоидной макулопатии (ППМ), рецидивирующей плакоидной хориоретинопатия (РПХ),
20
серпигинозного хориоидита, серпигинозноподобного хориоидита
25
(мультифокального серпигиноидного хориоидита), синдрома множественных

преходящих белых точек (MEWDS) или дробьевидного увеита (витилигового хориоретинита), токсоплазмоза, токсокариазы, краснухи, болезни Бехчета, хориоидальной гемангиомы, травмы, разрыва сосудистого тракта глаза; идиопатического ретинита, васкулита, аневризм и нейроретинита (IRVAN); симпатической офтальмии, послеоперационного воспаления или не связанной с артериитом передней ишемической оптической нейропатии, а также дегенерации сетчатки, связанной с системным заболеванием, таким как сахарный диабет, серповидноклеточная анемия или радиационная лучевая ретинопатия.

14. Соединение формулы (I)

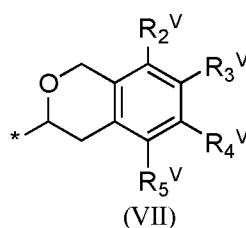
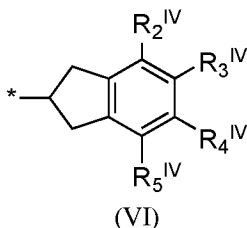
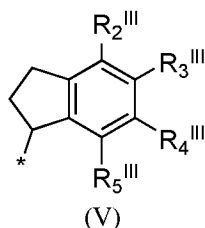
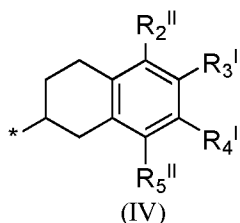
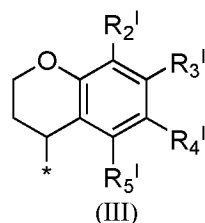
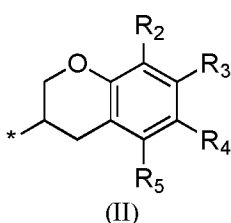


или его фармацевтически приемлемая соль, рацемическая смесь, соответствующий энантиомер или, если применимо, соответствующий диастереомер,

где:

R_1 , R_{11} и R_{12} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, фтора, хлора, метокси, трифторметила, метила и дифторметокси, причем по меньшей мере один из R_1 , R_{11} и R_{12} не представляет собой водород,

B выбран из группы, состоящей из остатка формулы (II), (III), (IV), (V), (VI) и (VII)



где

«*» обозначает место присоединения к остальной части молекулы, и

$R_2, R_3, R_4, R_5, R_2^I, R_3^I, R_4^I, R_5^I, R_2^{II}, R_3^{II}, R_4^{II}, R_5^{II}, R_2^{III}, R_3^{III}, R_4^{III}, R_5^{III}, R_2^{IV}, R_3^{IV}, R_4^{IV}, R_5^{IV}, R_2^V, R_3^V, R_4^V, R_5^V$ независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, неразветвленного или разветвленного алкила, содержащего от 1 до 3 атомов углерода, фтора, хлора, брома, метокси, этокси, пропокси, трифторметила и дифторметокси,

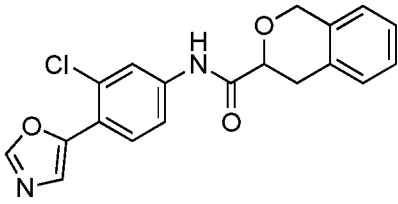
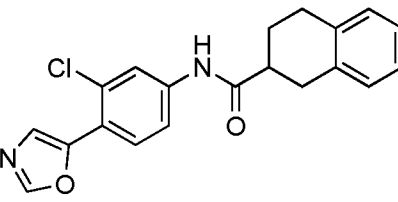
при условии, что если

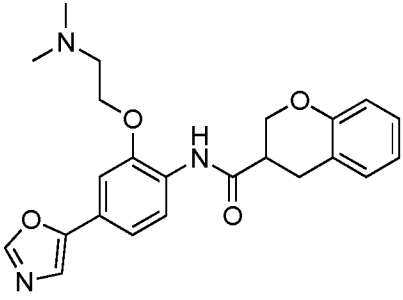
а) R_{11} представляет собой водород и

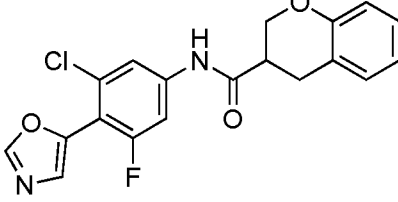
б) один из R_1 и R_{12} выбран из группы, состоящей из фтора, хлора и метокси, трифторметила, метила и дифторметокси, тогда как другой из R_1 и R_{12} представляет собой водород, то

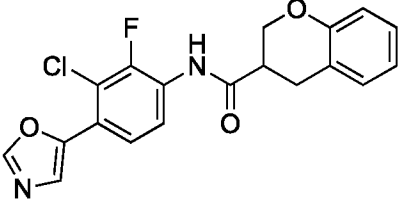
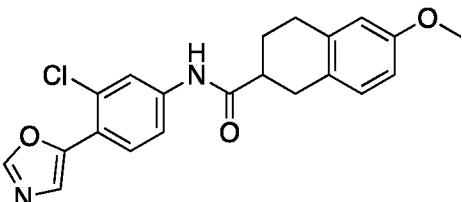
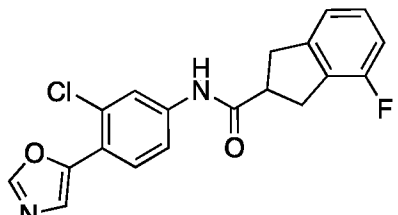
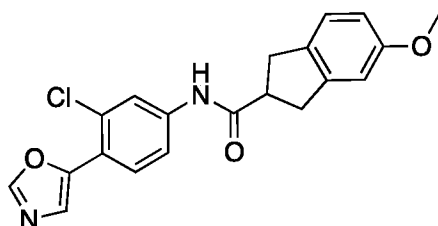
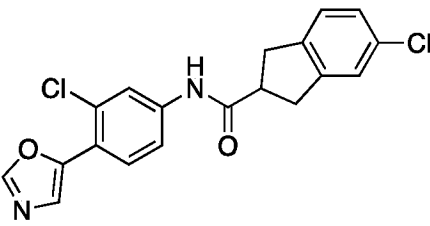
V представляет собой остаток формулы (IV) или (VII).

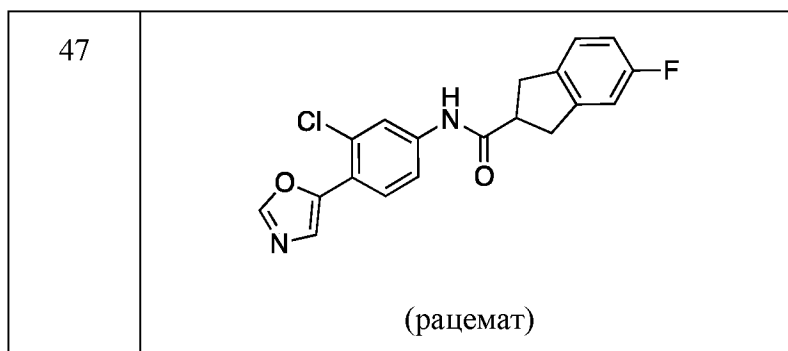
15. Соединение по п. 14, отличающееся тем, что соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из соединений 3, 5, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46 и 47:

3	 <p>(рацемат)</p>
5	 <p>(рацемат)</p>

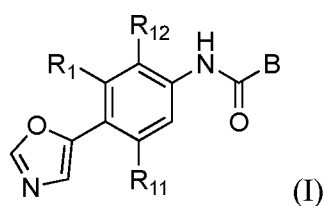
34	 <p>(рацемат)</p>
35	 <p>энантиомер с более коротким временем удерживания, полученный при разделении посредством хиральной ВЭЖХ</p>
36	 <p>энантиомер с более длительным временем удерживания, полученный при разделении посредством хиральной ВЭЖХ</p>
37	 <p>(рацемат)</p>

38	 <p>энантиомер с более коротким временем удерживания, полученный при разделении посредством хиральной ВЭЖХ</p>
39	 <p>энантиомер с более длительным временем удерживания, полученный при разделении посредством хиральной ВЭЖХ</p>
40	 <p>энантиомер с более коротким временем удерживания, полученный при разделении посредством хиральной ВЭЖХ</p>
41	 <p>энантиомер с более длительным временем удерживания, полученный при разделении посредством хиральной ВЭЖХ</p>

42	 <p>(рацемат)</p>
43	 <p>(рацемат)</p>
44	 <p>(рацемат)</p>
45	 <p>(рацемат)</p>
46	 <p>(рацемат)</p>



16. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение



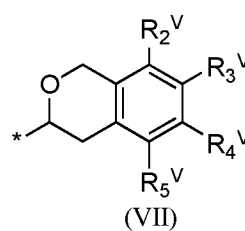
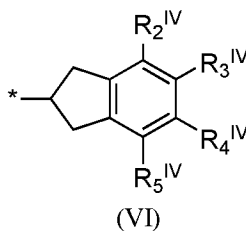
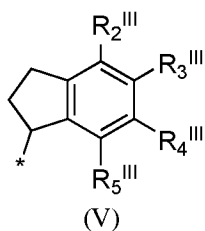
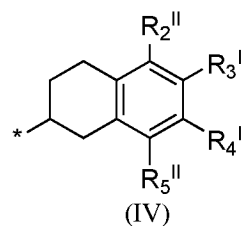
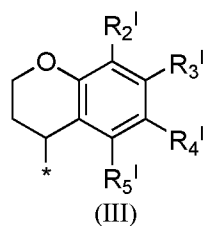
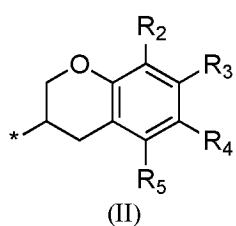
или его фармацевтически приемлемую соль, рацемическую смесь, соответствующий энантиомер или, если применимо, соответствующий диастереомер,

где:

R₁, R₁₁ и R₁₂ независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, фтора, хлора, метокси, трифторметила, метила и дифторметокси, где по меньшей мере один из R₁,

R₁₁ и R₁₂ не представляет собой водород;

B выбран из группы, состоящей из остатка формулы (II), (III), (IV), (V), (VI) и (VII)



где

«*» обозначает место присоединения к остальной части молекулы, и

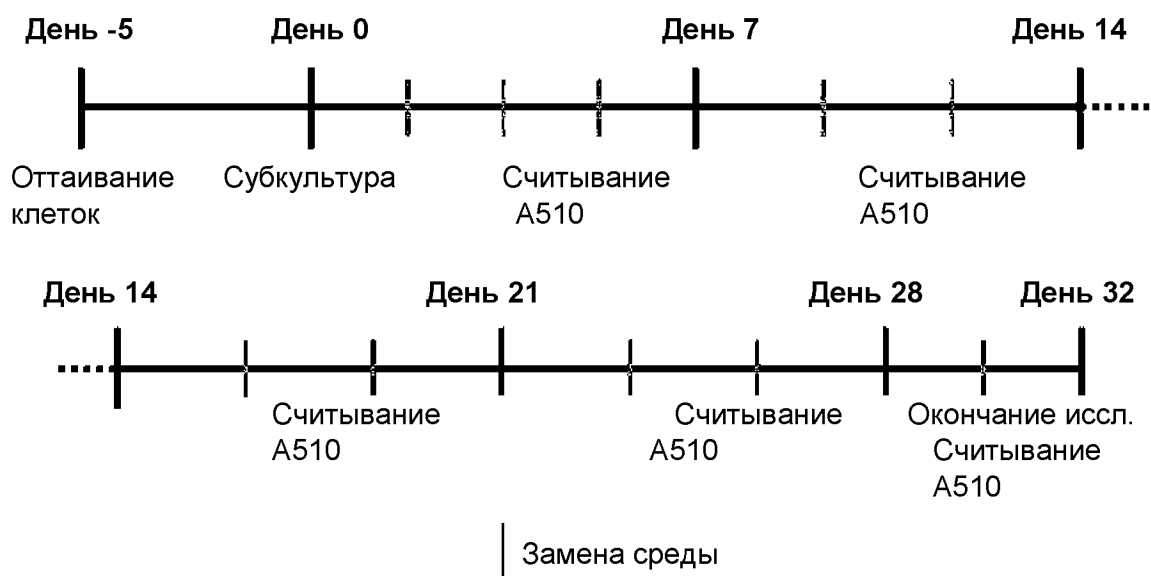
R₂, R₃, R₄, R₅, R₂^I, R₃^I, R₄^I, R₅^I, R₂^{II}, R₃^{II}, R₄^{II}, R₅^{II}, R₂^{III}, R₃^{III}, R₄^{III}, R₅^{III}, R₂^{IV}, R₃^{IV}, R₄^{IV},

R_5^{IV} , R_2^V , R_3^V , R_4^V , R_5^V независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, неразветвленного или разветвленного алкила, содержащего от 1 до 3 атомов углерода, фтора, хлора, брома, метокси, этокси, пропокси, трифторметила и дифторметокси,

5

в качестве терапевтически активного вещества и фармацевтически приемлемого носителя и/или адъюванта для применения для лечения и/или предотвращения заболевания, затрагивающего пигментный эпителий сетчатки.

- 10 17. Фармацевтическая композиция по п. 16, отличающаяся тем, что фармацевтический препарат подходит для внутриглазной инъекции или для местного офтальмологического применения.
18. Фармацевтическая композиция по п. 16, содержащая фармацевтически приемлемую соль соединения формулы (I).
- 15 19. Фармацевтическая композиция по п. 16, дополнительно содержащая одно или более дополнительных терапевтических средств.
20. Фармацевтическая композиция по п. 16, отличающаяся тем, что указанная фармацевтическая композиция обеспечивает контролируемое высвобождение.



Фиг. 1. Схематическое представление ПЭС-скрининга соединений.