

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202391414 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.07.17

(51) Int. Cl. C07D 495/14 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)
A61K 31/495 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2021.11.12

(54) ЦИКЛОПЕНТАТИОФЕНКАРБОКСАМИДНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ В КАЧЕСТВЕ
АНТАГОНИСТОВ РЕЦЕПТОРА ФАКТОРА АКТИВАЦИИ ТРОМБОЦИТОВ

(31) 20207719.4

(72) Изобретатель:

(32) 2020.11.16

Экхардт Маттиас, Вильвахер
Марина Кристина, Престле Йюрген,
Контеш Ференц, Томас Лео,
Таутерман Кристофер Зигфрид,
Виденмайер Дитер (DE)

(33) EP

(86) PCT/EP2021/081459

(87) WO 2022/101377 2022.05.19

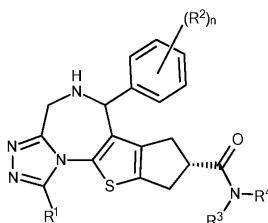
(71) Заявитель:

БЁРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ
ИНТЕРНАЦИОНАЛЬ ГМБХ (DE)

(74) Представитель:

Веселицкий М.Б., Кузенкова Н.В.,
Каксис Р.А., Белоусов Ю.В., Куликов
А.В., Кузнецова Е.В., Соколов Р.А.,
Кузнецова Т.В. (RU)

(57) Циклопентатиофенкарбоксамиды формулы (I.0)



где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 и n являются такими, как определено в описании и формуле изобретения, и их фармацевтически приемлемые соли можно применять в способах лечения заболеваний, на которые можно влиять путем антагонизирования активности, опосредованной рецептором фактора активации тромбоцитов.

A1

202391414

202391414

A1

ЦИКЛОПЕНТАТИОФЕНКАРБОКСАМИДНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ В
КАЧЕСТВЕ АНТАГОНИСТОВ РЕЦЕПТОРА ФАКТОРА АКТИВАЦИИ
5 ТРОМБОЦИТОВ

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к новым циклопентатиофенкарбоксамидным производным и их фармацевтически приемлемым солям, которые являются антагонистами рецептора фактора активации тромбоцитов. Кроме того, изобретение относится к фармацевтическим композициям и комбинациям, содержащим указанные соединения, и к их применению в способах лечения заболеваний, на которые можно влиять путем антагонизирования рецептора фактора активации тромбоцитов. В частности, фармацевтические композиции изобретения являются подходящими для профилактики и/или терапии глазных болезней, аллергий и состояний и заболеваний, связанных с воспалением, в частности сухой и влажной возрастной дегенерации желтого пятна, географической атрофии, уртикарии и НАСГ.

20 **Предпосылки создания изобретения**

Фактор активации тромбоцитов (PAF) представляет собой эфирфосфолипид, наиболее мощный известный липидный медиатор. PAF синтезируется конститутивно или при специфических стимулах множеством клеток, таких как тромбоциты, макрофаги, моноциты, нейтрофилы, базофилы, эозинофилы, тучные клетки и эндотелиальные клетки. PAF, PAF-подобные липиды (PAFLL) и некоторые окисленные фосфолипиды являются структурно определяемыми лигандами PAF рецептора (PAFR), рецептора сопряженного с G-белком. PAFR обладает ограниченной экспрессией на специфических клетках-мишенях иммунной, гемостатической и воспалительной систем. Сигнальные функции PAF связаны главным образом с острым и хроническим воспалением практически во всех органах.

Полагают, что PAF играет роль в ряде воспалительных заболеваний и может приводить к многочисленным проявлениям при глазных болезнях, сердечно-сосудистых заболеваниях, злокачественных новообразованиях,

неврологических и нейродегенеративных нарушениях, нарушениях функции почек, заболеваниях печени и аллергиях. Таким образом, считают, что супрессия активации PAFR, например, посредством антагонистов PAFR и/или обратных агонистов, будет полезной для лечения широкого спектра нарушений, на
5 которые можно влиять путем антагонизирования и/или обратного агонизирования PAFR, например, как упомянуто выше и ниже; в частности, PAFR антагонисты и/или обратные агонисты должны быть полезными для предотвращения или лечения глазных болезней, например, сухой или влажной возрастной дегенерации желтого пятна и географической атрофии, или аллергий
10 и связанных с воспалением нарушений, например, уртикарии и неалкогольного стеатогепатита (НАСГ).

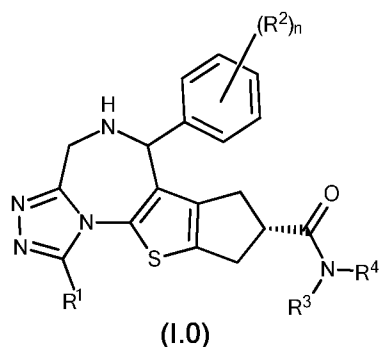
PAFR антагонисты и/или обратные агонисты, подходящие для терапевтического применения, должны сильно и с высокой селективностью связываться с PAFR. Они должны хорошо всасываться из желудочно-кишечного
15 тракта, быть достаточно метаболически стабильными и обладать благоприятными фармакокинетическими свойствами. Они должны быть нетоксичными и демонстрировать отсутствие или незначительное количество побочных эффектов.

Низкомолекулярные антагонисты PAFR известны из уровня техники, как,
20 например, соединения, описанные в EP0194416A1 и EP0254245A1, авторами Weber и др. (Med. Res. Rev. 1989, 9, 181-218) и Summers и др. (Curr. Pharm. Des. 1995, 1, 161-190). Сообщалось, что соединения класса тиенотриазолодiazепина, раскрытые в данном документе, подвергаются гидролитическому расщеплению в кислом растворе (например, Gallo и др. (J. Heterocyclic Chem. 1988, 25, 867-869),
25 Legouin и др. (J. Heterocyclic Chem. 2000, 37, 127-129)). Было также установлено, что некоторые из этих соединений действуют в качестве обратных агонистов PAFR (Dupré и др. (J. Pharm. Exp. Ther. 2001, 299, 1, 358-365), Cellai и др. (Exp. Hematol. 2009, 37, 1176-1185)).

Другие способы, пригодные для синтеза и разделения указанных и
30 родственных соединений, раскрыты в DE4132763A1, EP0388789A1, EP0450504A1, US7015213B1, WO2008/063667A1, Tahara и др. (Arzneimittelforschung 1978, 28, 1153-1158), Sung и др. (Archiv der Pharmazie 1996, 329, 291-300), Fier и др. (Org. Lett. 2017, 19, 1454-1457), и Brenna и др. (Green Chem. 2017, 19, 5122-5130).

Краткое изложение сущности изобретения

В первом аспекте, настоящее изобретение относится к соединению формулы (I.0)



5 где

R¹ выбирают из группы R¹-G1, состоящей из C₁₋₄-алкила, необязательно замещенного 1 - 3 атомами F, и C₃₋₄-циклоалкила;

R² выбирают из группы R²-G1, состоящей из F, Cl, Br, I, C₁₋₄-алкила, необязательно замещенного 1 - 3 атомами F или необязательно замещенного 1
10 -CN, 1 OH или 1 -O-C₁₋₄-алкилом, кроме того, состоящей из C₃₋₄-циклоалкила, -CN, -CONH₂, -CONH(C₁₋₄-алкила), -CON(C₁₋₄-алкила)₂, -COOH, -COO-C₁₋₄-алкила, OH, -O-C₁₋₄-алкила, необязательно замещенного 1 - 3 атомами F, и состоящей из -S(O)_r-C₁₋₄-алкила, где r = 0, 1 или 2;

n выбирают из группы n-G1, состоящей из 0, 1, 2 и 3;

15 R³ выбирают из группы R³-G1, состоящей из H и C₁₋₄-алкила, необязательно замещенного 1 - 5 атомами F; и

R⁴ выбирают из группы R⁴-G1a, состоящей из C₁₋₆-алкила,

необязательно замещенного 1 - 3 атомами F, и

необязательно замещенного 1 - 2 заместителями, независимо выбранными
20 из -CN, -CONH₂, -CONH(C₁₋₄-алкила), -CON(C₁₋₄-алкила)₂, -COOH, -COO-C₁₋₄-алкила, C₁₋₃-алкил-CO-NH-, C₁₋₃-алкил-S(=O)₂-NH-, OH и -O-C₁₋₃-алкила, необязательно замещенного 1 - 3 атомами F;

или

R⁴ выбирают из группы R⁴-G1b, состоящей из -C₀₋₃-алкилен-C₃₋₁₀-
25 циклоалкила и -C₀₋₃-алкилен-C₃₋₁₀-гетероциклила,

где указанный алкилен необязательно замещен 1 - 2 заместителями, выбранными из F и CH₃,

где 2 атома Н 1 группы $>CH_2$ указанного алкилена необязательно заменены на этиленовый $(-CH_2-CH_2-)$ мостик с образованием циклопропиленового фрагмента $>C(-CH_2-CH_2-)$,

где указанные циклоалкил и гетероциклил представляют собой
5 насыщенные моно- или бициклические кольцевые системы,

где указанный гетероциклил содержит от 1 до 2 кольцевых членов, независимо выбранных из N, NH, $>N(C_{1-4}\text{-алкила})$, $>NCO(C_{1-4}\text{-алкила})$, $>NS(=O)_2(C_{1-4}\text{-алкила})$ и O, и необязательно 1 кольцевой член, выбранный из $>C=O$ и $>S(=O)_r$, где $r = 0, 1$ или 2 ,

10 при условии, что указанный гетероциклил не содержит между кольцевыми членами каких-либо связей гетероатом-гетероатом, других, чем N-N, N-O и $N-S(=O)_{r=1,2}$, и

где указанные циклоалкил и гетероциклил необязательно замещены 1 - 2 атомами F и необязательно замещены 1 - 2 заместителями, независимо
15 выбранными из Cl, -CN, $-CONH_2$, $-CONH(C_{1-4}\text{-алкила})$, $-CON(C_{1-4}\text{-алкила})_2$, $-COOH$, $-COO-C_{1-4}\text{-алкила}$, OH, $-O-C_{1-3}\text{-алкила}$, необязательно замещенного 1 - 3 атомами F, и из $C_{1-4}\text{-алкила}$, необязательно замещенного 1 - 3 атомами F или 1 заместителем, выбранным из -CN, OH, $-O-C_{1-4}\text{-алкила}$;

или

20 R^4 выбирают из группы $R^4\text{-Glc}$, состоящей из $-C_{0-3}\text{-алкиленфенила}$ и $-C_{0-3}\text{-алкиленгетероарила}$,

где указанный алкилен необязательно замещен 1 - 2 заместителями, выбранными из F и CH_3 ,

где 2 атома Н 1 группы $>CH_2$ указанного алкилена необязательно заменены
25 на этиленовый $(-CH_2-CH_2-)$ мостик с образованием циклопропиленового фрагмента $>C(-CH_2-CH_2-)$,

где указанный гетероарил представляет собой 5-членный моноцикл, содержащий 1 кольцевой член, выбранный из N, NH, O и S, и необязательно дополнительно содержащий от 1 до 2 кольцевых членов N, или 6-членный
30 моноцикл, содержащий от 1 до 2 кольцевых членов N, и

где указанные фенил и гетероарил необязательно замещены 1 - 3 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, Br, $C_{3-4}\text{-циклоалкила}$, -CN, $-CONH_2$, $-CONH(C_{1-4}\text{-алкила})$, $-CON(C_{1-4}\text{-алкила})_2$, $-COOH$, $-COO-C_{1-4}\text{-алкила}$, $-NHCO-C_{1-4}\text{-алкила}$, $-NHS(=O)_2-C_{1-4}\text{-алкила}$, $-S(=O)_r-C_{1-4}\text{-алкила}$, где $r = 0, 1$ или

2, из -O-C₁₋₄-алкила, необязательно замещенного 1 - 3 атомами F, и из C₁₋₄-алкила, необязательно замещенного 1 - 3 атомами F или 1 заместителем, выбранным из

-CN, OH и -O-C₁₋₄-алкила;

5 или

R³ и R⁴ выбирают из группы R^{3/4}-G1a, в которой R³ и R⁴, вместе с амидным атомом N, к которому они присоединены, образуют насыщенный 3-8-членный моноциклический гетероцикл,

10 необязательно дополнительно содержащий от 1 до 2 кольцевых членов, независимо выбранных из >NH, >N(C₁₋₄-алкила), >N(CO-C₁₋₃-алкила), >N(S(=O)₂-C₁₋₃-алкила) и O, и

необязательно содержащий 1 кольцевой член, выбранный из >C=O и >S(=O)_г, где г = 0, 1 или 2,

15 при условии, что указанный гетероцикл не содержит между кольцевыми членами каких-либо связей гетероатом-гетероатом, других, чем N-N, N-O и N-S(=O)_{г=1,2},

где указанный гетероцикл необязательно замещен 1 - 4 атомами F,

необязательно замещен 1 - 4 C₁₋₃-алкильными группами, необязательно замещенными 1 - 3 атомами F, и

20 необязательно замещен 1 - 2 заместителями, выбранными из Cl, -CN, -CONH₂, -CONH(C₁₋₄-алкила), -CON(C₁₋₄-алкила)₂, -COOH, -COO-C₁₋₄-алкила, HO-C₁₋₃-алкилена-, C₁₋₃-алкил-O-C₁₋₃-алкилена-, C₁₋₃-алкил-CO-NH-, C₁₋₃-алкил-S(=O)₂-NH-, OH и C₁₋₃-алкил-O-, необязательно замещенного 1 - 3 атомами F;

или

25 R³ и R⁴ выбирают из группы R^{3/4}-G1b, в которой R³ и R⁴, вместе с амидным атомом N, к которому они присоединены, образуют насыщенный 5-12-членный бициклический гетероцикл,

30 необязательно дополнительно содержащий от 1 до 3 кольцевых членов, независимо выбранных из >N-, >NH, >N(C₁₋₄-алкила), >N(CO-C₁₋₃-алкила), >N(S(=O)₂-C₁₋₃-алкила) и O, и

необязательно содержащий 1 кольцевой член, выбранный из >C=O и >S(=O)_г, где г = 0, 1 или 2,

при условии, что указанный гетероцикл не содержит между кольцевыми членами каких-либо связей гетероатом-гетероатом, других, чем N-N, N-O и N-S(=O)_{r=1,2},

где указанный гетероцикл необязательно замещен 1 - 6 атомами F,

5 необязательно замещен 1 - 4 C₁₋₃-алкильными группами, необязательно замещенными 1 - 3 атомами F, и

необязательно замещен 1 - 2 заместителями, выбранными из Cl, -CN, -CONH₂, -CONH(C₁₋₄-алкила), -CON(C₁₋₄-алкила)₂, -COOH, -COO-C₁₋₄-алкила, HO-C₁₋₃-алкилена-, C₁₋₃-алкил-O-C₁₋₃-алкилена-, C₁₋₃-алкил-CO-NH-, C₁₋₃-алкил-S(=O)₂-NH-, OH и C₁₋₃-алкил-O-;

или

R³ и R⁴ выбирают из группы R^{3/4}-G1c, в которой R³ и R⁴, вместе с амидным атомом N, к которому они присоединены, образуют 7-12-членную конденсированную бициклическую кольцевую систему,

15 где указанная бициклическая кольцевая система представляет собой гетероцикл или гетероарил, состоящий из

одного неароматического кольца, содержащего указанный амидный атом N и необязательно дополнительно содержащего от 1 до 2 кольцевых членов, независимо выбранных из =N-, >N-, >NH, >N(C₁₋₄-алкила), >N(CO-C₁₋₃-алкила), >N(S(=O)₂-C₁₋₃-алкила) и O, и

20 необязательно содержащего 1 кольцевой член, выбранный из >C=O и >S(=O)_r, где r = 0, 1 или 2, при условии, что между членами указанного неароматического кольца отсутствуют какие-либо связи гетероатом-гетероатом, другие, чем N-N, N-O и N-S(=O)_{r=1,2},

25 и

одного ароматического кольца, выбранного из 5-членных моноциклов, содержащих 1 кольцевой член, выбранный из NH, N, O и S, и необязательно дополнительно содержащих от 1 до 2 кольцевых членов N, и 6-членных моноциклов, содержащих 0, 1 или 2 кольцевых члена N,

30 где указанная бициклическая кольцевая система необязательно замещена 1 - 4 атомами F,

необязательно замещена 1 - 4 C₁₋₃-алкильными группами, необязательно замещенными 1 - 3 атомами F, и

необязательно замещена 1 - 2 заместителями, выбранными из Cl, -CN, -CONH₂, -CONH(C₁₋₄-алкила), -CON(C₁₋₄-алкила)₂, -COOH, -COO-C₁₋₄-алкила, HO-C₁₋₃-алкилена-, C₁₋₃-алкил-O-C₁₋₃-алкилена-, C₁₋₃-алкил-CO-NH-, C₁₋₃-алкил-S(=O)₂-NH-, OH и C₁₋₃-алкил-O-, необязательно замещенного 1 - 3 атомами F;

5 где в любом определении, упомянутом выше, и если не указано иное, любая алкильная или алкиленовая группа может быть линейной или разветвленной,

его изомерам, стереоизомерам, таутомерам, метаболитам, пролекарствам, сольватам, гидратам, сокристаллам и солям, в частности, его фармацевтически приемлемым солям, или их комбинациям.

Во втором аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей одно или несколько соединений формулы (I.0), как определено выше или ниже, или их фармацевтически приемлемых солей, необязательно вместе с одним или несколькими инертными носителями и/или разбавителями.

В третьем аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей одно или несколько соединений формулы (I.0), как определено выше или ниже, или их фармацевтически приемлемых солей, и одно или несколько дополнительных терапевтических средств, необязательно вместе с одним или несколькими инертными носителями и/или разбавителями.

В четвертом аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (I.0), как определено выше или ниже, или его фармацевтически приемлемой соли для применения в качестве лекарственного средства.

В пятом аспекте, настоящее изобретение относится к способу лечения заболеваний или состояний, на которые можно влиять путем антагонизирования рецептора фактора активации тромбоцитов у нуждающегося в этом пациента, который включает введение пациенту одного или нескольких соединений формулы (I.0), как определено выше или ниже, или их фармацевтически приемлемых солей.

30 Кроме того, настоящее изобретение относится к применению одного или нескольких соединений формулы (I.0), как определено выше или ниже, или их фармацевтически приемлемых солей, для изготовления лекарственного средства для лечения заболеваний или состояний, на которые можно влиять путем антагонизирования рецептора фактора активации тромбоцитов.

Более того, настоящее изобретение относится к соединению формулы (I.0), как определено выше или ниже, или его фармацевтически приемлемой соли для применения в способе лечения заболеваний или состояний, на которые можно влиять путем антагонизирования рецептора фактора активации тромбоцитов, у
5 нуждающегося в этом пациента.

Дополнительные аспекты настоящего изобретения станут очевидными специалисту в данной области техники непосредственно из предшествующего и последующего описания и примеров.

Общие термины и определения

10 Терминам, конкретно не определенным в настоящей заявке, следует придавать значения, которые будут приданы им специалистом в данной области в свете раскрытия и контекста. Однако, если не указано иное, используемые в описании нижеследующие термины имеют указанное значение, и соблюдаются следующие условности.

15 Термины "соединение(-я) в соответствии с данным изобретением", "соединение(-я) формулы (I.0)", "соединение(-я) изобретения" и т.п. означают соединения формулы (I.0) в соответствии с настоящим изобретением, включая их таутомеры, стереоизомеры и их смеси, и их соли, в частности, их фармацевтически приемлемые соли, и сольваты, гидраты и сокристаллы таких
20 соединений, включая сольваты, гидраты и сокристаллы таких таутомеров, стереоизомеров и их солей.

Также, если не указано конкретно, по всему описанию и прилагаемой формуле изобретения, приведенная химическая формула или название должны охватывать таутомеры и все стерео-, оптические и геометрические изомеры
25 (например, энантиомеры, диастереомеры, E/Z изомеры и т.д.), и их рацематы, а также смеси при различных соотношениях отдельных энантиомеров, смеси диастереомеров или смеси любых вышеупомянутых форм, где существуют такие изомеры и энантиомеры, а также их соли, включая фармацевтически приемлемые соли, и их сольваты, такие как, например, гидраты, включая
30 сольваты свободных соединений или сольваты солей соединений.

Выражение "фармацевтически приемлемый" используется в данной заявке для обозначения тех соединений, веществ, композиций и/или лекарственных форм, которые, в рамках здравого медицинского суждения, являются подходящими для применения в контакте с тканями человека и животных без

чрезмерной токсичности, раздражения, аллергического ответа или другой проблемы или осложнения, и соразмерно разумному соотношению польза/риск.

В контексте настоящей заявки, выражение "фармацевтически приемлемые соли" относится к производным раскрытых соединений, где исходное
5 соединение модифицировано путем получения его солей с кислотой или основанием. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают, но не ограничиваются перечисленным, соли минеральных или органических кислот с основными остатками, такими как амины; соли щелочных металлов или органические соли с кислотными остатками, такими как карбоновые кислоты; и
10 т.п.

Например, такие соли включают соли бензолсульфоновой кислоты, бензойной кислоты, лимонной кислоты, этансульфоновой кислоты, фумаровой кислоты, гентизиновой кислоты, бромистоводородной кислоты, хлористоводородной кислоты, малеиновой кислоты, яблочной кислоты,
15 малоновой кислоты, миндальной кислоты, метансульфоновой кислоты, 4-метилбензолсульфоновой кислоты, фосфорной кислоты, салициловой кислоты, янтарной кислоты, серной кислоты и винной кислоты.

Фармацевтически приемлемые соли настоящего изобретения можно синтезировать из исходного соединения, которое содержит основной или
20 кислотный фрагмент, обычными химическими методами. В общем, такие соли можно получить по реакции свободных кислотных или свободных основных форм таких соединений с достаточным количеством подходящего основания или кислоты в воде или в органическом разбавителе, таком как эфир, EtOAc, EtOH, изопропанол или MeCN, или их смесь.

25 Соли других кислот, чем те, что упомянуты выше, которые, например, полезны для очистки или выделения соединения настоящего изобретения (например, трифторацетаты), также составляют часть изобретения.

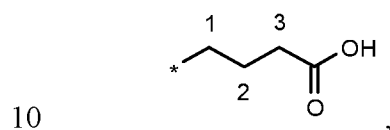
В случае, когда соединение настоящего изобретения представлено в виде химического названия и формулы, в случае любого расхождения формула имеет
30 преимущественную силу.

В группах, радикалах или фрагментах, определенных ниже, число атомов углерода часто указывают перед группой, например, C₁₋₆-алкил означает алкильную группу или радикал, содержащую(-ий) от 1 до 6 атомов углерода.

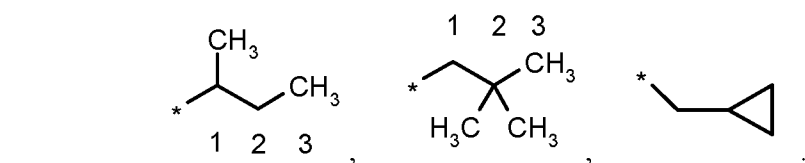
Звездочка может быть использована в подформулах для обозначения связи, которая присоединена к ядру молекулы согласно определению. Например, в случае наличия более чем одной точки присоединения, т.е. более одной звездочки, в подформуле, звездочки могут быть конкретизированы обозначением в скобках присоединенной части ядра молекулы.

Нумерация атомов заместителя начинается с атома, который расположен наиболее близко к ядру или к группе, к которому(-ой) присоединен заместитель.

Например, термин "3-карбоксыпропильная группа" представляет собой следующий заместитель:



где карбоксигруппа присоединена к третьему атому углерода пропильной группы. Термины "1-метилпропил-", "2,2-диметилпропил-" или "циклопропилметил-" представляют следующие группы:



Термин "замещенный" в контексте настоящей заявки означает, что любой один или каждый из нескольких атомов водорода на обозначенном атоме, радикале или фрагменте заменен на заместитель, выбранный из указанной группы, при условии, что нормальная валентность атома не превышает, и что замещение приводит к приемлемо стабильному соединению.

20 В определении группы, термин "где каждая X, Y и Z группа необязательно замещена посредством" и т.п. означает, что каждая группа X, каждая группа Y и каждая группа Z, либо каждая в качестве отдельной группы, либо каждая в качестве части составной группы, может быть замещена согласно определению. Например, определение "R^{ex}" означает H, C₁₋₃-алкил, C₃₋₆-циклоалкил, C₁₋₃-алкил-
25 C₃₋₆-циклоалкилен- или C₁₋₃-алкил-O-, где каждая алкильная группа необязательно замещена одним или несколькими L^{ex} или т.п. означает, что в каждой из упомянутых выше групп, которые включают термин алкил, т.е. в каждой из групп C₁₋₃-алкил, C₁₋₃-алкил-C₃₋₆-циклоалкилен- и C₁₋₃-алкил-O-, алкильный фрагмент может быть замещен посредством L^{ex} согласно
30 определению.

Термин "C_{1-n}-алкил", где n означает целое число больше чем 1, либо сам по себе, либо в комбинации с другим радикалом, означает ациклический, насыщенный, линейный или разветвленный углеводородный радикал, содержащий от 1 до n атомов углерода. Например, термин C₁₋₅-алкил включает

5 H₃C-, H₃C-CH₂-, H₃C-CH₂-CH₂-, H₃C-CH(CH₃)-, H₃C-CH₂-CH₂-CH₂-, H₃C-CH₂-CH(CH₃)-, H₃C-CH(CH₃)-CH₂-, H₃C-C(CH₃)₂-, H₃C-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, H₃C-CH₂-CH₂-CH(CH₃)-, H₃C-CH₂-CH(CH₃)-CH₂-, H₃C-CH(CH₃)-CH₂-CH₂-, H₃C-CH₂-C(CH₃)₂-, H₃C-C(CH₃)₂-CH₂-, H₃C-CH(CH₃)-CH(CH₃)- и H₃C-CH₂-CH(CH₂CH₃)-

Термин "C_{1-n}-алкилен", где n означает целое число больше чем 1, либо сам по себе, либо в комбинации с другим радикалом, означает ациклический, линейный или разветвленный двухвалентный алкильный радикал, содержащий от 1 до n атомов углерода. Например, термин C₁₋₄-алкилен включает -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH(CH₃)-, -CH₂-CH₂-CH₂-, -C(CH₃)₂-, -CH(CH₂CH₃)-, -CH(CH₃)-CH₂-, -CH₂-CH(CH₃)-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH(CH₃)-, -CH(CH₃)-CH₂-CH₂-,

15 -CH₂-CH(CH₃)-CH₂-, -CH₂-C(CH₃)₂-, -C(CH₃)₂-CH₂-, -CH(CH₃)-CH(CH₃)-, -CH₂-CH(CH₂CH₃)-, -CH(CH₂CH₃)-CH₂-, -CH(CH₂CH₂CH₃)-, -CH(CH(CH₃))₂- и -C(CH₃)(CH₂CH₃)-

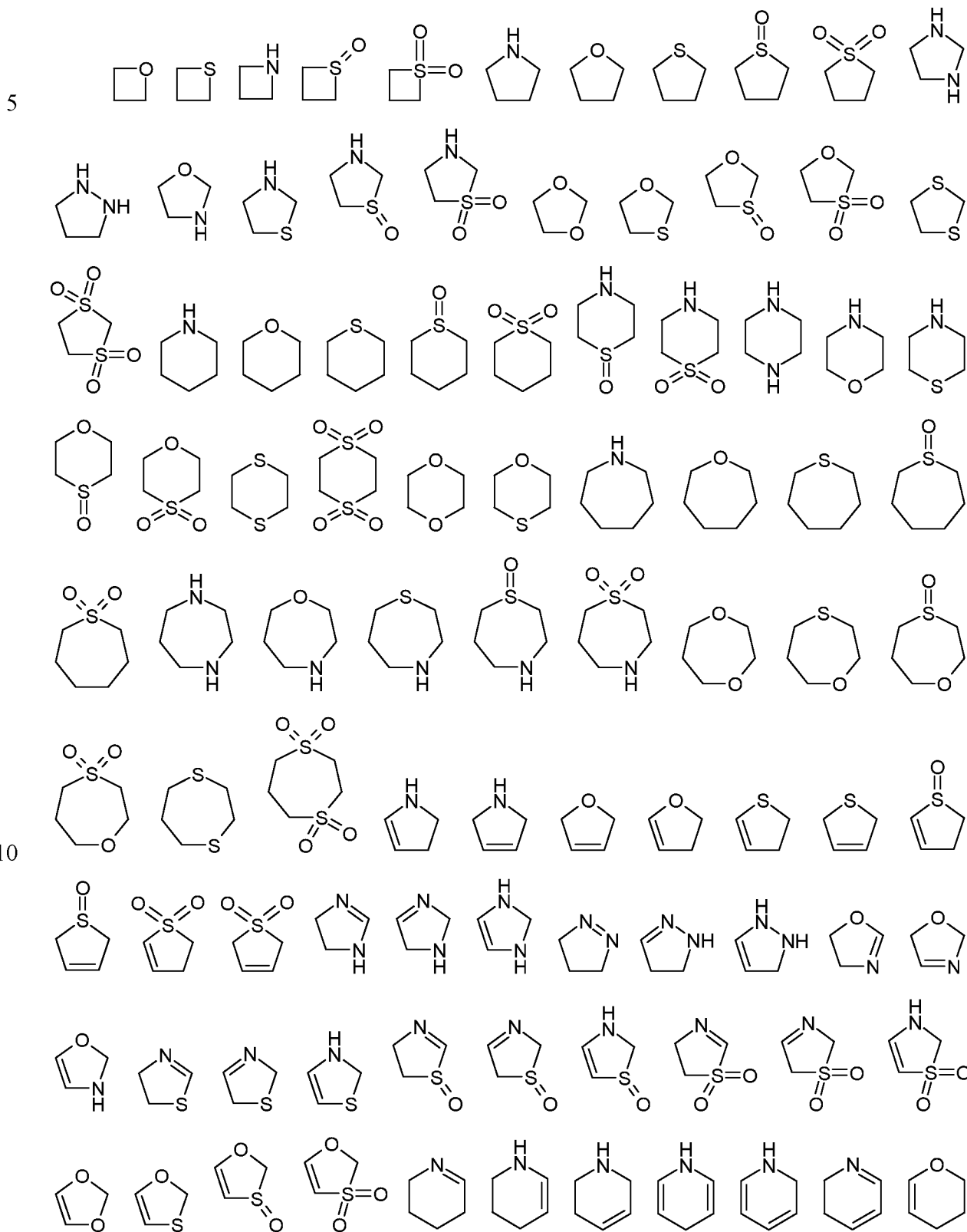
Термин "C_{3-n}-циклоалкил", где n означает целое число больше чем 3, либо сам по себе, либо в комбинации с другим радикалом, означает циклический, насыщенный, неразветвленный углеводородный радикал, содержащий от 3 до n атомов углерода. Циклическая группа может быть моно-, би-, три- или спироциклической, наиболее предпочтительно моноциклической. Примеры таких циклоалкильных групп включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, циклононил, циклододецил,

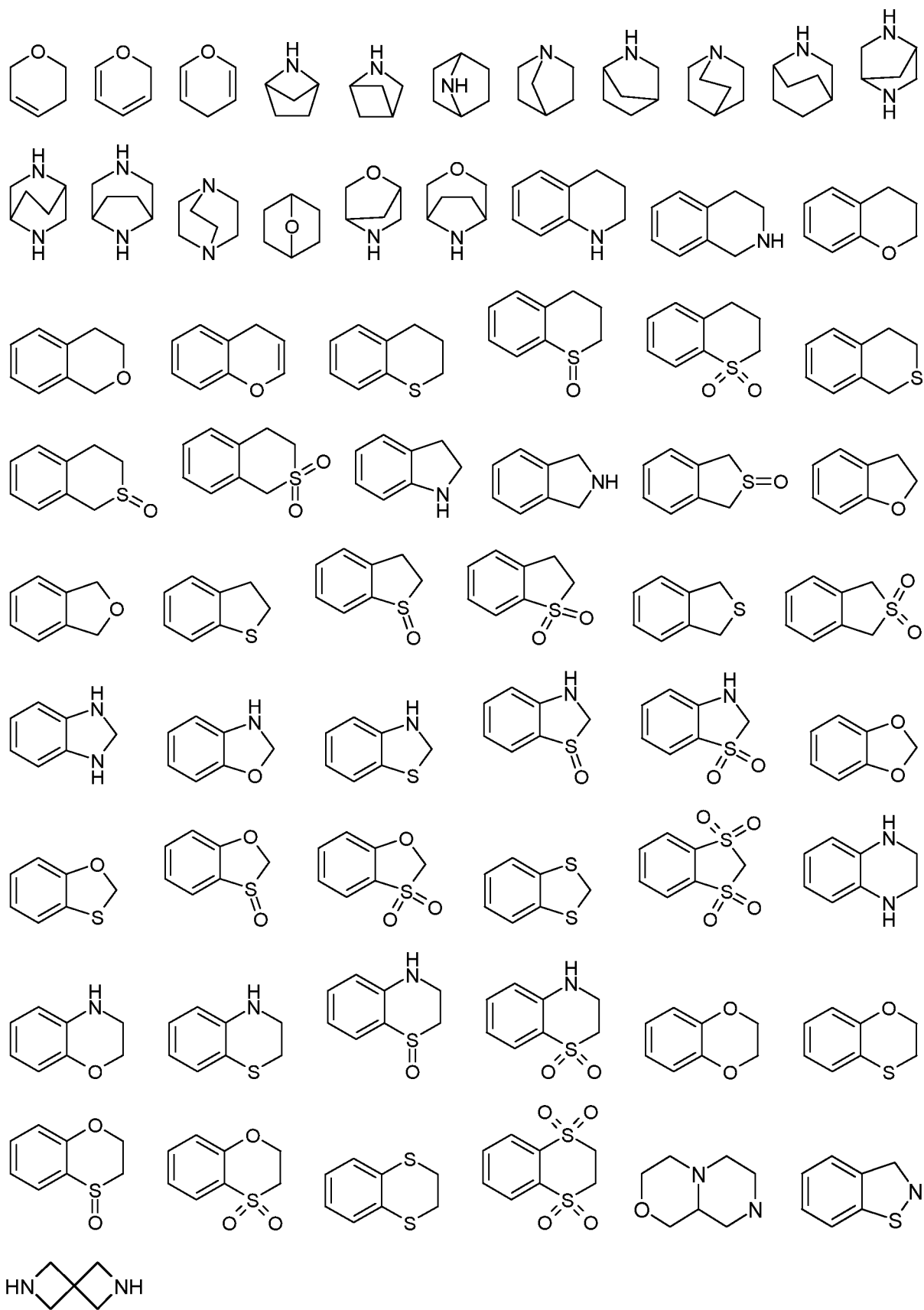
25 бицикло[3.2.1.]октил, спиро[4.5]децил, норпинил, норборнил, норкарил, адамантил и т.д.

Термин "гетероциклил" означает насыщенную или ненасыщенную моно- или полициклическую кольцевую систему, которая необязательно содержит ароматические кольца, которая содержит один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O или S(O)_r, где r = 0, 1 или 2, и которая состоит из 3 - 14

30 кольцевых атомов, где ни один из гетероатомов не является частью ароматического кольца. Полагают, что термин "гетероциклил" включает все возможные изомерные формы.

Таким образом, термин "гетероцикл" включает следующие иллюстративные структуры; они не изображены в виде радикалов, поскольку каждая форма при необходимости присоединена через ковалентную связь к любому атому, при условии, что соответствующие валентности сохраняются:

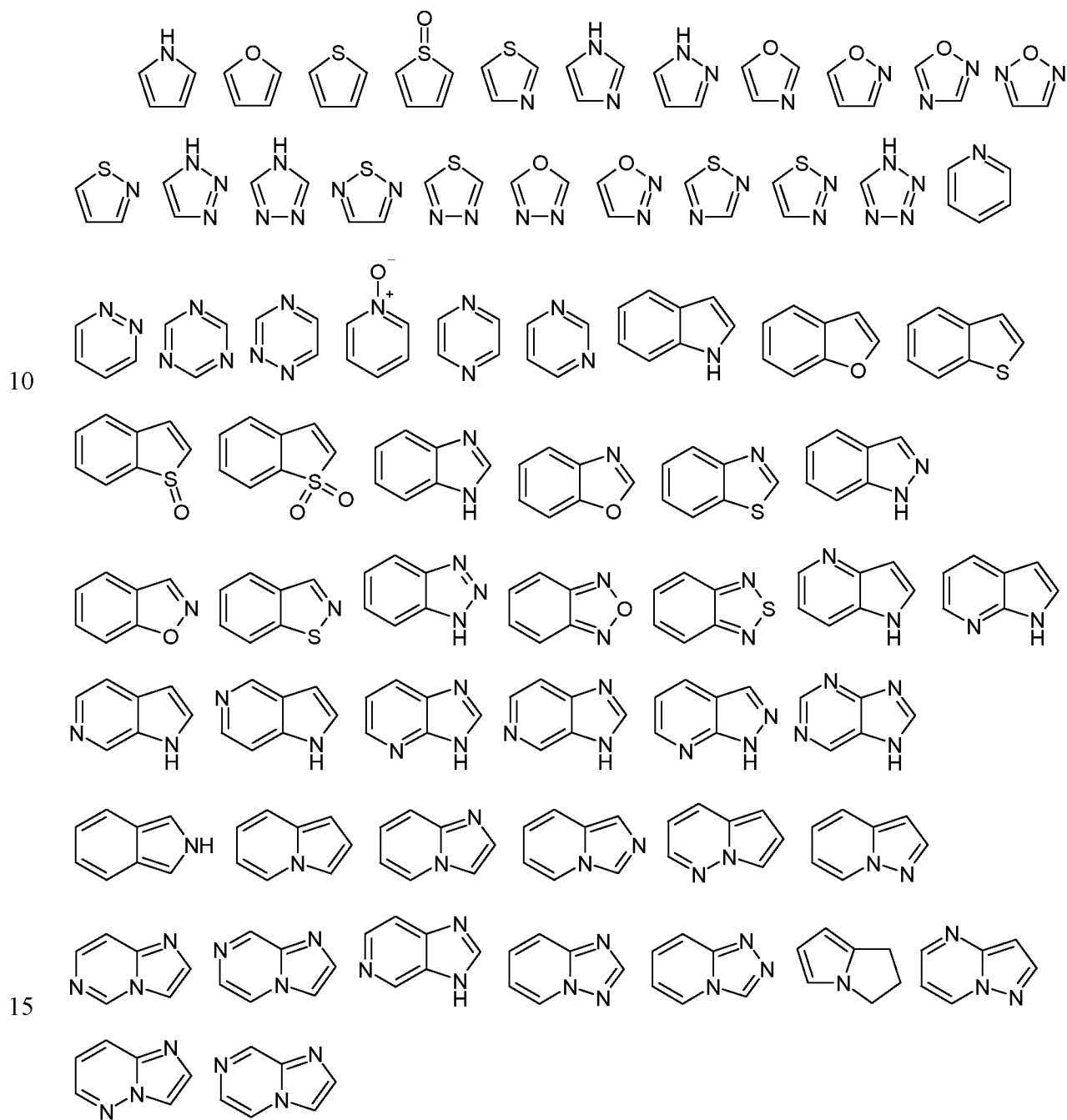




Термин "гетероарил" означает моно- или полициклическую ароматическую кольцевую систему, содержащую один или несколько гетероатомов, выбранных

из N, O или S(O)_r, где r = 0, 1 или 2, состоящую из 5 - 14 кольцевых атомов, где по меньшей мере один гетероатом является частью ароматического кольца. Полагают, что термин "гетероарил" включает все возможные изомерные формы.

5 Таким образом, термин "гетероарил" включает следующие иллюстративные структуры; они не изображены в виде радикалов, поскольку каждая форма при необходимости присоединена через ковалентную связь к любому атому, при условии, что соответствующие валентности сохраняются:



Термин "бициклическая кольцевая система" означает группу, состоящую из 2 объединенных циклических подструктур, включая спироциклические, конденсированные и мостиковые кольцевые системы.

Многие из приведенных выше терминов можно применять несколько раз в 5 определении формулы или группы, и в каждом случае такие термины независимо друг от друга имеют одно из приведенных выше значений.

Термины "лечение" и "лечить" в контексте настоящей заявки охватывает как терапевтическое, т.е. излечивающее и/или паллиативное, так и превентивное, т.е. профилактическое, лечение.

10 Терапевтическое лечение относится к лечению пациентов, у которых уже развилось одно или нескольких указанных состояний в манифестной, острой или хронической форме. Терапевтическое лечение может представлять собой симптоматическое лечение для облегчения симптомов конкретного показания или этиотропное лечение для того, чтобы обеспечить регресс или частичный 15 регресс состояний показания или остановить или замедлить прогрессирование заболевания.

Превентивное лечение ("предотвращение") относится к лечению пациентов с риском развития одного или нескольких указанных состояний до клинического начала заболевания с целью снижения указанного риска.

20 Термины "лечение" и "лечить" включают введение одного или нескольких активных соединений с целью предотвращения или задержки появления симптомов или осложнений, а также для предотвращения или задержки развития заболевания, состояния или нарушения, и/или с целью устранения или контроля заболевания, состояния или нарушения, а также для облегчения симптомов или 25 осложнений, связанных с заболеванием, состоянием или нарушением.

Когда настоящее изобретение относится к пациентам, требующим лечения, оно относится прежде всего к лечению млекопитающих, в частности, человека.

Термин "терапевтически эффективное количество" означает количество соединения настоящего изобретения, которое (i) лечит или предотвращает 30 конкретное заболевание или состояние, (ii) смягчает, ослабляет или устраняет один или несколько симптомов конкретного заболевания или состояния, или (iii) предотвращает или задерживает появление одного или нескольких симптомов конкретного заболевания или состояния, описанного в данной заявке.

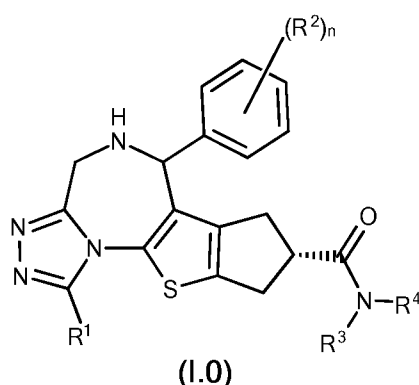
Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение раскрывает новые циклопентатиофенкарбоксамидные производные, которые являются эффективными антагонистами рецептора фактора активации тромбоцитов (PAFR) и обладают подходящими фармакологическими и фармакокинетическими свойствами для их применения в качестве лекарственных средств для предотвращения или лечения заболеваний и/или состояний, на которые может влиять антагонизм PAFR, включая, но не ограничиваясь перечисленным, глазные болезни и состояния и заболевания, связанные с воспалением, в частности, географическую атрофию, влажную возрастную дегенерацию желтого пятна, и аллергии.

Соединения настоящего изобретения могут обеспечивать несколько преимуществ, таких как повышенная действенность, высокая метаболическая и/или химическая стабильность, высокая селективность, безопасность и переносимость, повышенная растворимость, повышенная проницаемость, желательное связывание с белками плазмы, повышенная биодоступность, улучшенные фармакокинетические профили и возможность образования стабильных солей.

Соединения изобретения

В первом аспекте настоящего изобретения, обнаружено, что соединения формулы (I.0)



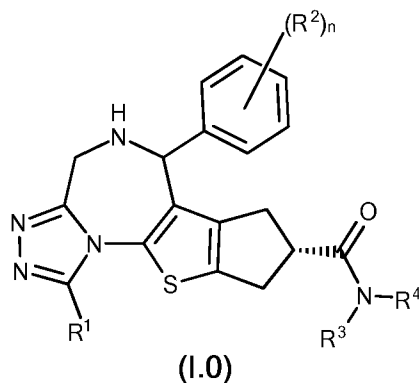
где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 и n принимают значения, как определено выше или ниже, являются мощными антагонистами PAFR и могут проявлять выгодные свойства в отношении селективности, безопасности и переносимости, метаболической и/или химической стабильности, фармакокинетических и физико-химических

свойств, растворимости, проницаемости, связывания с белками плазмы, биодоступности и возможность образования стабильных солей. В частности, они обеспечивают высокую *in vitro* действенность в качестве PAFR антагонистов и демонстрируют хорошую *in vivo* эффективность на животной модели хориоидальной неоваскуляризации. Более того, на модели *in vitro* было обнаружено, что они также действуют в качестве обратных агонистов PAFR, что может дополнительно способствовать благоприятному фармакологическому эффекту. Кроме того, соединения в соответствии с изобретением проявляют превосходную химическую стабильность, в частности, даже при низких значениях pH, а также благоприятную растворимость при различных значениях pH, т.е. также и в кислых средах; тем не менее, их почечный клиренс остается достаточно низким.

Таким образом, ожидается, что соединения формулы (I.0), как определено выше или ниже, или их фармацевтически приемлемые соли будут полезными для лечения заболеваний и/или состояний, на которые может влиять антагонизм PAFR.

Неожиданно также было показано, что соединения формулы (I.0) экстенсивно связываются с меланином, что влияет на их биораспределение и фармакокинетические свойства; в частности, это приводит к их накоплению и длительному удержанию такого лекарственного средства в глазу. Таким образом, ожидается, что соединения изобретения будут особенно подходящими для лечения глазных болезней.

Таким образом, в соответствии с одним аспектом настоящего изобретения, обеспечивается соединение формулы (I.0)



25

где R¹, R², R³, R⁴ и n принимают значения, как определено выше или ниже,

а также его изомеры, стереоизомеры, таутомеры, метаболиты, пролекарства, сольваты, гидраты, сокристаллы и соли, в частности, его фармацевтически приемлемые соли.

5 Если не указано иное, группы, остатки и заместители, в частности, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 и n , принимают значения, как определено выше или ниже. Некоторые предпочтительные значения заместителей R^1 , R^2 , R^3 , R^4 и n , а также варианты схемы замещения фенила и стереохимии соединений формулы (I.0) приведены
10 ниже в качестве вариантов осуществления изобретения. Любое и каждое из этих определений и вариантов осуществления можно комбинировать друг с другом.

R^1 :

В соответствии с одним вариантом осуществления, R^1 выбирают из группы R^1 -G1, состоящей из

15 C_{1-4} -алкила, необязательно замещенного 1 - 3 атомами F, и C_{3-4} -циклоалкила.

В соответствии с другим вариантом осуществления, R^1 выбирают из группы R^1 -G2, состоящей из

CH_3 , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$, CHF_2 , CF_3 и циклопропила.

20 В соответствии с другим вариантом осуществления, R^1 выбирают из группы R^1 -G3, состоящей из

CH_3 , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$ и циклопропила.

В соответствии с другим вариантом осуществления, R^1 выбирают из группы R^1 -G4, состоящей из CH_3 .

25 В соответствии с другим вариантом осуществления, R^1 выбирают из группы R^1 -G5, состоящей из CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$ и циклопропил.

R^2 :

В случаях, когда в соединении формулы (I.0) присутствует более одного заместителя R^2 , т.е. $n = 2$ или 3, каждый R^2 выбирают независимо друг от друга из вариантов и групп R^2 -G1 - R^2 -G8, определенных ниже.

30 В соответствии с одним вариантом осуществления, R^2 выбирают из группы R^2 -G1, состоящей из

F, Cl, Br, I, C_{1-4} -алкила, необязательно замещенного 1 - 3 атомами F или необязательно замещенного 1 -CN, 1 OH или 1 -O- C_{1-4} -алкилом, кроме того, состоящей из C_{3-4} -циклоалкила, -CN, -CONH₂, -CONH(C_{1-4} -алкила), -CON(C_{1-4} -

алкила)₂, -COOH, -COO-C₁₋₄-алкила, OH, -O-C₁₋₄-алкила, необязательно замещенного 1 - 3 атомами F, и состоящей из -S(O)_r-C₁₋₄-алкила, где r = 0, 1, или 2.

5 В соответствии с другим вариантом осуществления, R² выбирают из группы R²-G2, состоящей из

F, Cl, Br, C₁₋₃-алкила, необязательно замещенного 2 или 3 атомами F, кроме того, состоящей из циклопропила, -CN, -C₁₋₃-алкилен-OH, -C₁₋₂-алкилен-O-C₁₋₂-алкила, OH, -O-C₁₋₃-алкила, необязательно замещенного 2 или 3 атомами F, и состоящей из -S-C₁₋₃-алкила.

10 В соответствии с другим вариантом осуществления, R² выбирают из группы R²-G3, состоящей из

F, Cl, Br, CH₃, CH₂CH₃ циклопропила, CF₃, CH₂OH, OH, OCH₃ и S-CH₃.

В соответствии с другим вариантом осуществления, R² выбирают из группы R²-G4, состоящей из F, Cl и Br, предпочтительно Cl.

15 В соответствии с другим вариантом осуществления, R² выбирают из группы R²-G5, состоящей из CH₃ и CH₂CH₃.

В соответствии с другим вариантом осуществления, R² выбирают из группы R²-G6, состоящей из циклопропила и CF₃.

20 В соответствии с другим вариантом осуществления, R² выбирают из группы R²-G7, состоящей из CH₂OH и OH.

В соответствии с другим вариантом осуществления, R² выбирают из группы R²-G8, состоящей из OCH₃ и S-CH₃.

n:

25 В соответствии с одним вариантом осуществления, n выбирают из группы n-G1, состоящей из 0, 1, 2 и 3.

В соответствии с другим вариантом осуществления, n выбирают из группы n-G2, состоящей из 0, 1 и 2.

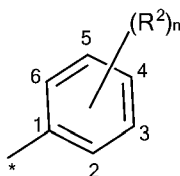
В соответствии с другим вариантом осуществления, n означает группу n-G3, состоящую из 0.

30 В соответствии с другим вариантом осуществления, n означает группу n-G4, состоящую из 1.

В соответствии с другим вариантом осуществления, n означает группу n-G5, состоящую из 2.

Схема замещения фенила:

Для описания схемы замещения фенильного кольца, показанного в формуле (I.0), используют следующую нумерацию атомов углерода:



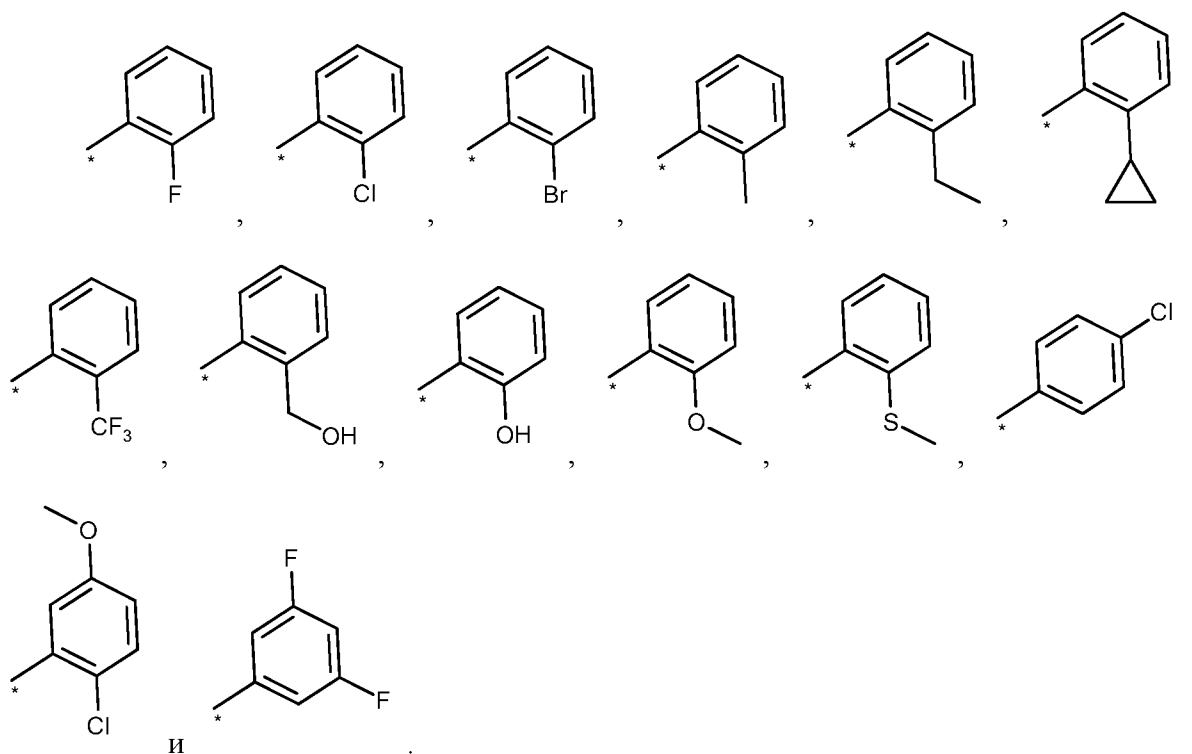
5 В общем, n заместителей R^2 могут быть присоединены к любому из атомов углерода C-2 - C-6 и к любой их комбинации, соответственно.

В случае, когда $n = 1$, в соответствии с одним вариантом осуществления, R^2 присоединен к атому углерода 2; в соответствии с другим вариантом осуществления, R^2 присоединен к атому углерода 4.

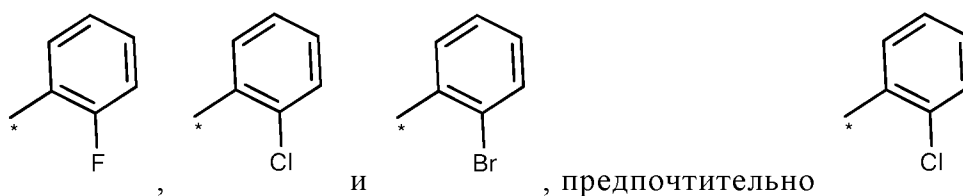
10 В случае, когда $n = 2$, в соответствии с одним вариантом осуществления, один R^2 присоединен к атому углерода 2 и другой R^2 присоединен к атому углерода 5; в соответствии с другим вариантом осуществления, один R^2 присоединен к атому углерода 3, и другой R^2 присоединен к атому углерода 5.

R^2 , n и схема замещения фенила:

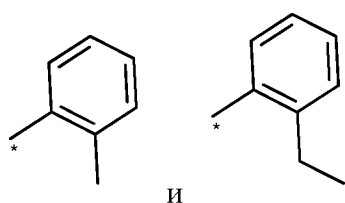
15 В соответствии с одним вариантом осуществления, R^2 , n и схему замещения фенила выбирают таким образом, чтобы полученное в результате замещенное фенильное кольцо, показанное в формуле (I.0), было выбрано из группы Ph-G1, состоящей из



В соответствии с другим вариантом осуществления, R^2 , n и схему замещения фенила выбирают таким образом, чтобы полученное в результате замещенное фенильное кольцо, показанное в формуле (I.0), было выбрано из группы Ph-G2, состоящей из

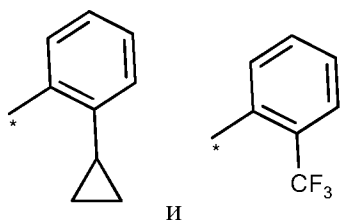


В соответствии с другим вариантом осуществления, R^2 , n и схему замещения фенила выбирают таким образом, чтобы полученное в результате замещенное фенильное кольцо, показанное в формуле (I.0), было выбрано из группы Ph-G3, состоящей из

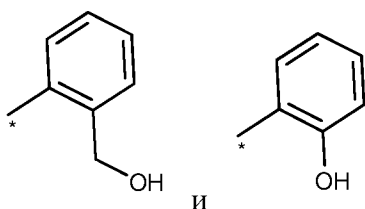


В соответствии с другим вариантом осуществления, R^2 , n и схему замещения фенила выбирают таким образом, чтобы полученное в результате

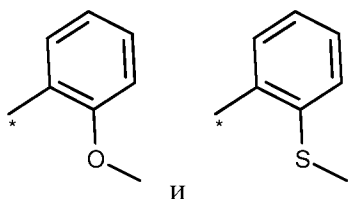
замещенное фенильное кольцо, показанное в формуле (I.0), было выбрано из группы Ph-G4, состоящей из



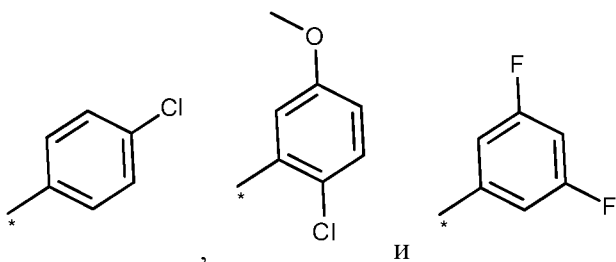
В соответствии с другим вариантом осуществления, R², n и схему замещения фенила выбирают таким образом, чтобы полученное в результате замещенное фенильное кольцо, показанное в формуле (I.0), было выбрано из группы Ph-G5, состоящей из



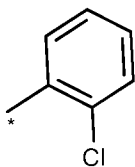
В соответствии с другим вариантом осуществления, R², n и схему замещения фенила выбирают таким образом, чтобы полученное в результате замещенное фенильное кольцо, показанное в формуле (I.0), было выбрано из группы Ph-G6, состоящей из



В соответствии с другим вариантом осуществления, R², n и схему замещения фенила выбирают таким образом, чтобы полученное в результате замещенное фенильное кольцо, показанное в формуле (I.0), было выбрано из группы Ph-G7, состоящей из



В соответствии с другим вариантом осуществления, R^2 , n и схему замещения фенила выбирают таким образом, чтобы полученное в результате замещенное фенильное кольцо, показанное в формуле (I.0), было выбрано из группы Ph-G8, состоящей из



5

R^3 и R^4 :

В соответствии с одним вариантом осуществления, R^3 выбирают из группы R^3 -G1, состоящей из

H и C_{1-4} -алкила, необязательно замещенного 1 - 5 атомами F.

10

В соответствии с другим вариантом осуществления, R^3 выбирают из группы R^3 -G2, состоящей из

H и C_{1-3} -алкила, необязательно замещенного 1 - 3 атомами F.

В соответствии с другим вариантом осуществления, R^3 выбирают из группы R^3 -G3, состоящей из H, CH_3 и $CH_2CH_2CH_3$.

15

В соответствии с одним вариантом осуществления, R^4 выбирают из группы R^4 -G1a, состоящей из C_{1-6} -алкила,

необязательно замещенного 1 - 3 атомами F, и

необязательно замещенного 1 - 2 заместителями, независимо выбранными из -CN, -CONH₂, -CONH(C_{1-4} -алкила), -CON(C_{1-4} -алкила)₂, -COOH, -COO- C_{1-4} -алкила, C_{1-3} -алкил-CO-NH-, C_{1-3} -алкил-S(=O)₂-NH-, OH и -O- C_{1-3} -алкила, необязательно замещенного 1 - 3 атомами F.

20

В соответствии с другим вариантом осуществления, R^4 выбирают из группы R^4 -G2a, состоящей из C_{1-6} -алкила,

необязательно замещенного 1 - 3 атомами F, и

25

необязательно замещенного 1 заместителем, выбранным из -CN, -CONH₂, -CONH(C_{1-2} -алкила), -CON(C_{1-2} -алкила)₂, -COOH, -COO- C_{1-2} -алкила, C_{1-2} -алкил-CO-NH-, C_{1-2} -алкил-S(=O)₂-NH-, OH и -O- C_{1-2} -алкила, необязательно замещенного 1 - 3 атомами F.

В соответствии с другим вариантом осуществления, R^4 выбирают из группы R^4 -G3a, состоящей из C_{1-4} -алкила,

30

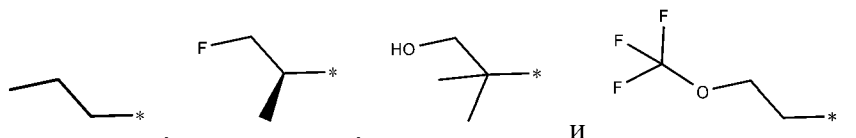
необязательно замещенного 1 - 3 атомами F, и

необязательно замещенного 1 заместителем, выбранным из $-\text{CN}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{COOH}$, OH и $-\text{O}-\text{C}_{1-2}$ -алкила, необязательно замещенного 1 - 3 атомами F.

В соответствии с другим вариантом осуществления, R^4 выбирают из группы $\text{R}^4\text{-G4a}$, состоящей из C_{1-4} -алкила,

5 необязательно замещенного 1 заместителем, выбранным из F, OH и OCF_3 .

В соответствии с другим вариантом осуществления, R^4 выбирают из группы $\text{R}^4\text{-G5a}$, состоящей из



В соответствии с одним вариантом осуществления, R^4 выбирают из группы $\text{R}^4\text{-G1b}$, состоящей из $-\text{C}_{0-3}$ -алкилен- C_{3-10} -циклоалкила и $-\text{C}_{0-3}$ -алкилен- C_{3-10} -гетероциклила,

где указанный алкилен необязательно замещен 1 - 2 заместителями, выбранными из F и CH_3 ,

где 2 атома H 1 группы $>\text{CH}_2$ указанного алкилена необязательно заменены на этиленовый ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$) мостик с образованием циклопропиленового фрагмента $>\text{C}(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-)$,

где указанные циклоалкил и гетероциклил представляют собой насыщенные моно- или бициклические кольцевые системы,

где указанный гетероциклил содержит от 1 до 2 кольцевых членов, независимо выбранных из N, NH, $>\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{-алкила})$, $>\text{NCO}(\text{C}_{1-4}\text{-алкила})$, $>\text{NS}(\text{=O})_2(\text{C}_{1-4}\text{-алкила})$ и O, и необязательно 1 кольцевой член, выбранный из $>\text{C}=\text{O}$ и $>\text{S}(\text{=O})_r$, где $r = 0, 1$ или 2 ,

при условии, что указанный гетероциклил не содержит между кольцевыми членами каких-либо связей гетероатом-гетероатом, других, чем N-N, N-O и N-
25 $\text{S}(\text{=O})_{r=1,2}$, и

где указанные циклоалкил и гетероциклил необязательно замещены 1 - 2 атомами F и необязательно замещены 1 - 2 заместителями, независимо выбранными из Cl, $-\text{CN}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONH}(\text{C}_{1-4}\text{-алкила})$, $-\text{CON}(\text{C}_{1-4}\text{-алкила})_2$, $-\text{COOH}$, $-\text{COO}-\text{C}_{1-4}$ -алкила, OH , $-\text{O}-\text{C}_{1-3}$ -алкила, необязательно замещенного 1 - 3 атомами F, и из C_{1-4} -алкила, необязательно замещенного 1 - 3 атомами F или 1
30 заместителем, выбранным из $-\text{CN}$, OH , $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ -алкила.

В соответствии с другим вариантом осуществления, R^4 выбирают из группы R^4 -G2b, состоящей из $-C_{0-2}$ -алкилен- C_{3-8} -циклоалкила и $-C_{0-2}$ -алкилен- C_{3-8} -гетероциклила,

где указанные циклоалкил и гетероциклил представляют собой насыщенные моно- или бициклические кольцевые системы,

где указанный гетероциклил содержит 1 кольцевой член, выбранный из N, NH и O, и

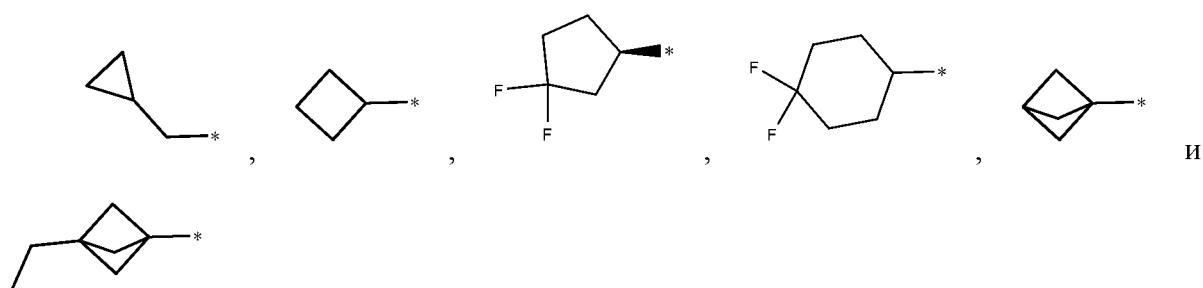
где указанные циклоалкил и гетероциклил необязательно замещены 1 - 2 атомами F и необязательно замещены 1 - 2 заместителями, независимо выбранными из Cl, -CN, OCH₃, CH₃ и CH₂CH₃.

В соответствии с другим вариантом осуществления, R^4 выбирают из группы R^4 -G3b, состоящей из $-C_{0-1}$ -алкилен- C_{3-6} -циклоалкила,

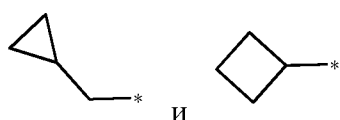
где указанный циклоалкил представляет собой насыщенную моно- или бициклическую кольцевую систему, и

где указанный циклоалкил необязательно замещен 1 - 2 атомами F и необязательно замещен 1 CH₃ или CH₂CH₃.

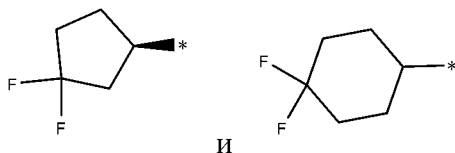
В соответствии с другим вариантом осуществления, R^4 выбирают из группы R^4 -G4b, состоящей из



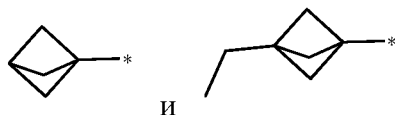
В соответствии с другим вариантом осуществления, R^4 выбирают из группы R^4 -G5b, состоящей из



В соответствии с другим вариантом осуществления, R^4 выбирают из группы R^4 -G6b, состоящей из



В соответствии с другим вариантом осуществления, R^4 выбирают из группы R^4 -G7b, состоящей из



5 В соответствии с одним вариантом осуществления, R^4 выбирают из группы R^4 -G1c, состоящей из $-C_{0-3}$ -алкиленфенила и $-C_{0-3}$ -алкиленгетероарила,

где указанный алкилен необязательно замещен 1 - 2 заместителями, выбранными из F и CH_3 ,

где 2 атома Н 1 группы $>CH_2$ указанного алкилена необязательно заменены
10 на этиленовый ($-CH_2-CH_2-$) мостик с образованием циклопропиленового фрагмента $>C(-CH_2-CH_2-)$,

где указанный гетероарил представляет собой 5-членный моноцикл, содержащий 1 кольцевой член, выбранный из N, NH, O и S, и необязательно дополнительно содержащий от 1 до 2 кольцевых членов N, или 6-членный
15 моноцикл, содержащий от 1 до 2 кольцевых членов N, и

где указанные фенил и гетероарил необязательно замещены 1 - 3 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, Br, C_{3-4} -циклоалкила, $-CN$, $-CONH_2$, $-CONH(C_{1-4}$ -алкила), $-CON(C_{1-4}$ -алкила) $_2$, $-COOH$, $-COO-C_{1-4}$ -алкила, $-NHCO-C_{1-4}$ -алкила, $-NHS(=O)_2-C_{1-4}$ -алкила, $-S(=O)_r-C_{1-4}$ -алкила, где $r = 0, 1$ или
20 2, из $-O-C_{1-4}$ -алкила, необязательно замещенного 1 - 3 атомами F, и из C_{1-4} -алкила, необязательно замещенного 1 - 3 атомами F или 1 заместителем, выбранным из
 $-CN$, OH и $-O-C_{1-4}$ -алкила.

В соответствии с другим вариантом осуществления, R^4 выбирают из группы
25 R^4 -G2c, состоящей из $-C_{0-2}$ -алкиленфенила и $-C_{0-2}$ -алкиленгетероарила,

где указанный алкилен необязательно замещен 1 - 2 группами CH_3 ,

где 2 атома Н 1 группы $>CH_2$ указанного алкилена необязательно заменены на этиленовый ($-CH_2-CH_2-$) мостик с образованием циклопропиленового фрагмента $>C(-CH_2-CH_2-)$,

где указанный гетероарил представляет собой 5-членный моноцикл, содержащий 1 кольцевой член, выбранный из N, NH, O и S, и необязательно дополнительно содержащий 1 кольцевой член N, или 6-членный моноцикл, содержащий от 1 до 2 кольцевых членов N, и

5 где указанные фенил и гетероарил необязательно замещены 1 - 3 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, Br, -CN, -O-C₁₋₃-алкила, необязательно замещенного 1 - 3 атомами F, и из C₁₋₃-алкила, необязательно замещенного 1 - 3 атомами F или 1 заместителем, выбранным из -CN и -O-C₁₋₂-алкила.

10 В соответствии с другим вариантом осуществления, R⁴ выбирают из группы R⁴-G3c, состоящей из -C₀₋₁-алкиленфенила и -C₀₋₁-алкиленгетероарила,

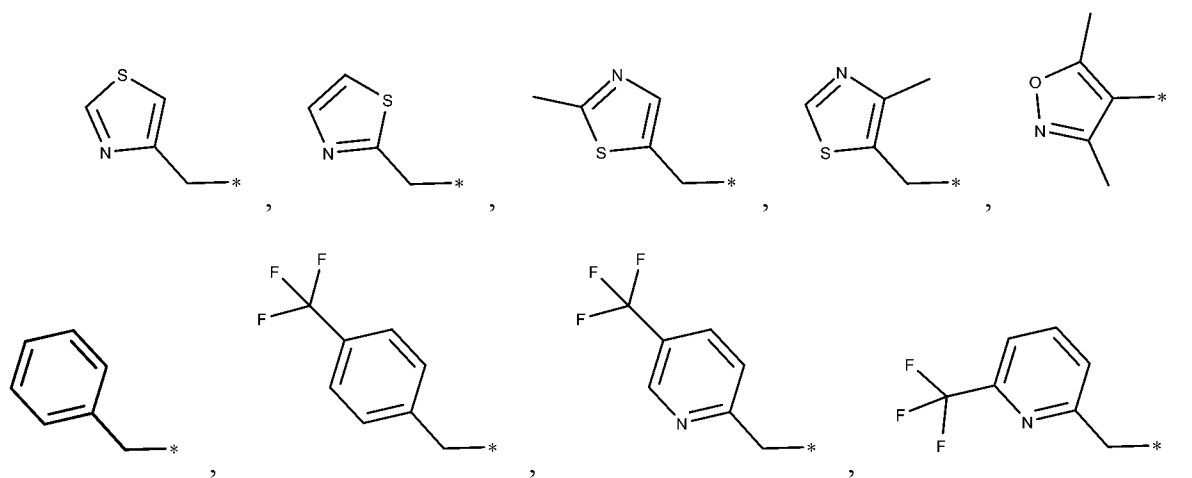
где 2 атома Н 1 группы >CH₂ указанного алкилена необязательно заменены на этиленовый (-CH₂-CH₂-) мостик с образованием циклопропиленового фрагмента >C(-CH₂-CH₂-),

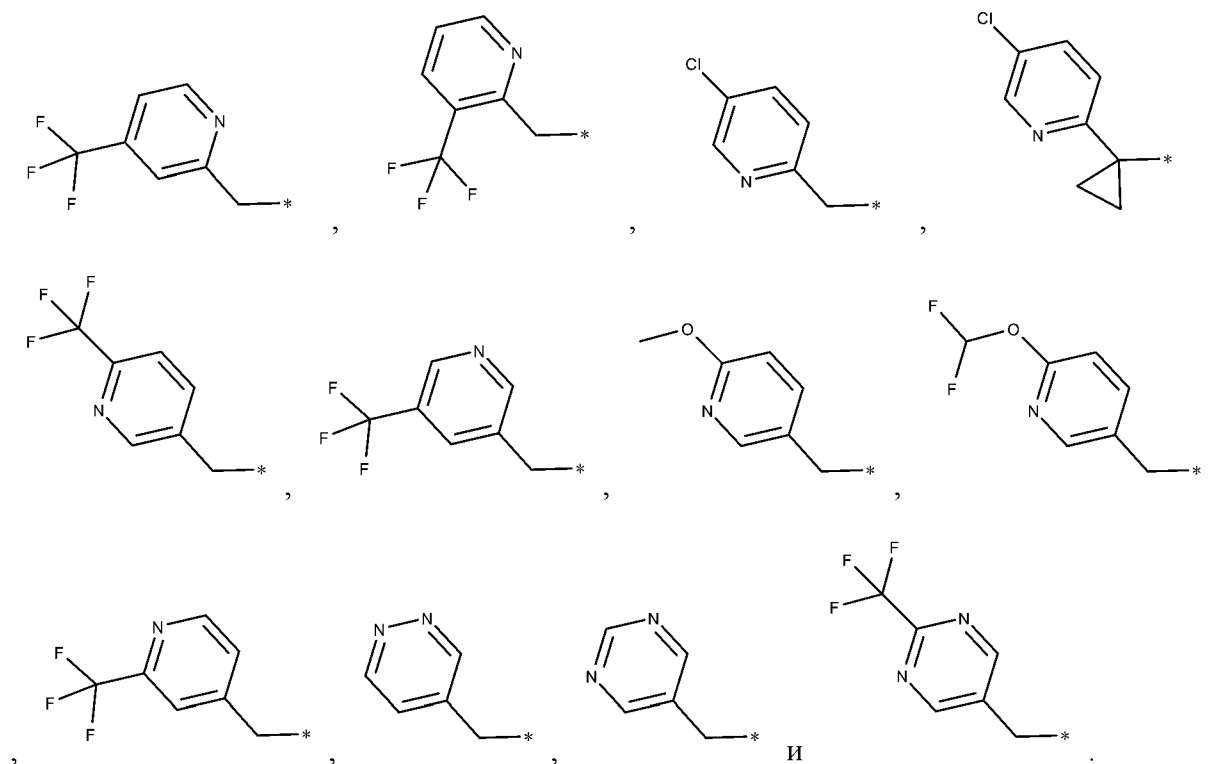
15 где указанный гетероарил представляет собой 5-6-членный моноцикл, содержащий 1 кольцевой член =N- и необязательно содержащий 1 кольцевой член, выбранный из =N-, >NH, S и O, и

где указанные фенил и гетероарил необязательно замещены 1 - 3 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, -CN, OCH₃, OCHF₂, OCF₃, CH₃,

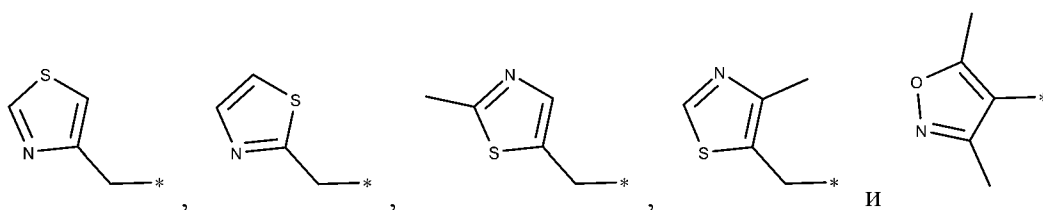
20 CHF₂ и CF₃.

В соответствии с другим вариантом осуществления, R⁴ выбирают из группы R⁴-G4c, состоящей из

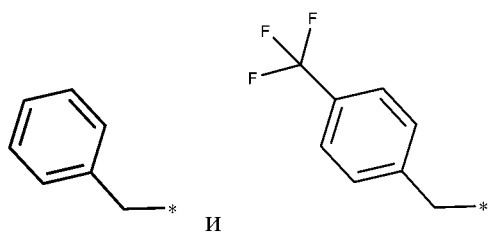




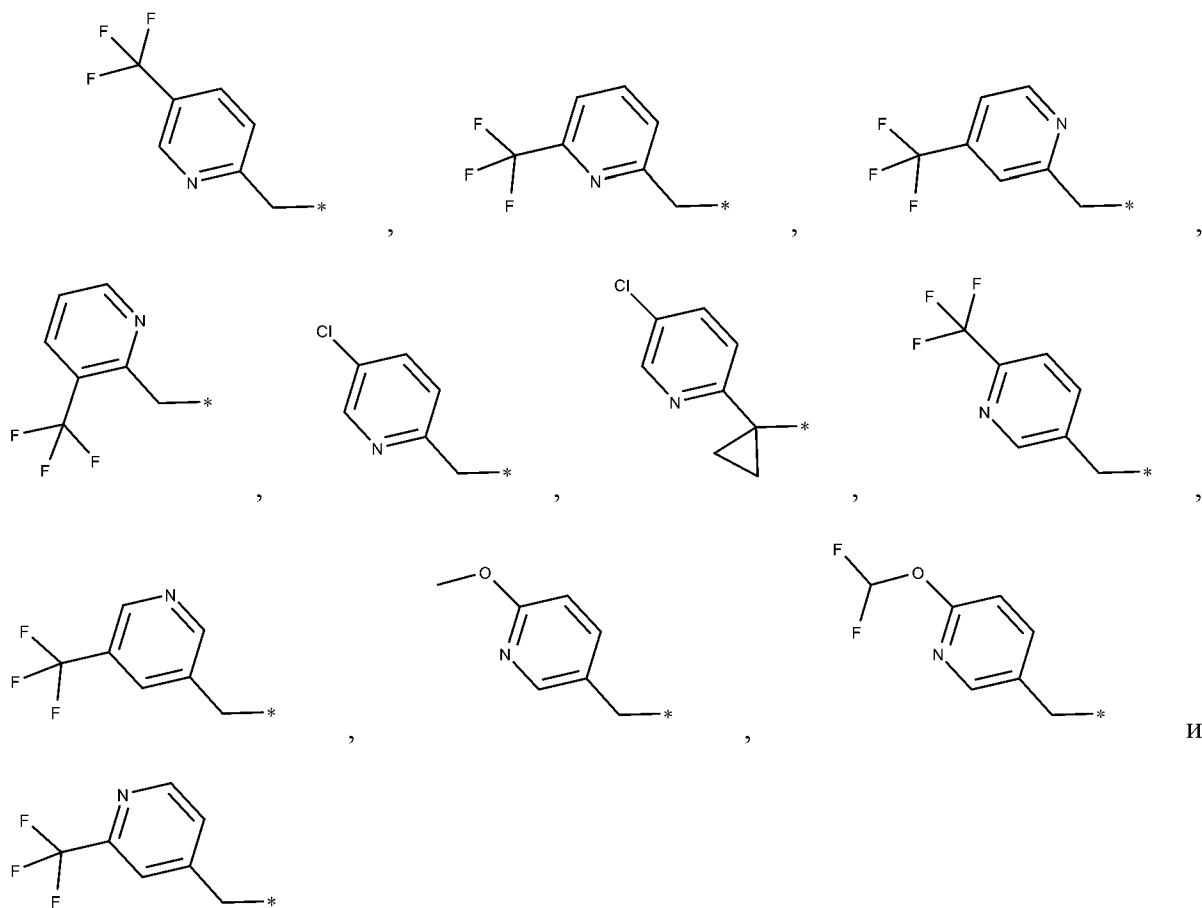
В соответствии с другим вариантом осуществления, R⁴ выбирают из группы 5 R⁴-G5c, состоящей из



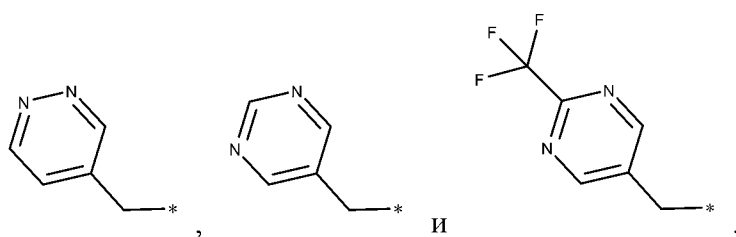
В соответствии с другим вариантом осуществления, R⁴ выбирают из группы R⁴-G6c, состоящей из



10 В соответствии с другим вариантом осуществления, R⁴ выбирают из группы R⁴-G7c, состоящей из



5 В соответствии с другим вариантом осуществления, R^4 выбирают из группы R^4 -G8с, состоящей из



В соответствии с одним вариантом осуществления, R^3 и R^4 выбирают из группы $R^{3/4}$ -G1а, в которой R^3 и R^4 , вместе с амидным атомом N, к которому они
10 присоединены, образуют насыщенный 3-8-членный моноциклический гетероцикл,

необязательно дополнительно содержащий от 1 до 2 кольцевых членов, независимо выбранных из $>NH$, $>N(C_{1-4}$ -алкила), $>N(CO-C_{1-3}$ -алкила), $>N(S(=O)_2-C_{1-3}$ -алкила) и O, и

15 необязательно содержащий 1 кольцевой член, выбранный из $>C=O$ и $>S(=O)_r$, где $r = 0, 1$ или 2 ,

при условии, что указанный гетероцикл не содержит между кольцевыми членами каких-либо связей гетероатом-гетероатом, других, чем N-N, N-O и N-S(=O)_{r=1,2},

где указанный гетероцикл необязательно замещен 1 - 4 атомами F,

5 необязательно замещен 1 - 4 C₁₋₃-алкильными группами, необязательно замещенными 1 - 3 атомами F, и

необязательно замещен 1 - 2 заместителями, выбранными из Cl, -CN, -CONH₂, -CONH(C₁₋₄-алкила), -CON(C₁₋₄-алкила)₂, -COOH, -COO-C₁₋₄-алкила, HO-C₁₋₃-алкилена-, C₁₋₃-алкил-O-C₁₋₃-алкилена-, C₁₋₃-алкил-CO-NH-, C₁₋₃-алкил-S(=O)₂-NH-, OH и C₁₋₃-алкил-O-, необязательно замещенного 1 - 3 атомами F.

10 В соответствии с одним вариантом осуществления, R³ и R⁴ выбирают из группы R^{3/4}-G2a, в которой R³ и R⁴, вместе с амидным атомом N, к которому они присоединены, образуют насыщенный 3-8-членный моноциклический гетероцикл,

15 необязательно дополнительно содержащий 1 кольцевой член, выбранный из >NH, >N(C₁₋₄-алкила), >N(CO-C₁₋₃-алкила), >N(S(=O)₂-C₁₋₃-алкила) и O, и необязательно содержащий 1 кольцевой член, выбранный из >C=O и >S(=O)_r, где r = 0, 1 или 2,

при условии, что указанный гетероцикл не содержит между кольцевыми членами каких-либо связей гетероатом-гетероатом, других, чем N-S(=O)_{r=1,2},

20 где указанный гетероцикл необязательно замещен 1 - 2 атомами F,

необязательно замещен 1 - 4 C₁₋₃-алкильными группами, необязательно замещенными 2 - 3 атомами F, и

25 необязательно замещен 1 - 2 заместителями, выбранными из Cl, -CN, -CON(C₁₋₄-алкила)₂, -COO-C₁₋₄-алкила, C₁₋₃-алкил-O-C₁₋₃-алкилена- и C₁₋₃-алкил-O-.

30 В соответствии с одним вариантом осуществления, R³ и R⁴ выбирают из группы R^{3/4}-G3a, в которой R³ и R⁴, вместе с амидным атомом N, к которому они присоединены, образуют насыщенный 4-6-членный моноциклический гетероцикл,

необязательно дополнительно содержащий 1 кольцевой член, выбранный из >N(C₁₋₄-алкила) и O, который не расположен рядом с амидным атомом N,

где указанный гетероцикл необязательно замещен 1 - 2 атомами F,

необязательно замещен 1 - 4 C₁₋₃-алкильными группами, необязательно замещенными 2 - 3 атомами F, и

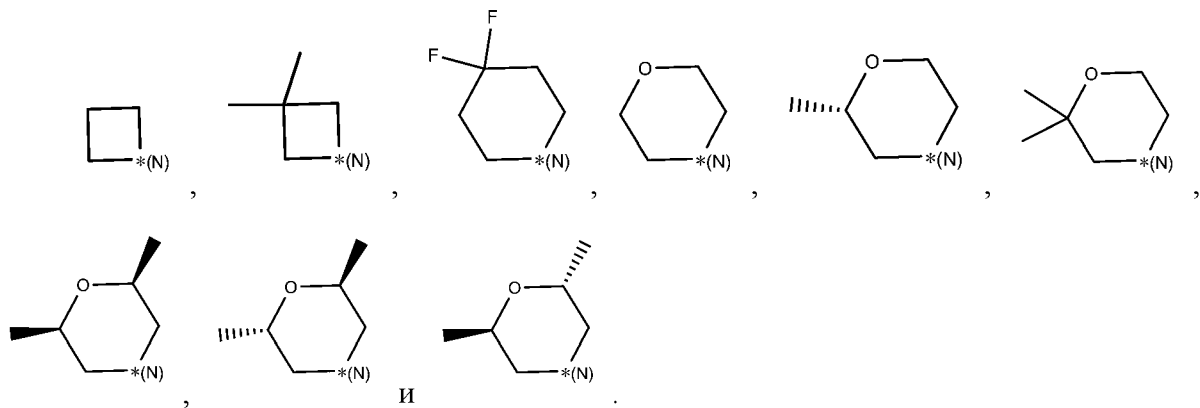
необязательно замещен 1 - 2 заместителями, выбранными из Cl, -CN, -CON(C₁₋₄-алкила)₂, -COO-C₁₋₄-алкила, C₁₋₃-алкил-О-C₁₋₃-алкилена- и C₁₋₃-алкил-О-

В соответствии с одним вариантом осуществления, R³ и R⁴ выбирают из группы R^{3/4}-G4a, в которой R³ и R⁴, вместе с амидным атомом N, к которому они присоединены, образуют насыщенный 4-6-членный моноциклический гетероцикл,

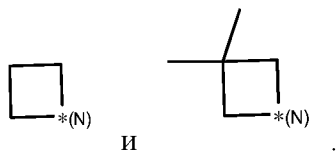
необязательно содержащий 1 кольцевой член O, который не расположен рядом с амидным атомом N,

где указанный гетероцикл необязательно замещен 2 атомами F и необязательно замещен 1 - 2 группами CH₃.

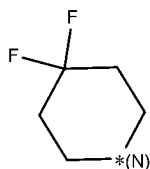
В соответствии с одним вариантом осуществления, R³ и R⁴ выбирают из группы R^{3/4}-G5a, в которой R³ и R⁴, вместе с амидным атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероцикл, выбранный из группы, состоящей из



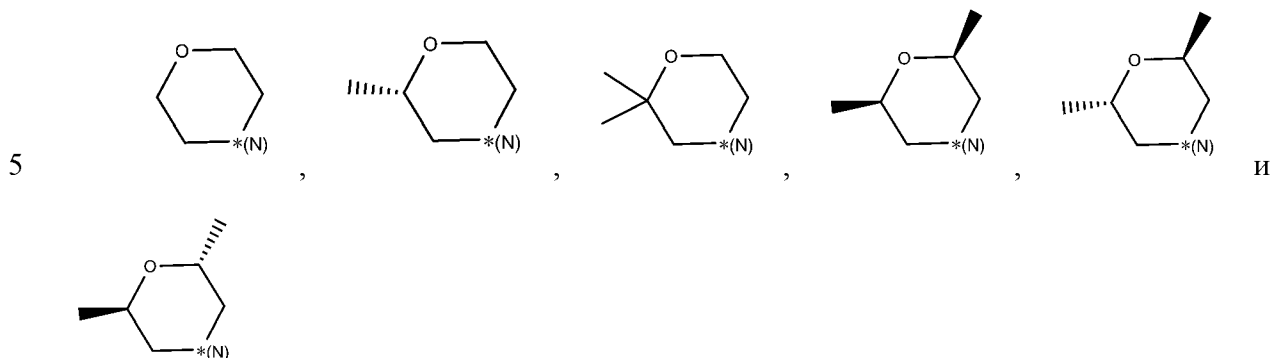
В соответствии с одним вариантом осуществления, R³ и R⁴ выбирают из группы R^{3/4}-G6a, в которой R³ и R⁴, вместе с амидным атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероцикл, выбранный из группы, состоящей из



В соответствии с одним вариантом осуществления, R³ и R⁴ выбирают из группы R^{3/4}-G7a, в которой R³ и R⁴, вместе с амидным атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероцикл



В соответствии с одним вариантом осуществления, R^3 и R^4 выбирают из группы $R^{3/4}$ -G8a, в которой R^3 и R^4 , вместе с амидным атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероцикл, выбранный из группы, состоящей из



В соответствии с одним вариантом осуществления, R^3 и R^4 выбирают из группы $R^{3/4}$ -G1b, в которой R^3 и R^4 , вместе с амидным атомом N, к которому они присоединены, образуют насыщенный 5-12-членный бициклический гетероцикл,

необязательно дополнительно содержащий от 1 до 3 кольцевых членов, независимо выбранных из $>N-$, $>NH$, $>N(C_{1-4}$ -алкила), $>N(CO-C_{1-3}$ -алкила), $>N(S(=O)_2-C_{1-3}$ -алкила) и O, и

15 необязательно содержащий 1 кольцевой член, выбранный из $>C=O$ и $>S(=O)_r$, где $r = 0, 1$ или 2 ,

при условии, что указанный гетероцикл не содержит между кольцевыми членами каких-либо связей гетероатом-гетероатом, других, чем N-N, N-O и $N-S(=O)_{r=1,2}$,

20 где указанный гетероцикл необязательно замещен 1 - 6 атомами F,

необязательно замещен 1 - 4 C_{1-3} -алкильными группами, необязательно замещенными 1 - 3 атомами F, и

необязательно замещен 1 - 2 заместителями, выбранными из Cl, -CN, -CONH₂, -CONH(C_{1-4} -алкила), -CON(C_{1-4} -алкила)₂, -COOH, -COO- C_{1-4} -алкила, HO- C_{1-3} -алкилена-, C_{1-3} -алкил-O- C_{1-3} -алкилена-, C_{1-3} -алкил-CO-NH-, C_{1-3} -алкил-
25 S(=O)₂-NH-, OH и C_{1-3} -алкил-O-.

В соответствии с одним вариантом осуществления, R^3 и R^4 выбирают из группы $R^{3/4}$ -G2b, в которой R^3 и R^4 , вместе с амидным атомом N, к которому они присоединены, образуют насыщенный 6-11-членный бициклический гетероцикл, и

5 необязательно дополнительно содержащий от 1 до 2 кольцевых членов, независимо выбранных из $>N-$, $>NH$, $>N(C_{1-4}$ -алкила), $>N(CO-C_{1-3}$ -алкила), $>N(S(=O)_2-C_{1-3}$ -алкила) и O, и

 необязательно содержащий 1 кольцевой член, выбранный из $>C=O$ и $>S(=O)_r$, где $r = 0, 1$ или 2 ,

10 при условии, что указанный гетероцикл не содержит между кольцевыми членами каких-либо связей гетероатом-гетероатом, других, чем N-N, N-O и $N-S(=O)_{r=1,2}$,

 где указанный гетероцикл необязательно замещен 1 - 6 атомами F,

 необязательно замещен 1 - 4 C_{1-3} -алкильными группами, необязательно
15 замещенными 1 - 3 атомами F, и

 необязательно замещен 1 - 2 заместителями, выбранными из Cl, -CN, -CONH₂, -CONH(C_{1-4} -алкила), -CON(C_{1-4} -алкила)₂, -COOH, -COO- C_{1-4} -алкила, HO- C_{1-3} -алкилена-, C_{1-3} -алкил-O- C_{1-3} -алкилена-, C_{1-3} -алкил-CO-NH-, C_{1-3} -алкил-S(=O)₂-NH-, OH и C_{1-3} -алкил-O-.

20 В соответствии с одним вариантом осуществления, R^3 и R^4 выбирают из группы $R^{3/4}$ -G3b, в которой R^3 и R^4 , вместе с амидным атомом N, к которому они присоединены, образуют насыщенный 6-11-членный мостиковый или спиро бициклический гетероцикл, и

 необязательно дополнительно содержащий от 1 до 2 кольцевых членов,
25 независимо выбранных из $>N-$, $>NH$, $>N(C_{1-4}$ -алкила) и O, которые не расположены рядом с амидным атомом N,

 при условии, что указанный гетероцикл не содержит между кольцевыми членами каких-либо связей O-O,

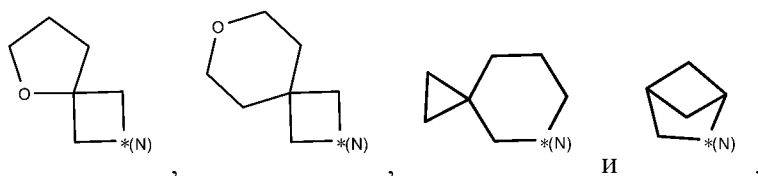
 где указанный гетероцикл необязательно замещен 1 - 4 атомами F,

30 необязательно замещен 1 - 2 C_{1-3} -алкильными группами, необязательно замещенными 1 - 3 атомами F, и

 необязательно замещен 1 - 2 заместителями, выбранными из Cl, -CN, -CON(C_{1-4} -алкила)₂, -COO- C_{1-4} -алкила, C_{1-3} -алкил-O- C_{1-3} -алкилена- и C_{1-3} -алкил-O-.

В соответствии с одним вариантом осуществления, R^3 и R^4 выбирают из группы $R^{3/4}$ -G4b, в которой R^3 и R^4 , вместе с амидным атомом N, к которому они присоединены, образуют насыщенный 6-10-членный мостиковый или спиро бициклический гетероцикл, необязательно содержащий 1 кольцевой член O, который не расположен рядом с амидным атомом N.

В соответствии с одним вариантом осуществления, R^3 и R^4 выбирают из группы $R^{3/4}$ -G5b, в которой R^3 и R^4 , вместе с амидным атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероцикл, выбранный из группы, состоящей из



10 В соответствии с одним вариантом осуществления, R^3 и R^4 выбирают из группы $R^{3/4}$ -G1c, в которой R^3 и R^4 , вместе с амидным атомом N, к которому они присоединены, образуют 7-12-членную конденсированную бициклическую кольцевую систему,

где указанная бициклическая кольцевая система представляет собой гетероцикл или гетероарил, состоящий из

одного неароматического кольца, содержащего указанный амидный атом N и необязательно дополнительно содержащего от 1 до 2 кольцевых членов, независимо выбранных из =N-, >N-, >NH, >N(C₁₋₄-алкила), >N(CO-C₁₋₃-алкила), >N(S(=O)₂-C₁₋₃-алкила) и O, и

20 необязательно содержащего 1 кольцевой член, выбранный из >C=O и >S(=O)_r, где r = 0, 1 или 2, при условии, что между членами указанного неароматического кольца отсутствуют какие-либо связи гетероатом-гетероатом, другие, чем N-N, N-O и N-S(=O)_{r=1,2},

и

25 одного ароматического кольца, выбранного из 5-членных моноциклов, содержащих 1 кольцевой член, выбранный из NH, N, O и S, и необязательно дополнительно содержащих от 1 до 2 кольцевых членов N, и 6-членных моноциклов, содержащих 0, 1 или 2 кольцевых члена N,

где указанная бициклическая кольцевая система необязательно замещена 1 - 4 атомами F,

необязательно замещена 1 - 4 C₁₋₃-алкильными группами, необязательно замещенными 1 - 3 атомами F, и

необязательно замещена 1 - 2 заместителями, выбранными из Cl, -CN, -CONH₂, -CONH(C₁₋₄-алкила), -CON(C₁₋₄-алкила)₂, -COOH, -COO-C₁₋₄-алкила, HO-C₁₋₃-алкилена-, C₁₋₃-алкил-O-C₁₋₃-алкилена-, C₁₋₃-алкил-CO-NH-, C₁₋₃-алкил-S(=O)₂-NH-, OH и C₁₋₃-алкил-O-, необязательно замещенного 1 - 3 атомами F.

В соответствии с другим вариантом осуществления, R³ и R⁴ выбирают из группы R^{3/4}-G2с, в которой R³ и R⁴, вместе с амидным атомом N, к которому они присоединены, образуют 8-10-членную конденсированную бициклическую кольцевую систему,

где указанная бициклическая кольцевая система представляет собой гетероцикл или гетероарил, состоящий из

одного неароматического кольца, содержащего указанный амидный атом N и необязательно содержащего 1 кольцевой член, выбранный из =N-, >N- и O,

и

одного ароматического кольца, выбранного из 5-членных моноциклов, содержащих 1 кольцевой член, выбранный из N, NH, O и S, и необязательно дополнительно содержащих 1 кольцевой член N, и фенила и пиридина,

где указанная бициклическая кольцевая система необязательно замещена 1 - 2 атомами F,

необязательно замещена 1 - 2 C₁₋₂-алкильными группами, необязательно замещенными 1 - 3 атомами F, и

необязательно замещена 1 - 2 заместителями, выбранными из Cl и C₁₋₂-алкил-O-, необязательно замещенного 1 - 3 атомами F.

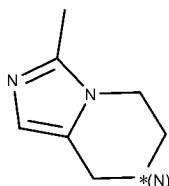
В соответствии с другим вариантом осуществления, R³ и R⁴ выбирают из группы R^{3/4}-G3с, в которой R³ и R⁴, вместе с амидным атомом N, к которому они присоединены, образуют 8-9-членный конденсированный бициклический гетероарил,

где указанный гетероарил состоит из одного неароматического кольца, содержащего указанный амидный атом N и необязательно содержащего 1 кольцевой член >N-, который не расположен рядом с амидным атомом N,

и одного пирозоло или имидазоло кольца,

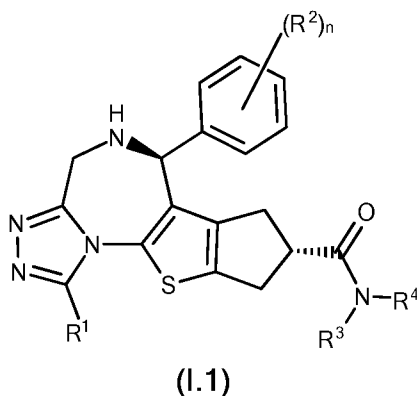
где указанный гетероарил необязательно замещен 1 - 2 группами CH₃.

В соответствии с другим вариантом осуществления, R^3 и R^4 выбирают из группы $R^{3/4}$ -G4с, в которой R^3 и R^4 , вместе с амидным атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероарил



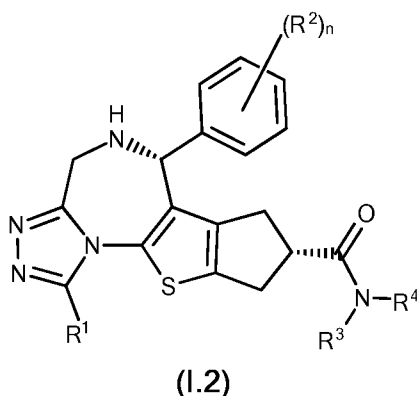
5 **Стереохимия:**

В соответствии с одним вариантом осуществления, стереохимия соединения формулы (I.0) соответствует формуле (I.1)



(I.1)

В соответствии с другим вариантом осуществления, стереохимия
10 соединения формулы (I.0) соответствует формуле (I.2)



(I.2)

Дополнительные предпочтительные субродовые варианты соединений
формулы (I.0) представлены в виде вариантов осуществления (I-a) - (I-z) в
следующей Таблице 1, где используются упомянутые выше определения
15 заместителей. Например, запись R^1 -G1 в столбце R^1 и строке (I-a) означает, что

в варианте осуществления (I-a) заместитель R^1 выбран из определения, обозначенного как R^1-G1 . То же самое аналогично применяют к другим переменным, включенным в общие формулы.

Таблица 1:

Вариант осуществления	Заместители				
	R^1	R^2	n	R^3	R^4
(I-a)	R^1-G1	R^2-G1	n-G1	R^3-G1	R^4-G1a или R^4-G1b или R^4-G1c
(I-b)	R^1-G1	R^2-G1	n-G1	$R^{3/4}-G1a$ или $R^{3/4}-G1b$ или $R^{3/4}-G1c$	
(I-c)	R^1-G1	R^2-G1	n-G1	R^3-G1	R^4-G2a или R^4-G1b или R^4-G1c
(I-d)	R^1-G1	R^2-G1	n-G1	$R^{3/4}-G2a$ или $R^{3/4}-G2b$ или $R^{3/4}-G1c$	
(I-e)	R^1-G1	R^2-G1	n-G2	R^3-G1	R^4-G2a или R^4-G2b или R^4-G2c
(I-f)	R^1-G1	R^2-G1	n-G2	$R^{3/4}-G2a$ или $R^{3/4}-G2b$ или $R^{3/4}-G2c$	
(I-g)	R^1-G1	R^2-G2	n-G2	R^3-G1	R^4-G2a или R^4-G2b или R^4-G2c
(I-h)	R^1-G1	R^2-G2	n-G2	$R^{3/4}-G2a$ или $R^{3/4}-G2b$ или $R^{3/4}-G2c$	
(I-i)	R^1-G1	R^2-G2	n-G2	R^3-G1	R^4-G3a или R^4-G2b или R^4-G2c
(I-j)	R^1-G1	R^2-G2	n-G2	$R^{3/4}-G3a$ или $R^{3/4}-G3b$ или $R^{3/4}-G2c$	
(I-k)	R^1-G2	R^2-G2	n-G2	R^3-G1	R^4-G3a или R^4-G3b или R^4-G3c
(I-L)	R^1-G2	R^2-G2	n-G2	$R^{3/4}-G3a$ или $R^{3/4}-G3b$ или $R^{3/4}-G3c$	
(I-m)	R^1-G2	R^2-G3	n-G2	R^3-G2	R^4-G4a или R^4-G3b или R^4-G3c
(I-n)	R^1-G2	R^2-G3	n-G2	$R^{3/4}-G4a$ или $R^{3/4}-G4b$ или $R^{3/4}-G3c$	
(I-o)	R^1-G3	R^2-G3	n-G2	R^3-G3	R^4-G5a или R^4-G4b или R^4-G4c
(I-p)	R^1-G3	R^2-G3	n-G2	$R^{3/4}-G5a$ или $R^{3/4}-G5b$ или $R^{3/4}-G4c$	
(I-q)	R^1-G3	Ph-G1*		R^3-G3	R^4-G5a или R^4-G4b или R^4-G4c
(I-r)	R^1-G3	Ph-G1*		$R^{3/4}-G5a$ или $R^{3/4}-G5b$ или $R^{3/4}-G4c$	
(I-s)	R^1-G4	R^2-G4	n-G4	R^3-G3	R^4-G5a или R^4-G4b или R^4-G4c
(I-t)	R^1-G4	R^2-G4	n-G4	$R^{3/4}-G5a$ или $R^{3/4}-G5b$ или $R^{3/4}-G4c$	

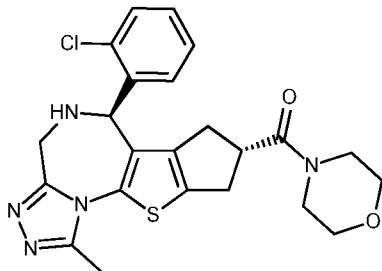
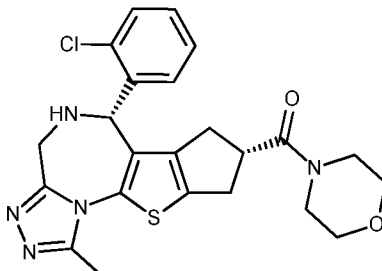
Вариант осуществления	Заместители				
	R ¹	R ²	n	R ³	R ⁴
(I-u)	R ¹ -G4	Ph-G2*		R ³ -G3	R ⁴ -G5a или R ⁴ -G4b или R ⁴ -G4c
(I-v)	R ¹ -G4	Ph-G2*		R ^{3/4} -G5a или R ^{3/4} -G5b или R ^{3/4} -G4c	
(I-w)	R ¹ -G4	Ph-G8*		R ³ -G3	R ⁴ -G5a или R ⁴ -G4b или R ⁴ -G4c
(I-x)	R ¹ -G4	Ph-G8*		R ³ -G3	R ⁴ -G7c
(I-y)	R ¹ -G4	Ph-G8*		R ^{3/4} -G5a или R ^{3/4} -G4c	
(I-z)	R ¹ -G4	Ph-G8*		R ^{3/4} -G8a	

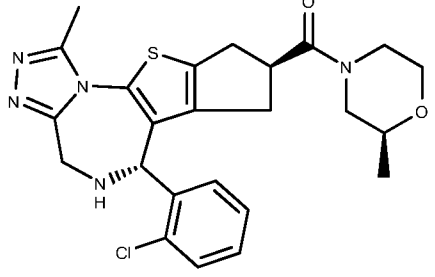
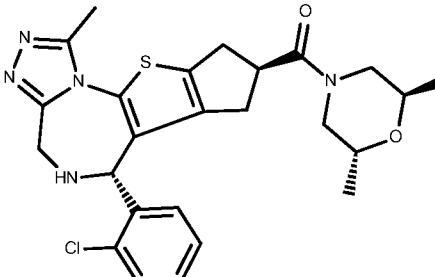
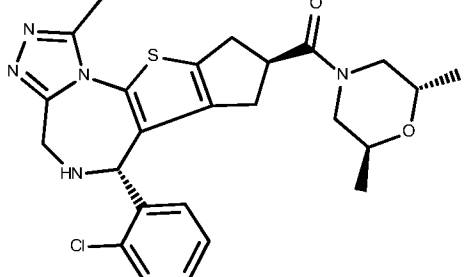
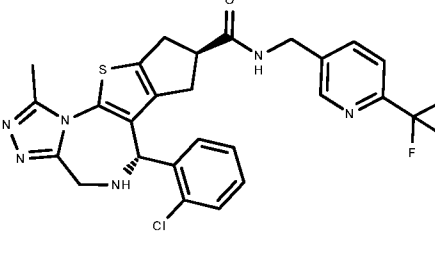
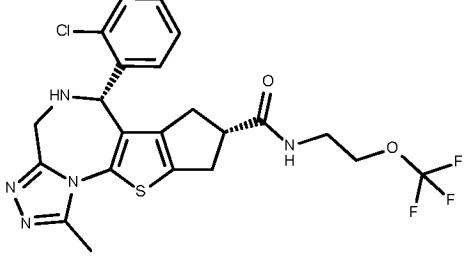
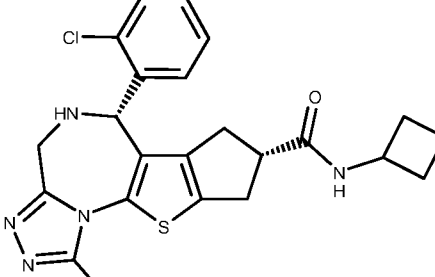
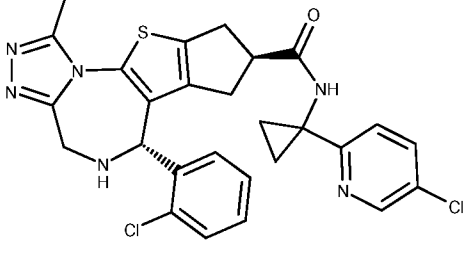
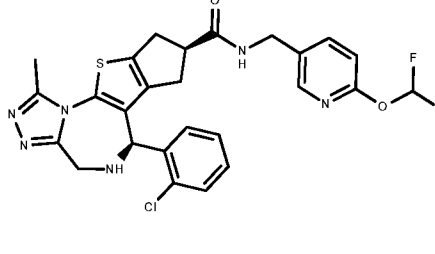
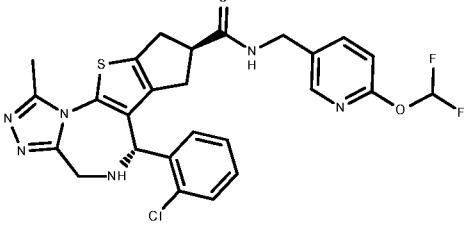
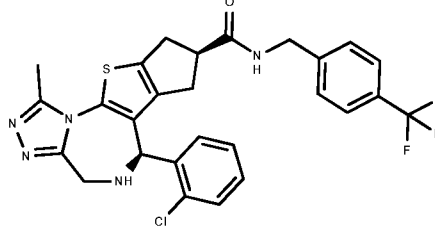
* включая соответствующую схему замещения, как определено в Ph-G1, Ph-G2 и Ph-G8, соответственно.

Особенно предпочтительными являются те субродовые варианты (I-a) - (I-z), которые касательно определений R¹, R², R³, R⁴ и n соответствуют субродовым вариантам (I-a) - (I-z) Таблицы 1, в частности, (I-w) - (I-z), и где стереохимия соединений соответствует формуле (I.1), т.е. варианты осуществления (I.1-w), (I.1-x), (I.1-y) и (I.1-z).

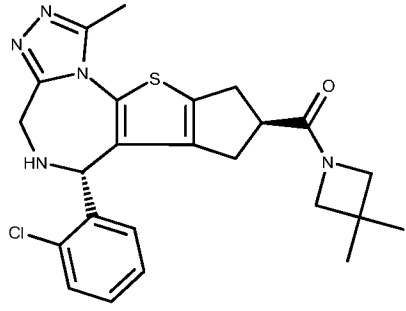
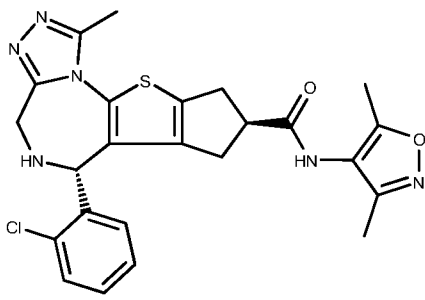
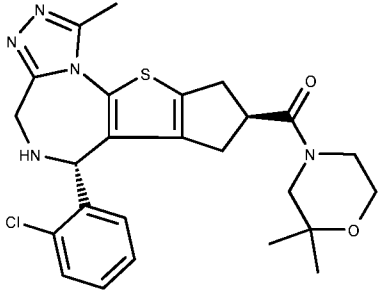
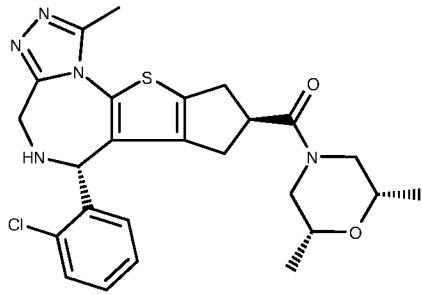
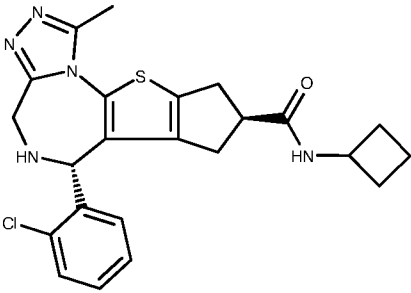
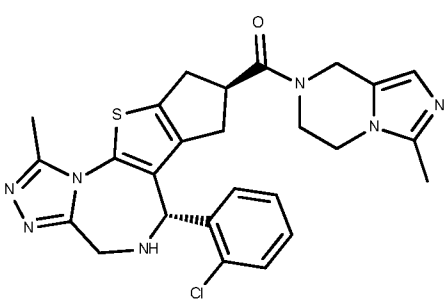
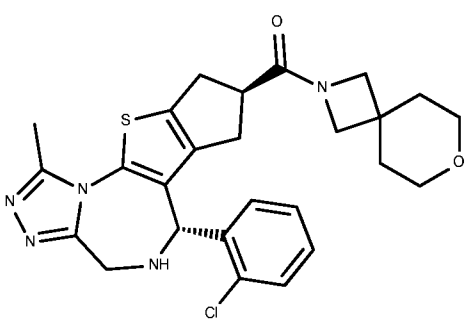
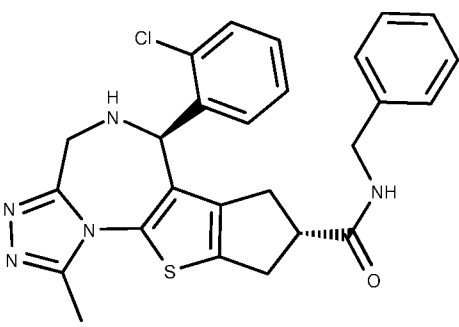
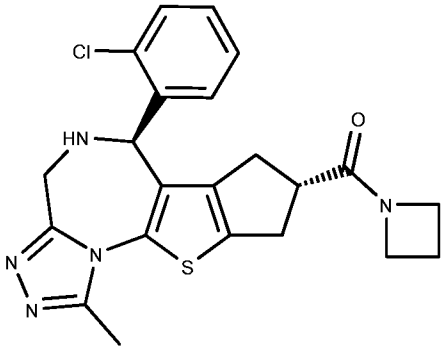
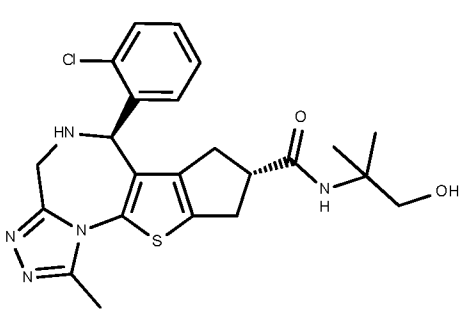
Особенно предпочтительными соединениями, их солями, или любыми их сольватами или гидратами, являются те, которые описаны в разделах "Примеры" и "Экспериментальные данные".

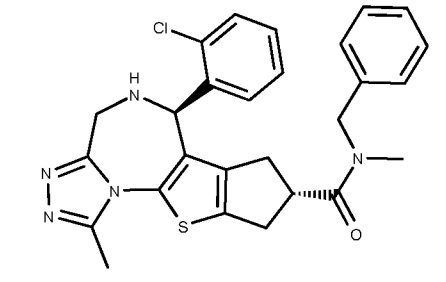
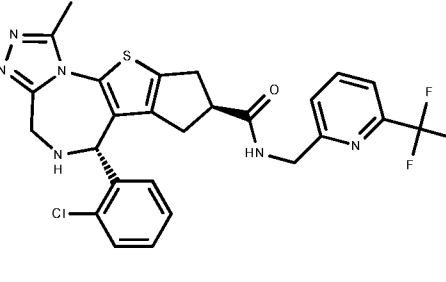
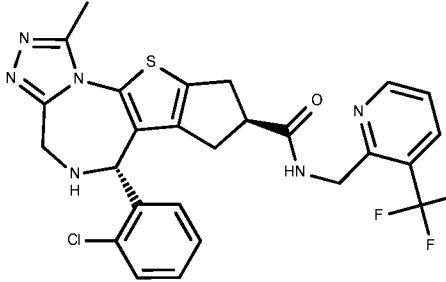
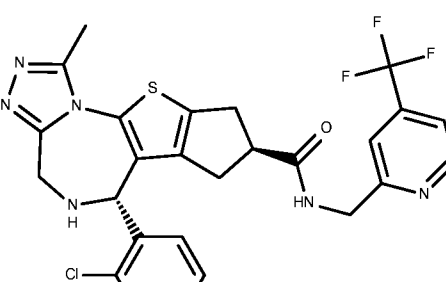
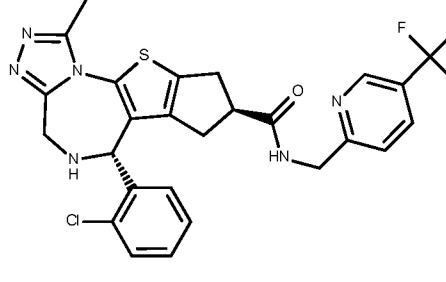
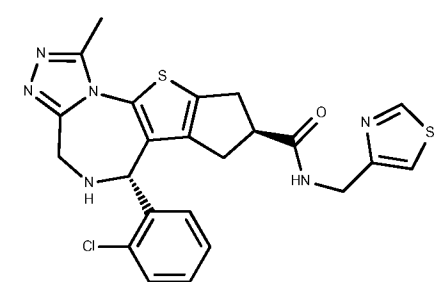
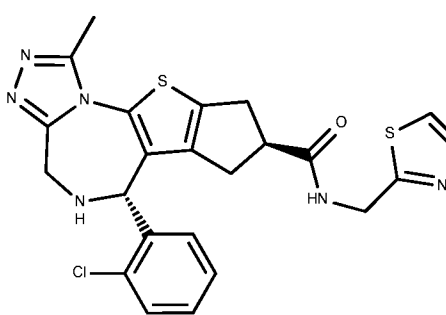
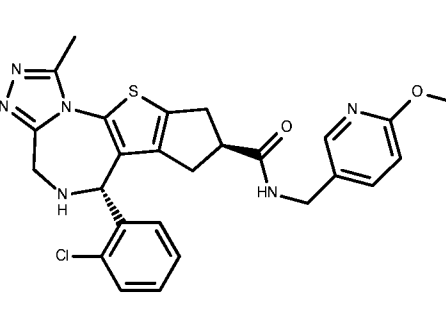
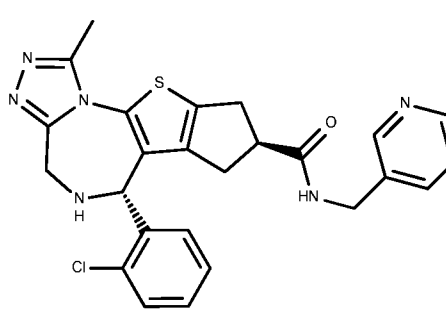
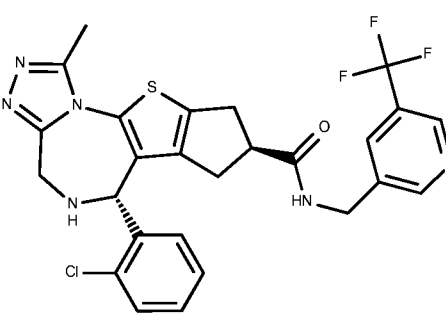
В соответствии с одним вариантом осуществления, соединение формулы (I.0) выбирают из группы, состоящей из

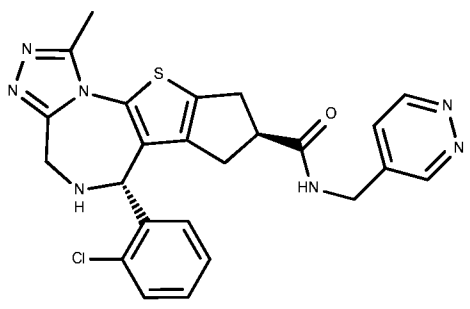
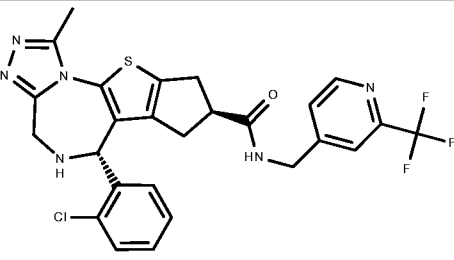
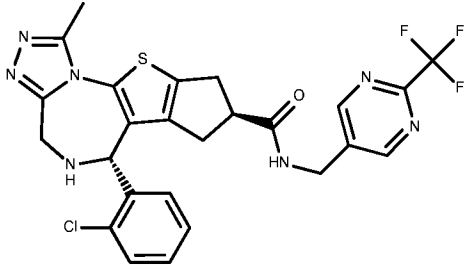
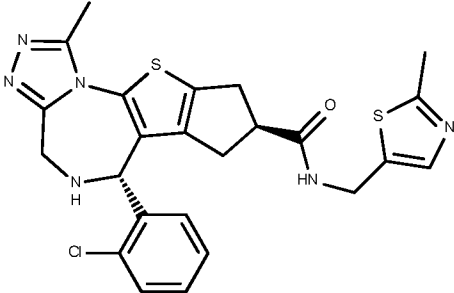
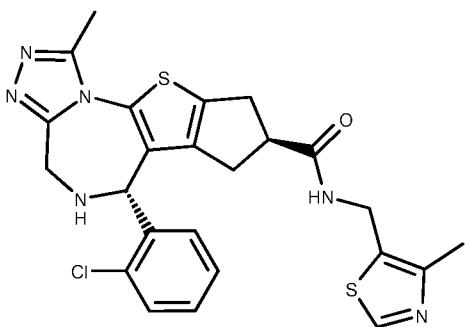
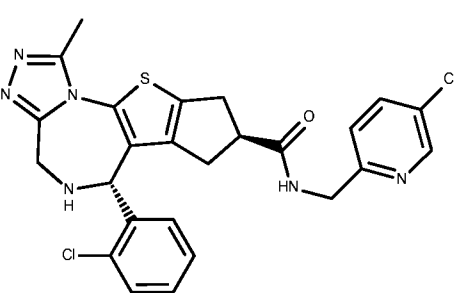
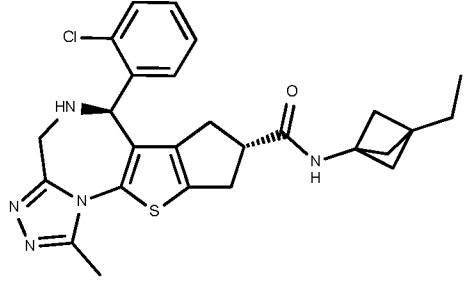
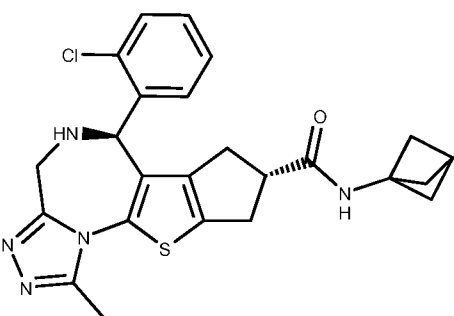
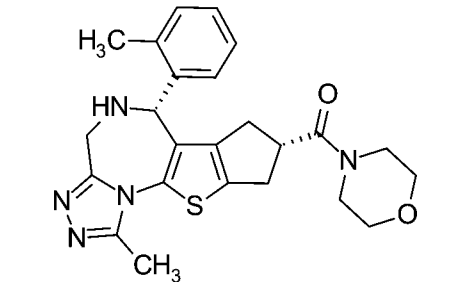
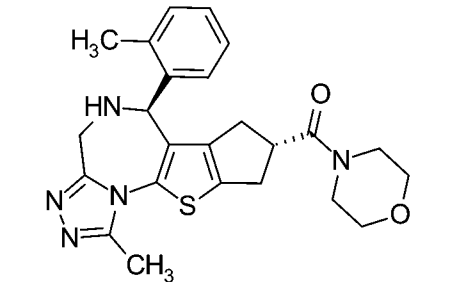
Прим.		Прим.	
2		3	

Прим.		Прим.	
4		5	
6		7	
8		9	
10		11	
12		13	

Прим.		Прим.	
14		15	
16		17	
18		19	
20		21	
22		23	

Прим.		Прим.	
24		25	
26		27	
28		29	
30		31	
32		33	

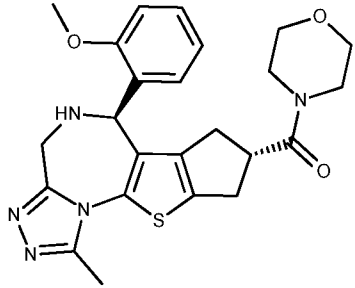
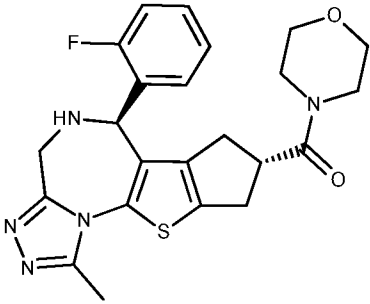
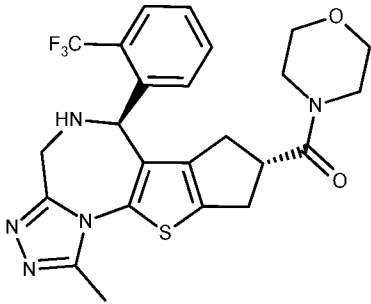
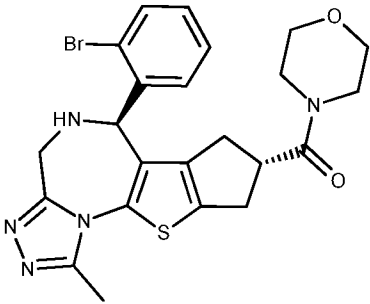
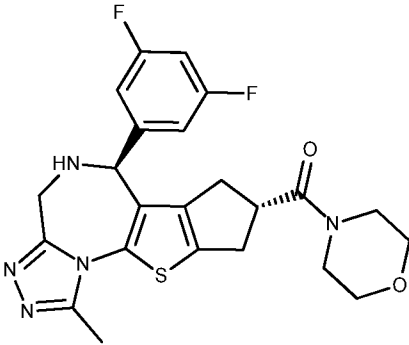
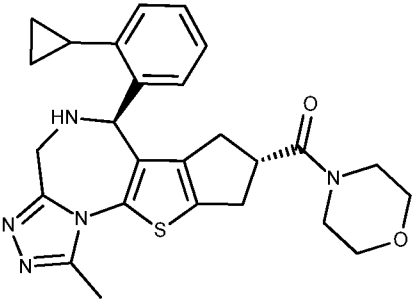
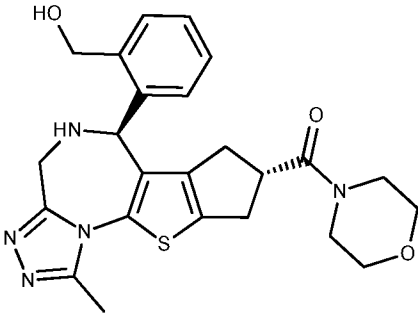
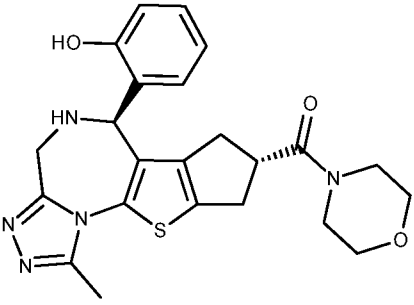
Прим.		Прим.	
34		35	
36		37	
38		39	
40		41	
42		43	

Прим.		Прим.	
44		45	
46		47	
48		49	
50		51	
63		64	

Прим.		Прим.	
68		69	
72		73	
76		78	

В соответствии с другим вариантом осуществления, соединение формулы (I.0) и/или (I.1) выбирают из группы, состоящей из

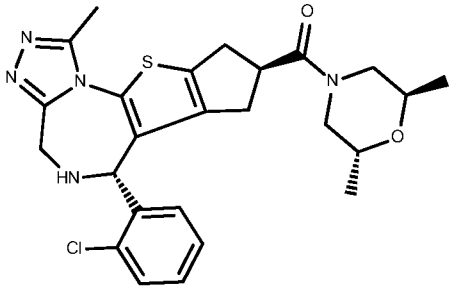
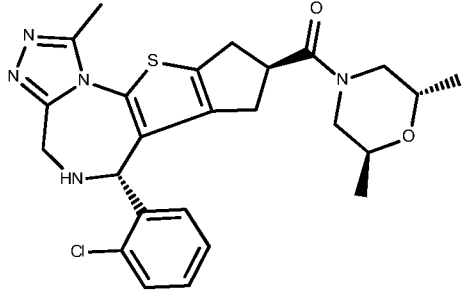
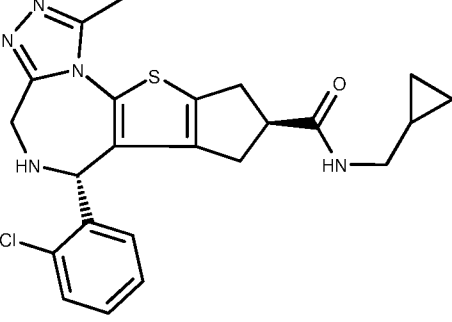
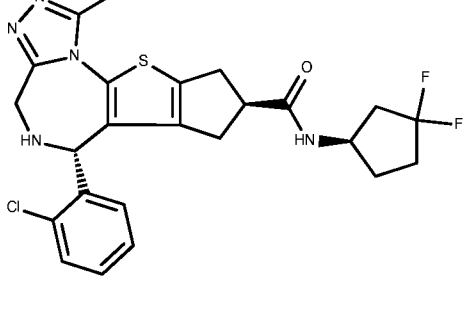
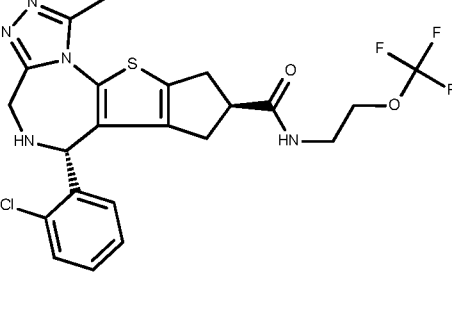
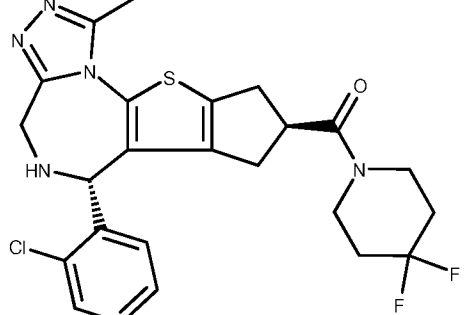
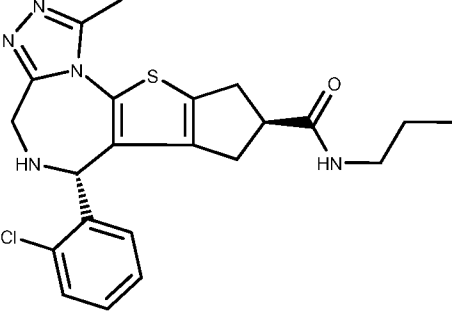
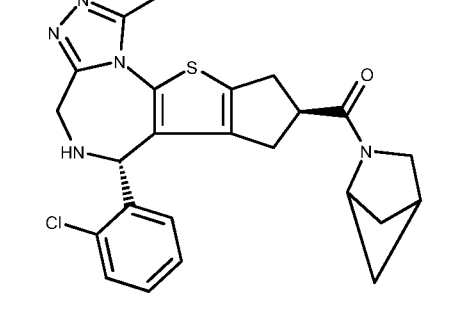
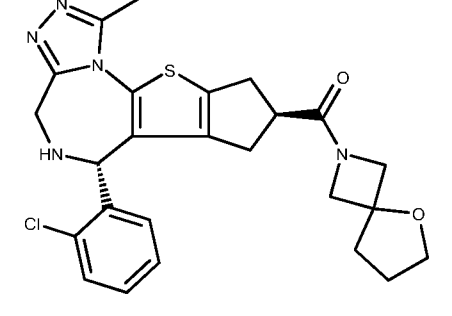
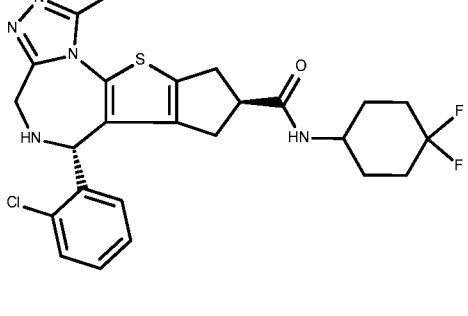
Изомер Прим.		Изомер Прим.	
52		53	

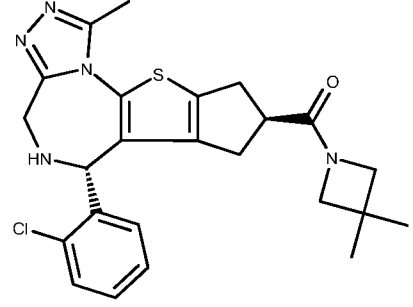
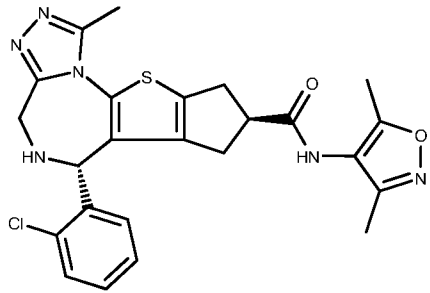
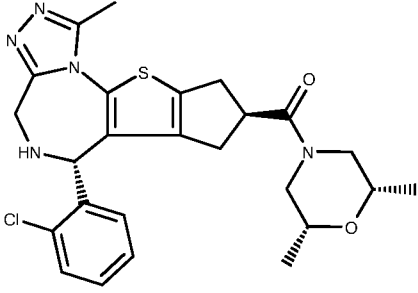
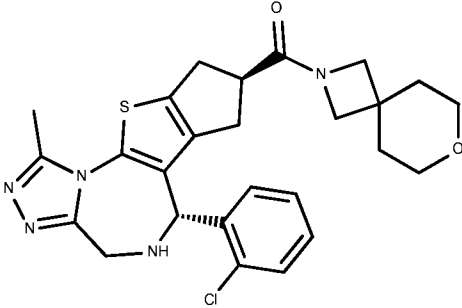
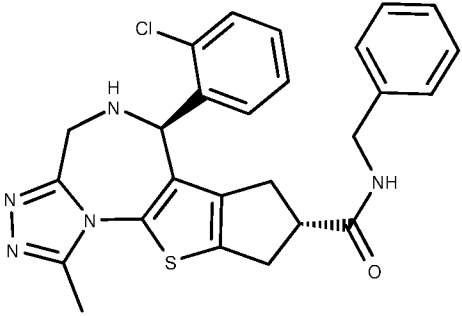
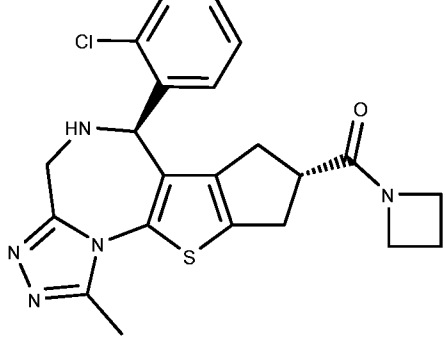
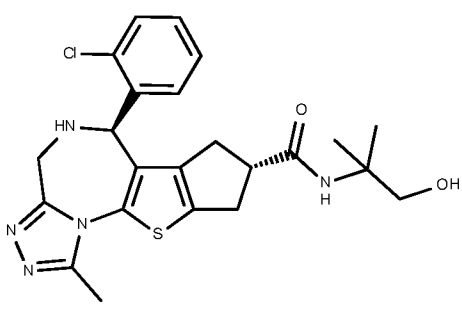
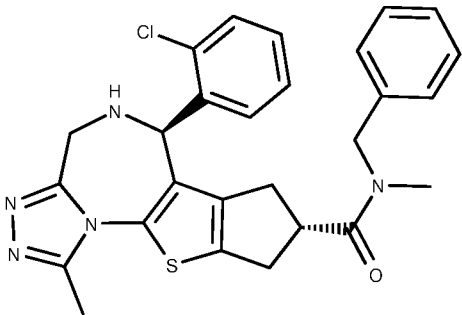
Изомер Прим.		Изомер Прим.	
54		55	
56		57	
58		59	
60		61	

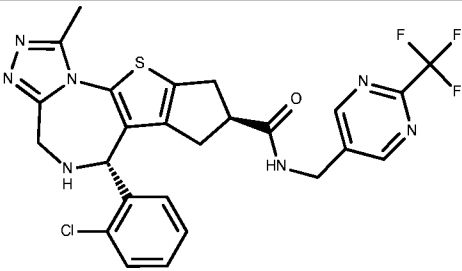
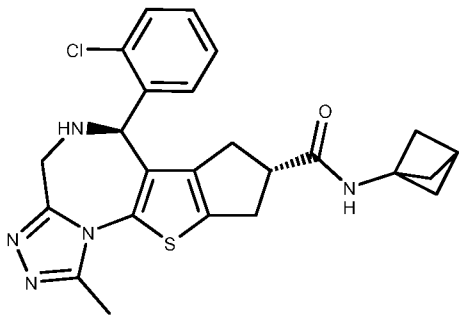
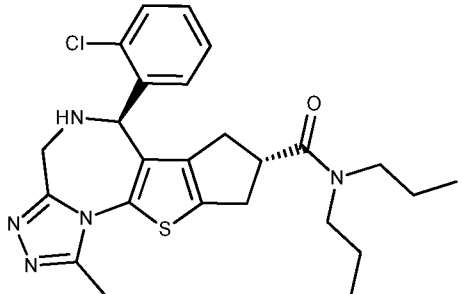
Изомер Прим.		Изомер Прим.	
62		65	
66		79	
80		81	

В соответствии с другим вариантом осуществления, соединение формулы (I.0) и/или (I.1) выбирают из группы, состоящей из

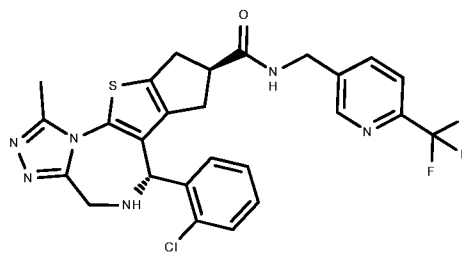
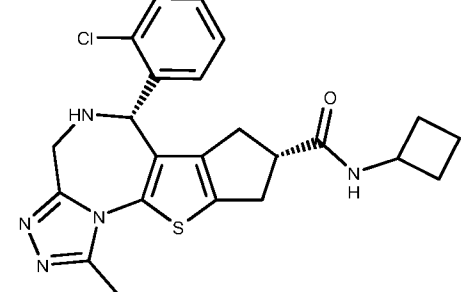
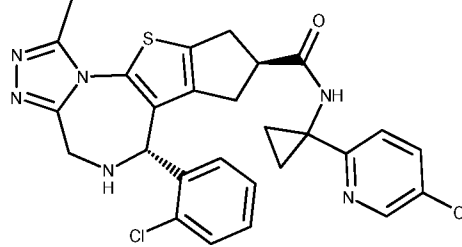
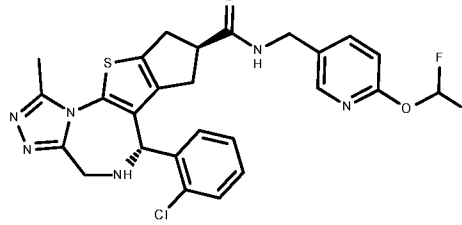
Прим.		Прим.	
2		4	

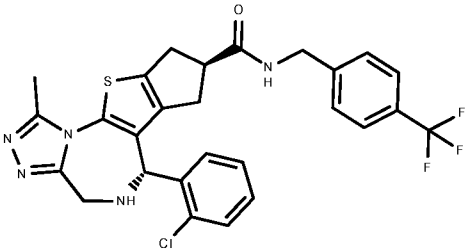
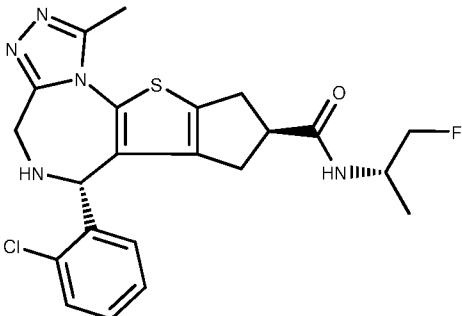
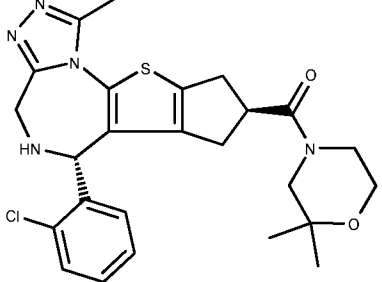
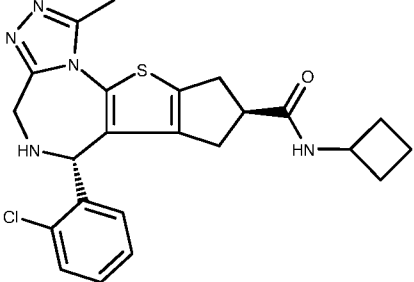
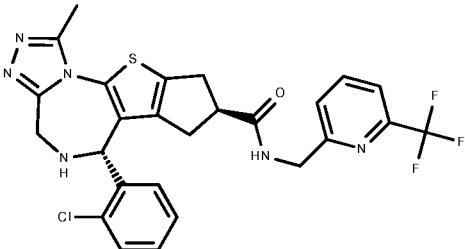
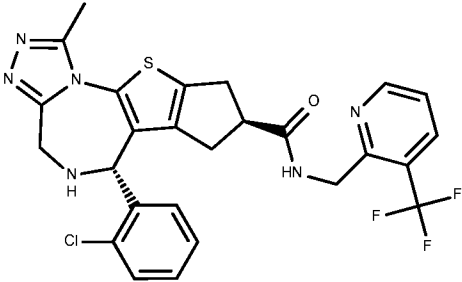
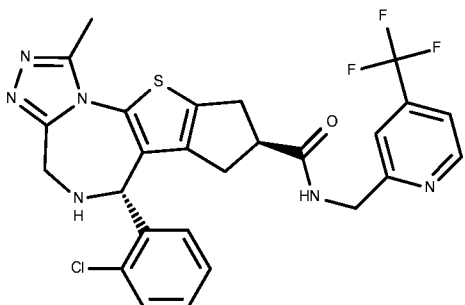
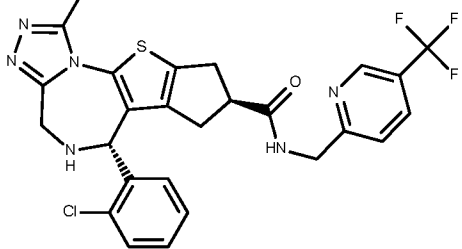
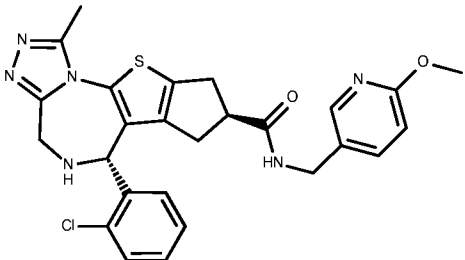
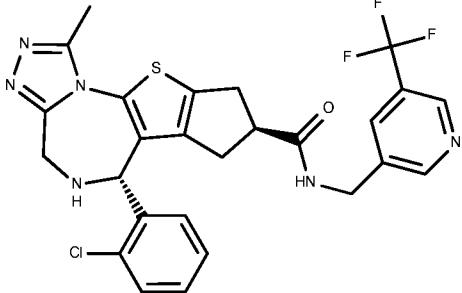
Прим.		Прим.	
5		6	
15		16	
17		18	
19		21	
22		23	

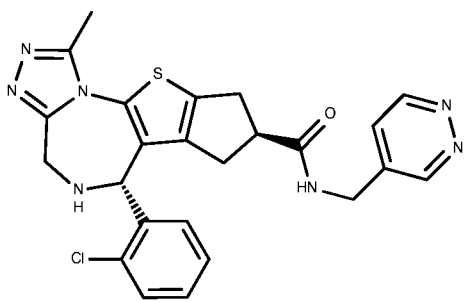
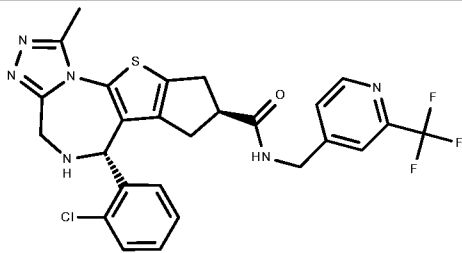
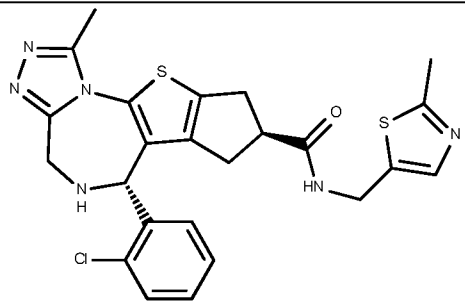
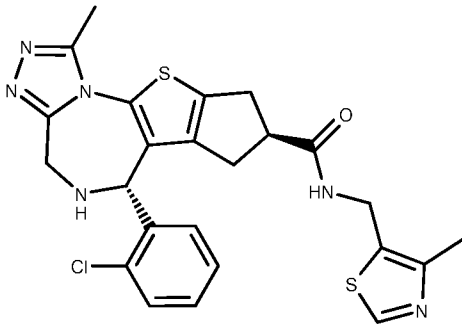
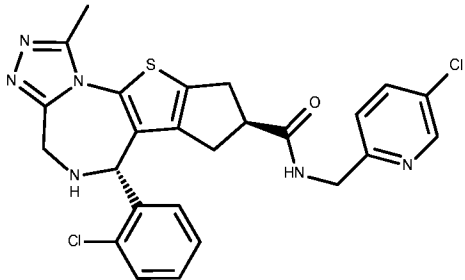
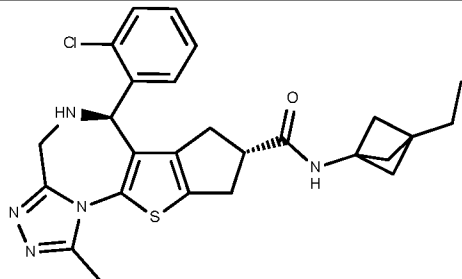
Прим.		Прим.	
24		25	
27		30	
31		32	
33		34	

Прим.		Прим.	
46		51	
73			

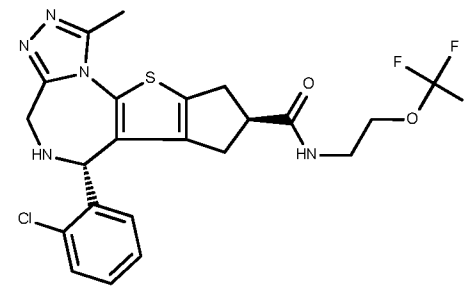
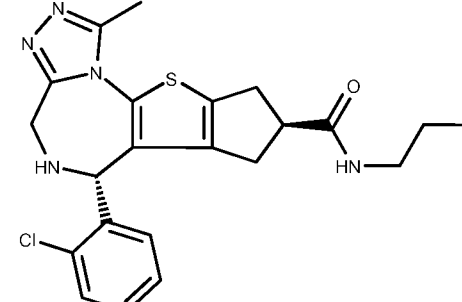
В соответствии с другим вариантом осуществления, соединение формулы (I.0) и/или (I.1) выбирают из группы, состоящей из

Прим.		Прим.	
7		9	
10		12	

Прим.		Прим.	
14		20	
26		28	
35		36	
37		38	
41		43	

Прим.		Прим.	
44		45	
47		48	
49		50	

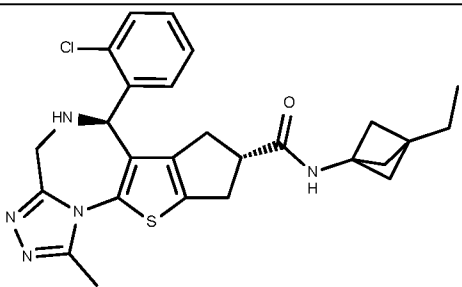
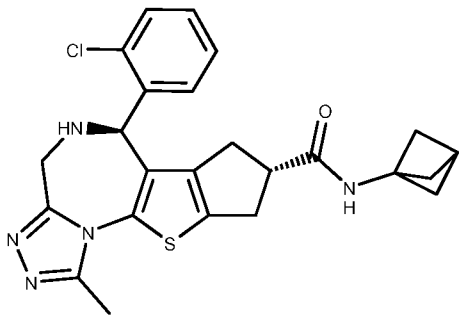
В соответствии с другим вариантом осуществления, соединение формулы (I.0) и/или (I.1) выбирают из группы, состоящей из

Прим.		Прим.	
17		19	

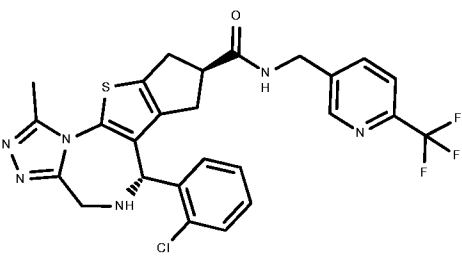
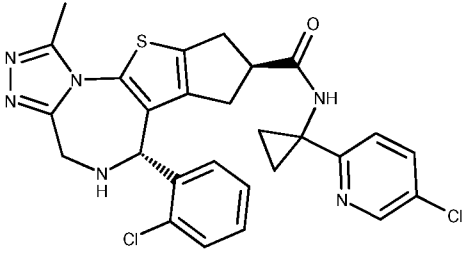
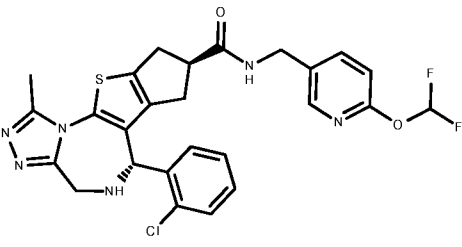
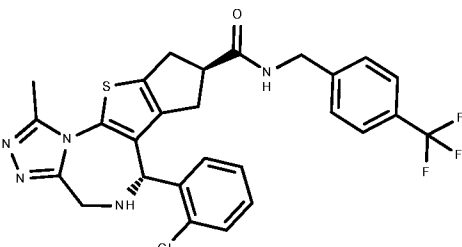
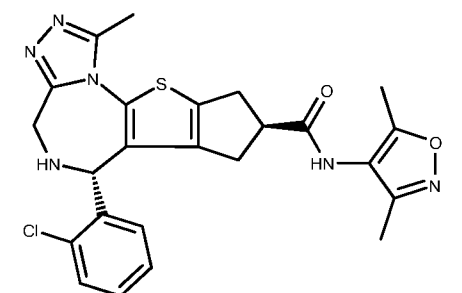
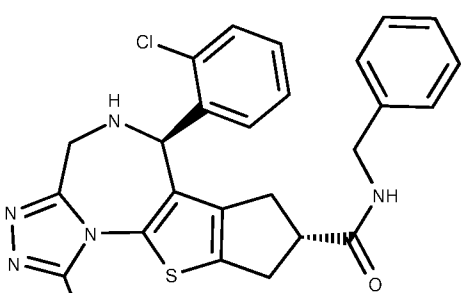
Прим.		Прим.	
20		33	
73			

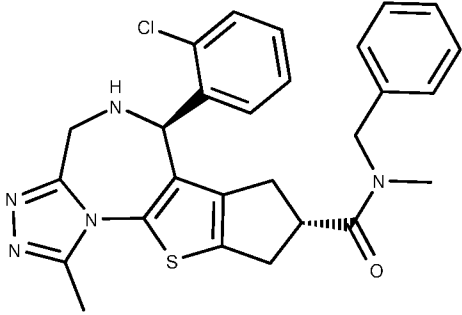
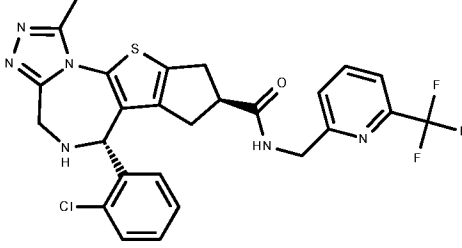
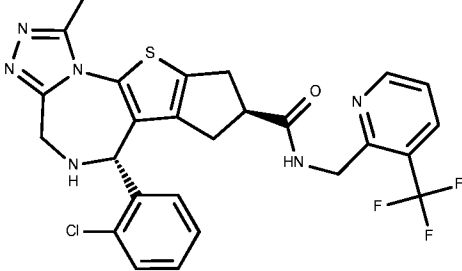
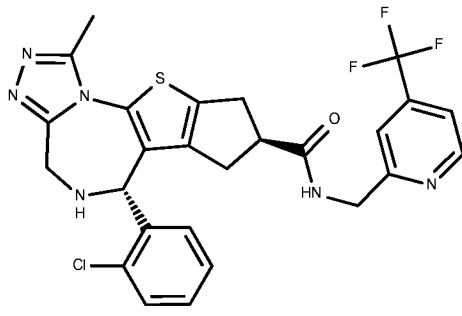
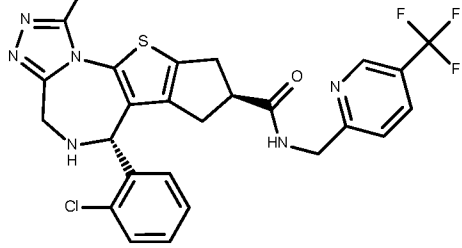
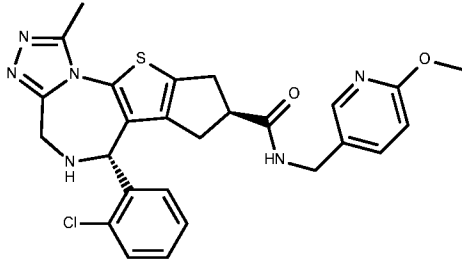
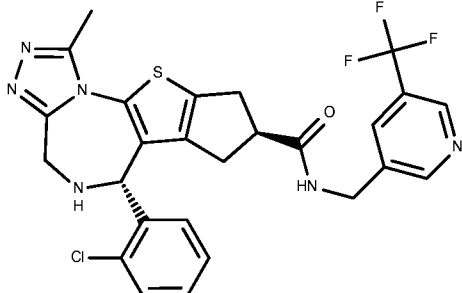
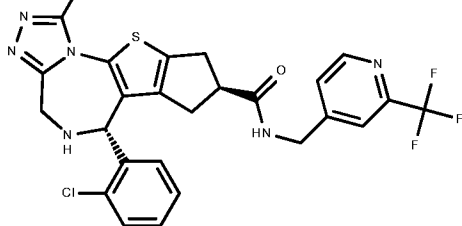
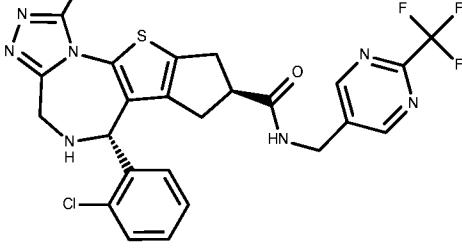
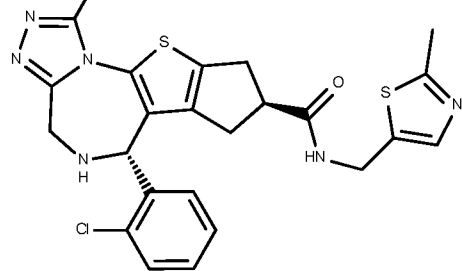
В соответствии с другим вариантом осуществления, соединение формулы (I.0) и/или (I.1) выбирают из группы, состоящей из

Прим.		Прим.	
15		16	
23		28	

Прим.		Прим.	
50		51	

В соответствии с другим вариантом осуществления, соединение формулы (I.0) и/или (I.1) выбирают из группы, состоящей из

Прим.		Прим.	
7		10	
12		14	
25		31	

Прим.		Прим.	
34		35	
36		37	
38		41	
43		45	
46		47	

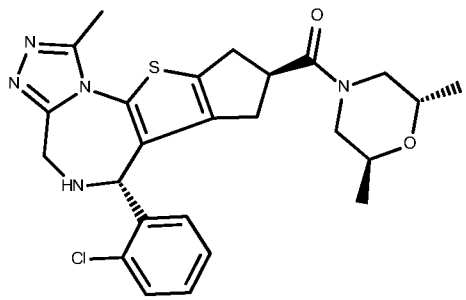
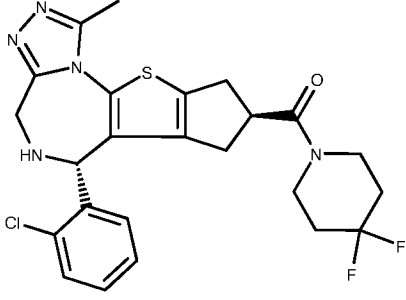
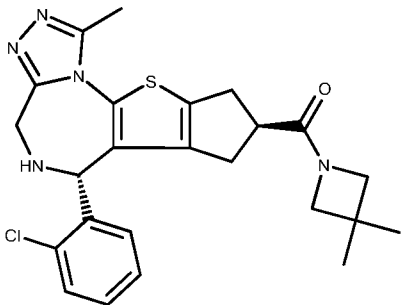
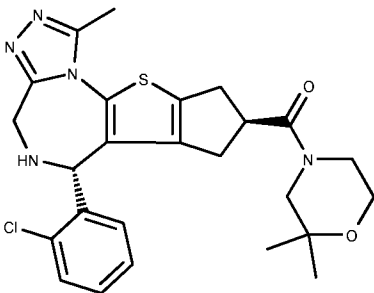
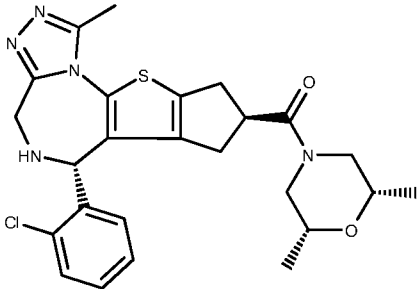
Прим.		Прим.	
48		49	

В соответствии с другим вариантом осуществления, соединение формулы (I.0) и/или (I.1) представляет собой

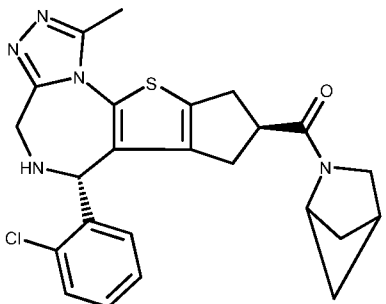
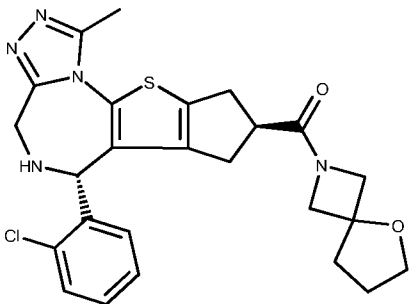
Прим.	II
2	

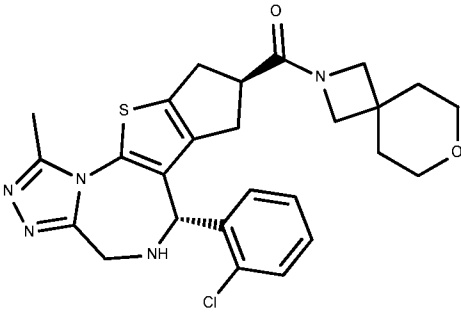
5 В соответствии с другим вариантом осуществления, соединение формулы (I.0) и/или (I.1) выбирают из группы, состоящей из

Прим.		Прим.	
4		5	

Прим.		Прим.	
6		18	
24		26	
27			

В соответствии с другим вариантом осуществления, соединение формулы (I.0) и/или (I.1) выбирают из группы, состоящей из

Прим.		Прим.	
21		22	

Прим.		Прим.	
30			

Получение

Соединения в соответствии с изобретением и промежуточные соединения для их получения можно получить, используя методы синтеза, которые известны 5 специалисту в данной области и описаны в литературе по органической химии, например, в стандартных учебниках, монографиях и обзорах, охватывающих основные, расширенные и специальные темы по органической химии, в частности, органический синтез. Предпочтительно, соединения получают аналогично методам получения, более подробно раскрытым ниже, в частности, 10 как описано в экспериментальном разделе. В некоторых случаях последовательность, установленная на схемах проведения реакций может варьироваться. Также можно использовать варианты таких реакций, которые известны специалисту в данной области техники, но подробно в настоящей заявке не описаны. Общие способы получения соединений в соответствии с 15 изобретением будут очевидны специалисту в данной области при изучении схем, представленных ниже. Исходные соединения являются коммерчески доступными или могут быть получены методами, которые описаны в литературе или в данной заявке, или могут быть получены аналогичным или подобным образом. Перед проведением реакции, любые соответствующие функциональные 20 группы в исходных соединениях могут быть защищены с использованием обычных защитных групп. Эти защитные группы могут быть снова отщеплены на подходящей стадии в рамках последовательности реакций с использованием методов, хорошо известных специалисту в данной области и описанных в литературе, посвященной применению защитных групп в органическом синтезе.

Схема 1:

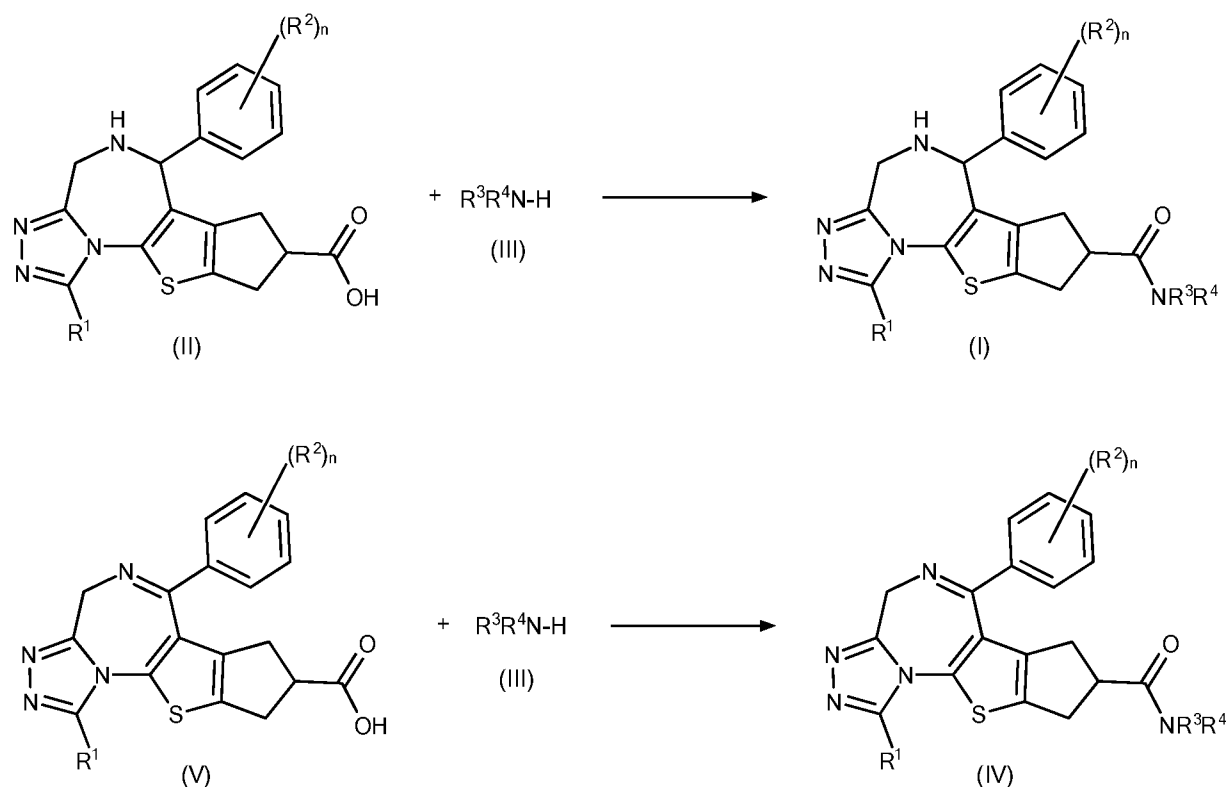
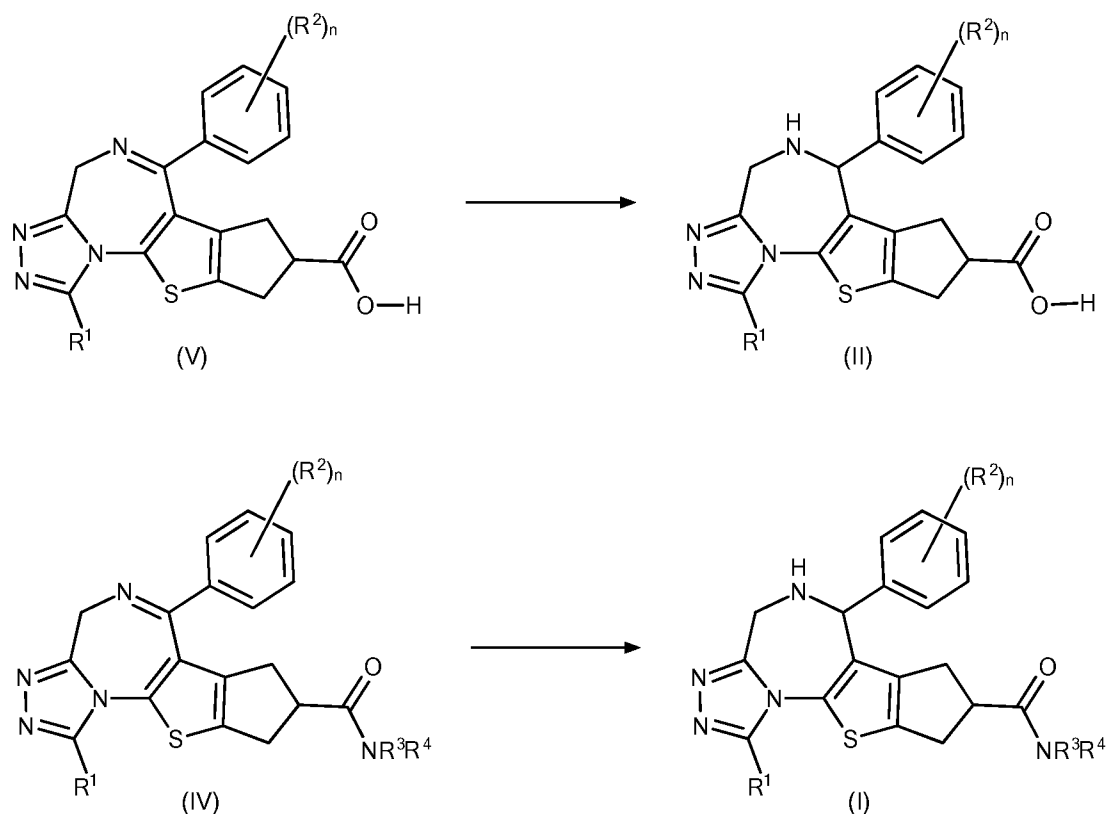


Схема 1: Соединения формулы (I), например, (I.0), (I.1) или (I.2), и соединения формулы (IV) можно получить из соответствующих кислот формулы (II) и формулы (V) (либо в виде свободной кислоты, либо в виде карбоксилата с подходящим катионом металла, таким как Li^+ , Na^+ , K^+ и т.д.), соответственно, и подходящего амина формулы (III) (либо в виде свободного амина, либо в виде соли, такой как гидрохлорид, гидробромид и т.д.), посредством использования подходящего агента сочетания (например, гексафторфосфата O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония (НАТУ), тетрафторбората O-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония (ТВТУ), гексафторфосфата (бензотриазол-1-илокси)трипирролидинофосфония (ПуВОР), карбодиимидных реагентов и т.д.) и основания (например, триэтиламина, N,N-диизопропилэтиламина, пиридина и т.д.) в подходящем растворителе (например, ДХМ, ТГФ, 1,4-диоксане, ДМФА, N,N-диметилацетамиде и 1-метил-2-пирролидиноне) при температуре от $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ до $100\text{ }^{\circ}\text{C}$; R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , и n в Схеме 1 имеют значения, как определено выше. Альтернативно, соответствующую карбоновую кислоту превращают в хлорангидрид карбоновой кислоты (используя, например, оксалилхлорид или тионилхлорид в ДХМ) и сочетают как

таковой с амином (III) в присутствии подходящего основания (например, триэтиламина, N,N-диизопропилэтиламина, пиридина и т.д.).

Соединения формулы (IV) описаны в литературе, а также могут быть получены в энантиомерно обогащенной или чистой форме (см., например, DE4132763A1, EP0388789A1, EP0254245A1, EP0450504A1 и Med. Res. Rev. 1989, 9, 181-218).

Схема 2:



10 Схема 2: Имины формулы (IV) и формулы (V), где R¹, R², R³, R⁴ и n имеют значения, как определено выше, можно восстановить до соответствующих аминов (II) и (I), соответственно, посредством использования водорода в присутствии катализатора на основе переходного металла или подходящего источника гидрид-ионов. Подходящими источниками гидрид-ионов могут быть
15 борогидриды, такие как NaBH₄, KBH₄, Na(NC)BH₃, NaHB(OAc)₃, Me₄NBH₄ и ⁿBu₄NBH₄, аланаты, такие как LiAlH₄, селектриды, такие как L-селектрид, HAlⁱBu₂, бораны, такие как пинаколборан, H₃B*ТГФ, 9-BBN-H и Et₂BH, силаны, такие как Et₃SiH и Cl₃SiH, причем, в зависимости от природы такого источника гидрид-ионов, их используют в присутствии кислоты Льюиса или Бренстеда, или

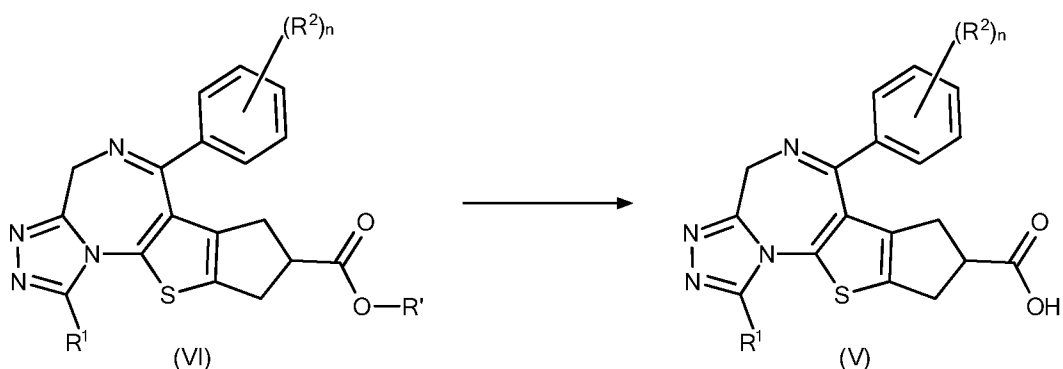
переходного металла в подходящем растворителе (например, толуоле, ДХМ, ТГФ, MeCN, H₂O и т.д. или их смесях, в зависимости от используемого гидрида и условий) при температуре от низкой до повышенной (от -70 °C до 100 °C). Более конкретный протокол эксперимента, который в более общем случае можно
5 применять для вышеуказанной цели, охватывает NaBH₄ и кислоту, например, водный раствор HCl или уксусную кислоту, в 1,2-дихлорэтаноле при температуре от 0 °C до 40 °C. Активные катализаторы, которые можно применять в комбинации с молекулярным водородом, предпочтительно получают, например, из Co, Ni, Pd, Pt, Rh, Ru и Ir. Восстановление имида в присутствии одного из
10 этих катализаторов на основе переходных металлов, необязательно в присутствии лиганда, координирующего переходный металл, и других добавок, можно проводить водородом (при давлении от 1 до 200 бар) в подходящем растворителе (например, ДХМ, EtOAc, EtOH, ТГФ и т.д.) при температуре от 0 °C до 150 °C. Соединения (I) и (II), полученные в соответствии с этим способом,
15 в зависимости от применяемого восстановителя и условий, представляют собой смеси диастереомеров или чистые диастереомеры и могут быть разделены на индивидуальные стереоизомеры методами, известными специалисту в данной области, с обеспечением чистых стереоизомеров, например, (I.1) или (I.2).

Восстановление имида (IV) или (V) можно также проводить
20 стереоселективным образом путем использования либо хирального гидрида, либо водорода в присутствии хирального катализатора с обеспечением соединения (I) или (II) в виде обогащенного стереоизомером соединения или чистого стереоизомера в зависимости от энантиочистоты исходного имида (IV) или (V) и применяемых условий. Например, хиральный гидрид, образующийся в
25 результате реакции ⁿBu₄NBH₄ и (S)- или (R)-N-бензилоксикарбонил(Cbz)-пролина
(→ ⁿBu₄NHB((S) или (R)-N-Cbz-пролин)₃) может быть подходящим реагентом для восстановления иминов (IV) и (V) с высокой стереохимической селективностью. Реакцию предпочтительно проводят в ДХМ при температуре от
30 -78 °C до 40 °C с образованием хирального гидрида на отдельной стадии или *in situ* перед добавлением имида.

Восстановление имида также можно проводить с использованием сложного эфира (VI) (Схема 3) при определенных условиях, описанных выше, с получением соответствующего амина, который можно превратить в соединение

(II) путем гидролиза сложноэфирной группы, как описано ниже (Схема 3), и затем в соединение (I) путем сочетания с амином (III), как дополнительно очерчено выше (Схема 1).

5 **Схема 3**

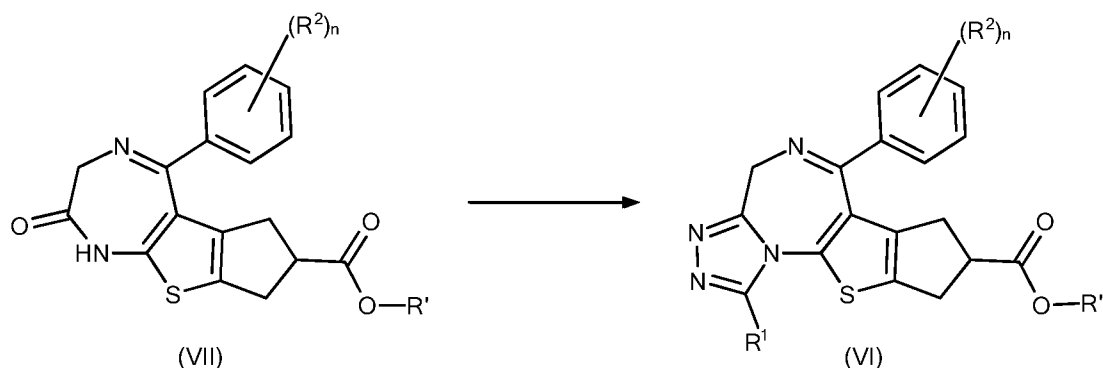


$R' = C_{1-4}$ -алкил или бензил

Схема 3: Кислоты формулы (V), где R^1 , R^2 и n имеют значения, как определено выше, предпочтительно получают из соответствующего сложного эфира (VI) посредством гидролиза или гидрогенолиза в зависимости от природы
10 эфира (VI) посредством гидролиза или гидрогенолиза в зависимости от природы R' . Сложные эфиры с низшими алкильными группами, такие как этиловые или метиловые сложные эфиры, предпочтительно расщепляют путем гидролиза гидроксидом, таким как NaOH, LiOH или KOH, в смеси воды и подходящего смешивающегося растворителя (например, ТГФ, MeOH, EtOH, 1,4-диоксана или
15 их смесей) при температуре окружающей среды или при повышенной температуре. Кислоту можно выделить либо в виде соли с катионом металла, либо в виде карбоновой кислоты. Сложный *трет*-бутиловый эфир предпочтительно расщепляют путем обработки кислотой (например, хлористоводородной кислотой или ТФУ) в подходящем растворителе (например,
20 ДХМ, 1,4-диоксане, MeOH, EtOH, ТГФ, воде или их смесях). Сложный бензиловый эфир предпочтительно расщепляют путем гидрогенолиза с использованием подходящего катализатора (например, палладия на угле) в подходящем растворителе (например, EtOH, MeOH, ТГФ, ДХМ, или EtOAc) в атмосфере водорода (предпочтительно 1 - 5 бар).

25 Соединения формулы (V) описаны в литературе, а также могут быть получены в энантиомерно обогащенной или чистой форме (см., например, EP0388789A1, EP0254245A1 и DE4132763A1).

Схема 4



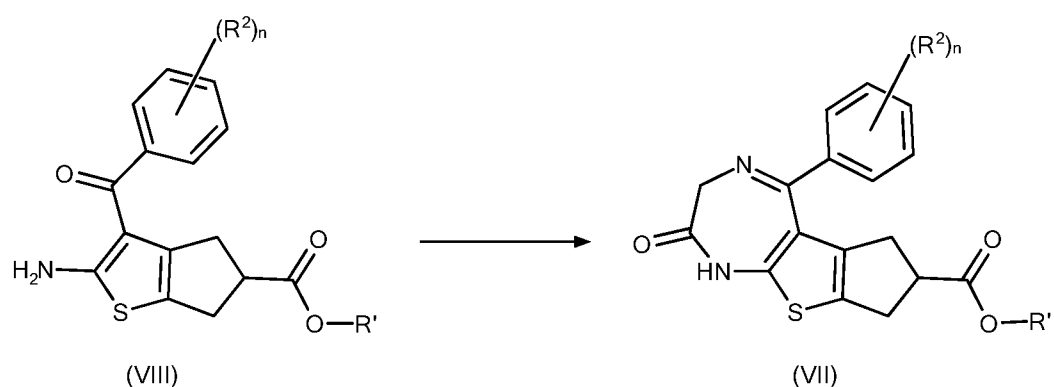
$R^2 = C_{1-4}$ -алкил или бензил

5 Схема 4: Сложные эфиры формулы (VI), где R^1 , R^2 и n имеют значения, как определено выше, можно получить из амидов (VII), используя различные стратегии синтеза. Более предпочтительный способ включает превращение амидной группы в (VII) в соответствующий имидоилхлорид или ангидрид-эфир фосфорной кислоты с использованием диэтилхлорфосфата в присутствии
10 основания (например, 1,8-диазабисцикло[5.4.0]ундецена (DBU)) в подходящем растворителе (например, ТГФ, 1,4-диоксане и т.д.) при средней температуре (предпочтительно от 0 °С до 40 °С). Затем к такому активированному амиду добавляют соответствующим образом синтезированный ацилгидразин (R^1 -CO-NHNH₂) с обеспечением N-ациламиноамидинового производного, которое
15 можно превратить в триазол путем нагревания (в зависимости от обстоятельств до 140 °С).

Альтернативно, триазол (VI) можно получить, применяя 3-стадийную методику через тиоамидный вариант амида (VII), который затем обрабатывают гидразином с получением соответствующего N-аминоамидина, который в свою очередь превращают в триазол обработкой соответствующим ортоэфиром (R^1 -C(OC₁₋₂-алкил)₃). Этот способ, его варианты, и альтернативные пути синтеза описаны в литературе по органической химии и известны специалисту в данной области (см., например, EP0388789A1 и EP0254245A1).

Соединения формулы (VI) описаны в литературе, а также могут быть
25 получены в энантиомерно обогащенной или чистой форме (см., например, EP0388789A1).

Схема 5



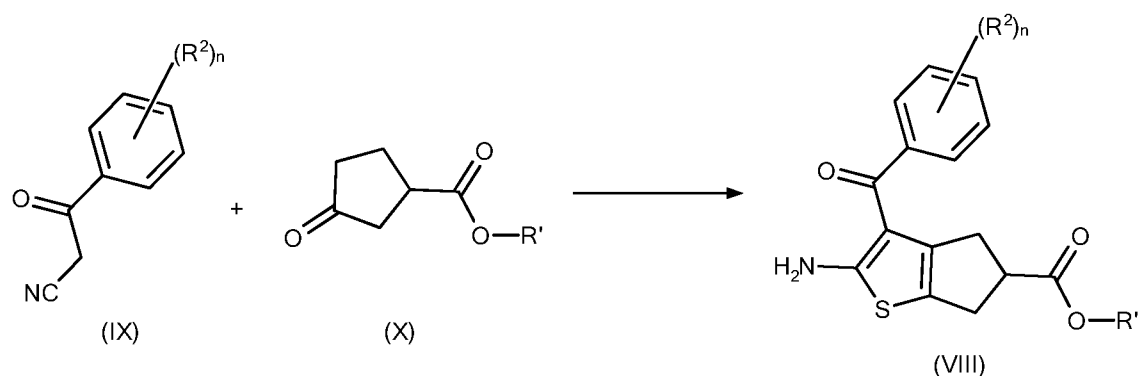
$R' = C_{1-4}$ -алкил или бензил

Схема 5: Сложные эфиры формулы (VII), где R^2 и n имеют значения, как
5 определено выше, можно получить из кетонов (VIII) в одну, две или три
отдельные стадии синтеза. Хорошо зарекомендовавший себя синтез соединения
(VII) проходит через N-бромацетильное производное соединения (VIII), которое
можно получить путем обработки соединения (VIII) бромацетилбромидом в
присутствии основания (например, $NaHCO_3$), в подходящем растворителе
10 (например, толуоле и воде) при температуре от 0 °C до 80 °C. Это
промежуточное соединение затем обрабатывают источником аммиака
(например, водным раствором аммиака или аммиаком в ТГФ) для замещения
брома и получения соответствующего N-аминоацетильного производного. Затем
формируют семичленное кольцо по реакции аминогруппы с кетогруппой с
15 помощью подходящих добавок в подходящем растворителе (например, таких как
силикагель в толуоле, пиридин в НОАс или метансульфоная кислота в 1,4-
диоксане) при повышенной температуре (предпочтительно от 30 °C до 130 °C) с
получением соединения (VII).

Этом способ также раскрыт в литературе и применяется для синтеза
20 энантимерно обогащенного или чистого соединения (см., например,
EP0254245A1 и EP0388789A1).

Соединения (VII) также можно получить с помощью только одной стадии
реакции из соединений (VIII), как сообщается в Org. Lett. 2017, 19, 1454–1457.

25 **Схема 6**



$R' = C_{1-4}$ -алкил или бензил

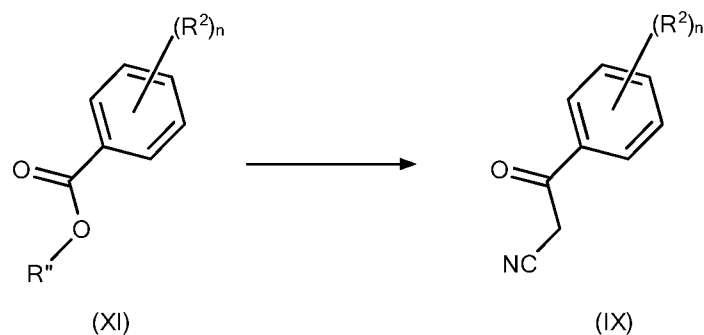
Схема 6: Соединения формулы (VIII) можно получить из цианокетонов (IX) и кетонов (X), следуя протоколу раскрытому для так называемой реакции Гевальда; R^2 и n на Схеме 6 имеют значения, как определено выше. Соответственно, соединения (IX) и (X) объединяют и обрабатывают основанием (например, NEt_3 , $HNEt_2$, морфолином, пиперидином, пиридином и т.д.) в присутствии элементарной серы в растворителе (например, MeOH, EtOH, ДМФА, 1,4-диоксане и т.д.) при температуре от 0 °C до 120 °C.

Альтернативно, это превращение можно проводить в две отдельные стадии, образуя продукт конденсации из соединений (IX) и (X) на первой стадии (реакция Кневенагеля) и продукт (VIII) на второй после обработки элементарной серой и основанием.

Варианты этих способов описаны в литературе по органической химии.

Соединения (IX) являются известными соединениями или могут быть получены по аналогии с ними. В литературе по органической химии также сообщалось о принципиальной и специфической возможности получения энантиомерно обогащенных или чистых соединений (X) (см., например, EP0388789A1, Archiv der Pharmazie 1996, 329, 291-300, и Green Chem. 2017, 19, 5122-5130).

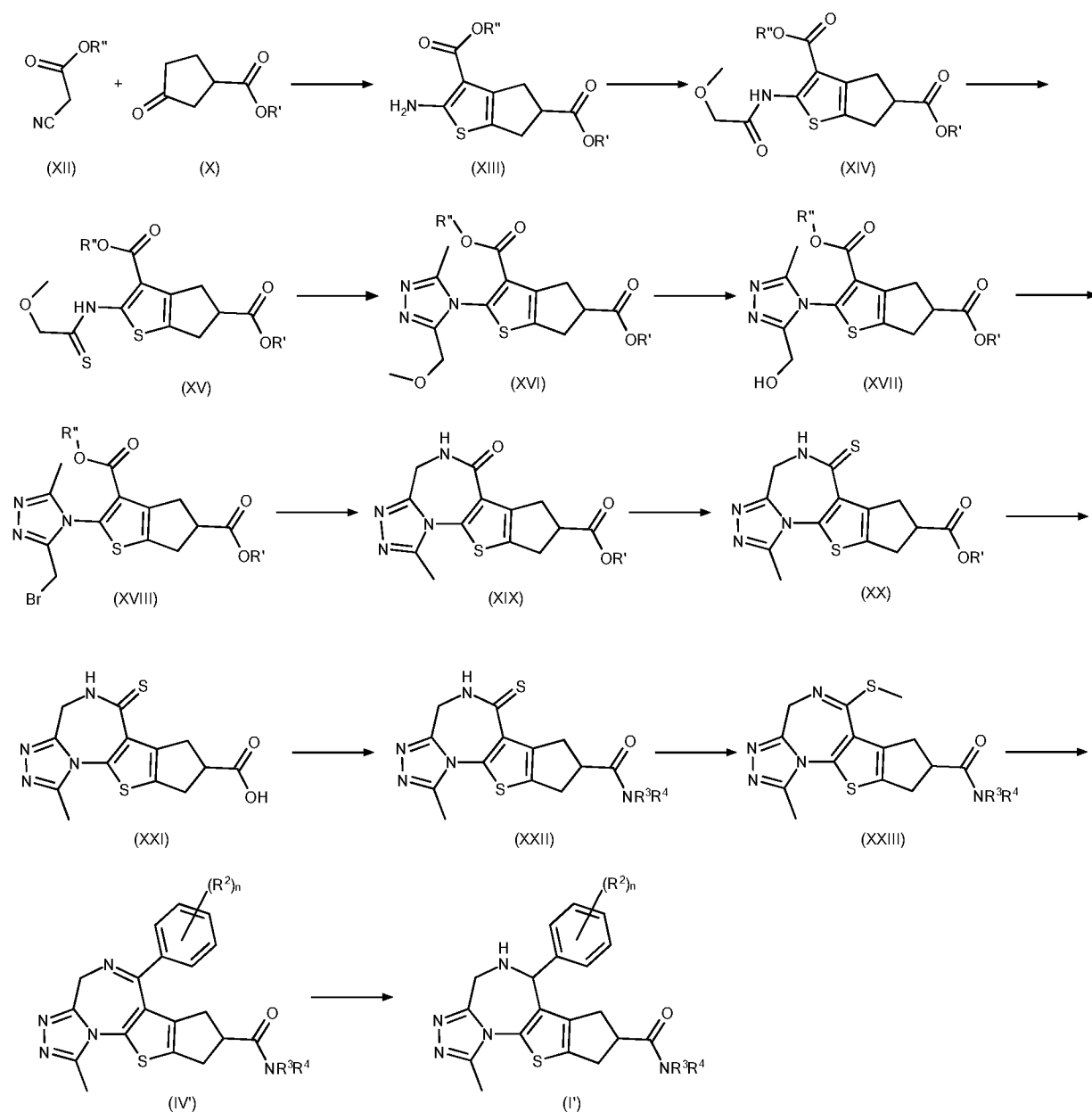
Схема 7



$R'' = C_{1-4}$ -алкил или бензил

Схема 7: Цианокетоны формулы (IX), где R^2 и n имеют значения, как
5 определено выше, предпочтительно получают из соответствующего сложного эфира (XI) и депротонированного ацетонитрила ($NCCCH_2$) в подходящем растворителе (например, ТГФ, толуоле, MeCN, ДМФА, ДМСО, 1,4-диоксане и т.д.) при температуре от -78 °C до 100 °C. Депротонированный ацетонитрил получают из ацетонитрила путем депротонирования подходящим основанием
10 (например, NaH, LiN^iPr_2 , $LiN(SiMe_3)_2$, KO^tBu и т.д.) предпочтительно в одном из растворителей, используемых для последующей реакции со сложным эфиром (XI) при температуре от -78 °C до 40 °C, в зависимости от используемого основания. Дальнейшие пути синтеза и методики получения соединений формулы (IX) описаны в литературе по органической химии.

Схема 8



$R^3 = C_{1-4}$ -алкил или бензил; $R^{3'} = C_{1-4}$ -алкил или бензил

Схема 8: Соединения формулы (I) также можно получить путем, 5 очерченным на Схеме 8; где R^2 , R^3 , R^4 и n имеют значения, как определено выше. Последовательность реакций синтеза начинается с реакции Гевальда - кетона (X) и сложного цианоэфира (XII) - с обеспечением аминотиофена (XIII) (конкретные условия реакции см. экспериментальный раздел и WO2008/063667A1). Аминотиофен (XIII) можно ацетилировать по атому N метоксиацетилхлоридом в присутствии основания (например, пиридина) в 10 инертном растворителе (например, ДХМ) при температуре окружающей среды с

обеспечением соединения (XIV). Метоксигруппа служит в качестве маскирующей уходящей группы, которую необходимо заменить на более поздней стадии синтеза путем проведения реакции с аммиаком с целью введения аминогруппы. Таким образом, для этой цели можно рассматривать

5 использование многих других замаскированных или защищенных аминоеквивалентов, таких как фенокси взамен метокси. Соединение (XIV) затем можно превратить в триазол (XVI) через тиаамид (XV). Последнее соединение можно получить путем обработки (XIV) реактивом Лавессона (или пентасульфидом фосфора) в растворителе (например, 1,4-диоксане или толуоле)

10 при повышенной температуре (от 60 °С до 120 °С). Триазол (XVI) можно получить путем обработки тиаамида (XV) гидразином в растворителе (например, ТГФ или 1,4-диоксане) при температуре окружающей среды с обеспечением N-аминоамидинового промежуточного соединения, и последующей реакцией с триалкилортоацетатом (например, MeC(OMe)₃) или диалкилацеталем ацетамида

15 (например, MeC(OMe)₂(NMe₂), необязательно в присутствии кислоты (например, *n*-TsOH или MeCOOH), при повышенной температуре (прибл. 60 °С – 120 °С). Взамен этого, в аналогичных условиях альтернативно можно использовать ацетилгидразин с обеспечением триазола. Бромид (XVIII) можно получить из соединения (XVI) путем замены метоксигруппы на бром непосредственно или

20 через спиртовое производное (XVII) в зависимости от применяемых условий. Способ через получение спирта требует расщепления простого метокси-эфира (например, с помощью BBr₃ в ДХМ) и последующего замещения гидроксильной группы на Br (например, с помощью MeSO₂Br и NEt₃ в ДХМ). Соединение (XIX) затем можно получить путем обработки бромидом (XVIII) аммиаком (например, в

25 метаноле при температуре окружающей среды) и нагревания продукта замещения необязательно в присутствии дополнительного основания (например, NEt₃) для одновременного выполнения циклизации и образования амида. Тиаамид в (XX) можно получить путем обработки амида (XIX) реактивом Лавессона или P₂S₅ в инертном растворителе (например, толуоле или 1,4-

30 диоксане) при повышенной температуре (предпочтительно от 60 °С до 120 °С). Принципиальные способы, описанные на Схеме 3, гидролиз сложного эфира, и Схеме 1, образования амида, можно использовать для превращения сложноэфирной функции в (XX) в соответствующий амид с получением соединения (XXII); гидролиз сложного эфира можно осуществить, используя

NaOH в смеси воды и метанола при температуре окружающей среды, в то время как образование амида можно провести с целевым амином (R^3R^4N-H) и карбонилдиимидазолом в ДМФА при комнатной температуре. Метилирование серы в тиоамиде (XXII) можно выполнить метилйодидом или метилтрифлатом, 5
необязательно в присутствии основания (например, KOtBu), в растворителе (например, ацетоне или MeCN) при температуре окружающей среды с получением соединения (XXIII), которое включает функциональную группу ($-N=C(SMe)-$), поддающуюся катализируемым переходными металлами реакциям сочетания с ароматическими нуклеофилами, такими как бороновые кислоты или 10
галогениды цинка, для присоединения ароматических остатков. Сочетание соединения (XXIII) с ароматическими бороновыми кислотами ($R-B(OH)_2$) можно проводить с катализатором на основе переходного металла - Pd (например, $Pd(PPh_3)_4$) и добавкой на основе Cu (например, такой как тиофен-2-карбоксилат меди(I)) в растворителе (например, NMP или 1,4-диоксане) при температуре 15
о окружающей среды или при повышенной температуре (предпочтительно от 20 °C до 120 °C) с обеспечением соединений (Γ'), т.е. соединений (I), где R^1 означает метильную группу. Схема синтеза, очерченная на Схеме 8, не ограничивается соединениями, несущими метил в качестве R^1 , а в принципе может быть распространена на любой другой остаток, охватываемый значениями 20
 R^1 , как определено выше.

Соединения формулы (I) можно разделить на их энантиомеры и/или диастереомеры, как указано ниже. Таким образом, например, *цис/транс* смеси можно разделить на их *цис*- и *транс*-изомеры, диастереомерные смеси можно разделить на их диастереомеры, а рацемические соединения можно разделить на 25
их энантиомеры.

Цис/транс смеси можно разделить на их *цис*- и *транс*-изомеры, например, с помощью хроматографии. Соединения формулы (I), которые встречаются в виде рацематов, можно разделить методами, известными *per se*, на их оптические антиподы, а диастереомерные смеси соединений общей формулы (I) 30
можно разделить на их диастереомеры, воспользовавшись преимуществами их различных физико-химических свойств с использованием методов, известных *per se*, например, хроматографии и/или фракционной кристаллизации; если соединения, полученные после этого, представляют собой рацематы, их можно разделить на энантиомеры, как указано ниже.

Рацематы предпочтительно разделяют с помощью колоночной хроматографии на хиральных фазах или с помощью кристаллизации из оптически активного растворителя, или с помощью реакции с оптически активным веществом, которое образует соли или производные, такие как сложные эфиры или амиды, с рацемическим соединением. Соли могут быть образованы с энантиомерно чистыми кислотами в случае основных соединений и с энантиомерно чистыми основаниями в случае кислых соединений. Диастереомерные производные образуют с энантиомерно чистыми вспомогательными соединениями, например, кислотами, их активированными производными, или спиртами. Разделения полученной таким образом диастереомерной смеси солей или производных можно достичь, используя преимущества их различных физико-химических свойств, например, различий в растворимости; свободные антиподы можно высвободить из чистых диастереомерных солей или производных под действием подходящих реагентов. Оптически активные кислоты, обычно используемые для такой цели, а также оптически активные спирты, применяемые для образования вспомогательных остатков, известны специалистам в данной области техники.

Как упомянуто выше, соединения формулы (I), например, (I.0), можно превратить в соли, в частности, для фармацевтического применения, в фармацевтически приемлемые соли. В контексте настоящей заявки, "фармацевтически приемлемые соли" относится к производным раскрытых соединений, где исходное соединение модифицировано путем получения его солей с кислотой или основанием.

Соединения в соответствии с изобретением предпочтительно также можно получить с использованием методов, описанных в следующих примерах, которые для этой цели также можно комбинировать с методами, известными специалисту в данной области техники из литературы.

Фармакологическая активность и пригодность для фармацевтических применений

Активность соединений изобретения, а также их пригодность для фармацевтических применений можно продемонстрировать, используя следующие анализы:

БИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

Способность соединений формулы (I.0) ингибировать активацию рецептора PAF (PAFR) посредством лиганда PAF C-16 (PAF) определяют с использованием следующего клеточного анализа HTRF IP1 (набор для анализа IP1 Gq от Cisbio, кат. номер: 62IP1APEJ) в буфере для анализа (1x HBSS, 20 мкМ Heps, pH 7.4, 50 mM LiCl, содержащий 0.1% (мас./об.) BSA):

ОЦЕНКА ИНГИБИРОВАНИЯ АКТИВАЦИИ PAFR С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ АНАЛИЗА ПО КОНЕЧНОЙ ТОЧКЕ

Клетки НЕК293, сверхэкспрессирующие PAFR человека (собственного производства) высевают в покрытый поли-D-лизином 384-луночный белый аналитический микротитрационный планшет для культуры клеток с крышкой (15.000 клеток на лунку). Затем, планшет инкубируют в течение ночи при 37 °C/5% CO₂. На следующий день клетки промывают и затем в аналитический планшет добавляют различные концентрации тестируемых соединений (соединения в 100% ДМСО; конечная концентрация ДМСО в лунках составляет 1%) с помощью акустического жидкостного манипулятора Echo 555. Затем планшеты инкубируют с крышкой в течение 90 минут при 37 °C/5% CO₂. После этого добавляют лиганд PAF (Cayman Chemical Company, номер по каталогу: 60900) при конечной концентрации 11 нМ. Затем планшеты инкубируют с крышкой в течение 60 минут при 37 °C/5% CO₂. Затем во все лунки планшета добавляют 5 мкл на лунку раствора меченого криптатом антитела против IP1 и 5 мкл на лунку раствора IP1-d2, и планшет инкубируют в течение еще 60 минут в защищенном от света месте при комнатной температуре. Излучения на длинах волн 620 нм и 665 нм (длина волны возбуждения: 320 нм) измеряют с использованием устройства Envision Reader (PerkinElmer).

Значения IC₅₀ для соединений в соответствии с изобретением показаны в следующей таблице. Номер соединения соответствует номеру Примера в экспериментальном разделе. В случаях, когда для тестирования использовали смесь изомеров относительно конфигурации C-13, наблюдаемая активность может быть приписана главным образом (13S)-изомеру, который является изомером в соответствии с изобретением. Это очевидно из прямого сравнения (в т.ч. ссылочных) Примеров 67-71 и 74-78.

Таблица 2:

Пример	IC ₅₀ (нМ)	Пример	IC ₅₀ (нМ)	Пример	IC ₅₀ (нМ)	Пример	IC ₅₀ (нМ)
1	102	2	30	3	423	4	6.8
5	8.2	6	11	7	3.6	8	55
9	34	10	1.3	11	53	12	1.9
13	281	14	0.4	15	1.7	16	1.4
17	2.8	18	3.1	19	3.0	20	4.5
21	9.1	22	5.3	23	1.3	24	2.0
25	4.3	26	4.9	27	5.5	28	1.7
29	69	30	12	31	1.1	32	34
33	2.8	34	2.1	35	3.8	36	3.0
37	2.9	38	1.4	39	60	40	83
41	11	42	138	43	2.6	44	41
45	1.9	46	6.3	47	12	48	15
49	1.9	50	0.5	51	2.2	52	283
53	297	54	>322	55	240	56	>322
57	161	58	>322	59	>322	60	>322
61	>322	62	94	63	>568	64	210
65	11	66	2.7	67	73	68	>999
69	35	70*	>1000	71*	>999	72	8.1
73	0.7	74	252	75*	>568	76	140
77*	>1000	78	>1000	79	235	80	110
81	224						

* ссылочные примеры, выходящие за рамки объема настоящего изобретения

5 ОЦЕНКА РЕЖИМА ОБРАТНОГО АГОНИЗМА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ АНАЛИЗА ПО КОНЕЧНОЙ ТОЧКЕ

Вследствие конститутивной активности PAFR, базальный сигнал HTRF IP1 выше в клетках НЕК293, сверхэкспрессирующих PAFR человека, по сравнению с нетрансфицированными клетками НЕК293. Способность тестируемых соединений действовать в качестве обратных агонистов рецептора PAF можно определить с использованием модифицированного протокола клеточного анализа HTRF IP1, описанного выше. Различные концентрации тестируемых соединений добавляют в аналитический планшет с клетками НЕК293, сверхэкспрессирующими PAFR человека, и инкубируют в течение 340 минут при 10 37 °C/5% CO₂ без добавления лиганда PAF. Обратный агонизм тестируемых соединений демонстрируют снижением сигнала HTRF IP1 до уровня нетрансфицированных клеток НЕК293. 15

ОЦЕНКА *IN VIVO* ЭФФЕКТИВНОСТИ НА ЖИВОТНОЙ МОДЕЛИ ИНДУЦИРОВАННОЙ ЛАЗЕРНЫМ ИЗЛУЧЕНИЕМ ХОРИОИДАЛЬНОЙ НЕОВАСКУЛЯРИЗАЦИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КОРИЧНЕВЫХ НОРВЕЖСКИХ КРЫС

5 Самцов коричневых норвежских крыс (BN/Crl) с массой тела от 160 г до 180 г получают из лаборатории Charles River Labs (Sulzfeld, Germany). Животных содержат в группах, обеспечивая цикл 12 ч / 12 ч свет/темнота (свет включают в 6 утра), и дают привыкнуть к таким условиям в течение одной недели до начала исследования. Животные имеют свободный доступ к
10 стандартному корму (Provimi Kliba № 3438) и водопроводной воде. Животным вводят тестируемое соединения один раз в сутки через желудочный зонд в течение 2 недель.

В 1-й день животных под анестезией помещают перед фундус-камерой, чтобы расположить глазной нерв в центре изображения. Лазерное лечение
15 выполняют с помощью зеленого аргонового лазера (Merilas) с длиной волны 532 нм с использованием системы Micron IV system (Phoenix Research Laboratories, Pleasanton, CA). Диаметр лазерного луча соответствует диаметру глазного нерва, а лазерные импульсы с энергией 400 мВт и длительностью 150 мс используют для генерирования 4 очагов поражения на глаз. Очаги поражения располагают
20 между крупными кровеносными сосудами на расстоянии от глазного нерва примерно в два раза больше его диаметра. Успешное разрушение мембраны Бруха распознают по образованию пузырьков незамедлительно после воздействия лазерным лучом и подтверждают ОКТ-сканированием.

Животных умерщвляют через 14 дней после лазерного лечения путем
25 смещения шейных позвонков под анестезией. Глаза энуклеируют и разрезают вдоль границы между зрительной и слепой частями сетчатки. Роговицу, радужную оболочку, хрусталик, стекловидное тело и сетчатку удаляют, а оставшуюся чашечку глаза (состоящую из ПЭС, хориоидеи и склеры) фиксируют в PFA (4%) в течение 1 ч при 4°C и затем переносят в PBS, содержащий 0.1% Triton X-100 на 1 ч при температуре 4°C. Чашечку глаза окрашивают в течение
30 ночи в темноте при комнатной температуре FITC-меченым изолектином B4 (10 мкг/мл в физиологическом растворе; получен от Sigma Aldrich, каталожный номер L9381) и 3 раза промывают с помощью PBS. Чашечку глаза переносят на предметное стекло и разрезают четыре раза с получением плоской структуры,

имеющий форму клеверного листа. Ткань покрывают заливочной средой (Vectashield H-1200, содержащая DAPI) и сверху накладывают покровное стекло с получением плоского препарата ПЭС/ хориоидеи / склеры (RPE side up). Плоские препараты хранят при 4°C в темноте до проведения анализа.

- 5 Образцы анализируют при длине волны 488 нм с помощью конфокального лазерного сканирующего микроскопа LSM 700 (Carl Zeiss, Jena; усиление 650, мощность лазера 2%) и получают изображения поражений. Измерение размера поражения выполняют с помощью программного обеспечения Zen Blue. Показателем эффективности является размер поражения, окрашенный
- 10 изолектином В4, в плоских препаратах ПЭС-хориоидеи.

ОЦЕНКА СВЯЗЫВАНИЯ СОЕДИНЕНИЙ С МЕЛАНИНОМ

- Способность соединений связываться с меланином определяют с использованием *in vitro* анализа с меланином из *Sepia officinalis* (Sigma-Aldrich, кат. номер: M2649) в буфере для анализа (фосфатный буфер, pH 6.5, 0.9%
- 15 (мас./об.) NaCl). Для измерения связывания, готовят 1 мг/мл (мас./об.) суспензию меланина и 0.1% (мас./об.) раствор BSA (контрольный буфер) в буфере для анализа. Соединение инкубируют на микротитрационном планшете с 1 мг/мл суспензией меланина (для определения концентрации свободного соединения) и без меланина в контрольном буфере (для определения общей
- 20 концентрации соединения) при конечной концентрации соединения 1 мкМ (соединения добавляют к планшету в смесь ДМСО:буфер для анализа (40:60); конечная концентрация ДМСО составляет 1%). Планшет инкубируют при температуре
- 37 °C в течение 2 ч на орбитальном встряхивателе при 900 об/мин. После
- 25 инкубации, планшет центрифугируют для осаждения меланина и связанного соединения. Отбирают образцы супернатантов как из лунок с меланином, так и из контрольных лунок, и с помощью ЖХ-МС измеряют концентрации. Концентрацию связанного соединения рассчитывают путем вычитания концентрации свободного соединения из общей концентрации соединения.

30 ОЦЕНКА ХИМИЧЕСКОЙ СТАБИЛЬНОСТИ

Исследования разложения используют для моделирования химической стабильности соединений в отделе желудочно-кишечного тракта с кислой средой. Соединения изобретения демонстрируют высокую химическую стабильность в кислой водной среде (значение pH прилб. 1.2), что делает их

применение в качестве лекарственных препаратов для лечения заболеваний человека менее ограниченным и проблематичным.

Химическую стабильность соединений изобретения при значении pH прибл. 1.2 определяют следующим образом:

- 5 Соединение растворяют в ВЭЖХ пробирке в смеси ацетонитрил/0.1 М водный раствор HCl (соотношение: 2:3; pH прибл. 1.2) с получением концентрации приблизительно 0.25 мг/мл. Пробирку затем переносят в ВЭЖХ систему автоматического дозатора и выдерживают при температуре 37 °С. Первый образец отбирают и незамедлительно вводят в стандартную систему
- 10 ВЭЖХ с УФ ДМД детектором. Дополнительные образцы вводят через 24 ч. Количество разложившегося соединения измеряют путем определения степени извлечения соединения [%] для 24 ч введения с использованием стандартного градиентного метода ВЭЖХ. Таким образом, определяют площадь основного пика для первого введения (AU_{10}) и принимают ее за 100%. Площадь основного
- 15 пика определяют также для 24 ч введения ($AU_{24\text{ ч}}$) и выражают как дробь ($AU_{24\text{ ч}} / (AU_{10})[\%]$).

Иллюстративные соединения в соответствии с изобретением тестировали на химическую стабильность, как описано выше. Для всех из них было обнаружено, что степень разложения составляет не более 3%.

- 20 В следующей таблице показана степень разложения иллюстративных соединений настоящего изобретения. Номер соответствующего соединения соответствует номеру Примера в экспериментальном разделе.

Таблица 3:

Пример	Степень разложения через 24 ч	Пример	Степень разложения через 24 ч	Пример	Степень разложения через 24 ч
2	1%	19	3%	26	2.5%
17	2%	21	1%	28	0.5%

- 25 **ОЦЕНКА ПРОНИЦАЕМОСТИ**

Клетки Сасо-2 ($1 - 2 \times 10^5$ клеток/1 см² площади) высевают на фильтрующие элементы (поликарбонатные или ПЭТ-фильтры, размер пор 0.4 мкм, от Costar transwell) и культивируют (DMEM) в течение 10 - 25 дней.

- 30 Соединения растворяют в подходящем растворителе (таком как ДМСО, базовые растворы 1 - 20 мкМ). Базовые растворы разбавляют буфером НТР-4

(128.13 mM NaCl, 5.36 mM KCl, 1 mM MgSO₄, 1.8 mM CaCl₂, 4.17 mM NaHCO₃, 1.19 mM Na₂HPO₄ x 7H₂O, 0.41 mM NaH₂PO₄xH₂O, 15 mM HEPES, 20 мкМ глюкоза, рН 7.2) с приготовлением транспортных растворов (концентрация соединения 0.1 - 300 мкМ, конечная концентрация ДМСО ≤ 0.5 %).

- 5 Транспортный раствор (TL) наносят на апикальную или базолатеральную донорную сторону для измерения А-В или В-А проницаемости (3 повторения с фильтром), соответственно. Сторона приемника содержит буфер НТР-4, дополненный 2% BSA. Образцы собирают в начале и в конце эксперимента из донорной, и через различные промежутки времени в течение до 2 часов также и
- 10 со стороны приемника для измерения концентрации с помощью ВЭЖХ-МС/МС или сцинтилляционных измерений. Отобранные со стороны приемника объемы заменяют свежим раствором для приемника.

ОЦЕНКА МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ СТАБИЛЬНОСТИ В МИКРОСОМАХ ПЕЧЕНИ ЧЕЛОВЕКА ИЛИ КРЫСЫ

- 15 Метаболическое разложение тестируемого соединения анализируют при 37°C с объединенными микросомами печени человека или крысы. Конечный инкубационный объем 100 мкл на временную точку содержит ТРИС-буфер рН 7.6 при к.т. (0.1 М), хлорид магния (5 мМ), микросомальный белок (1 мг/мл) и тестируемое соединение при конечной концентрации 1 мкМ.

- 20 После короткого периода предварительной инкубации при 37°C, реакции инициируют путем добавления восстановленной формы бета-никотинамидадениндинуклеотидфосфата (NADPH, 1 мМ) и останавливают путем переноса аликвоты в растворитель через разные моменты времени. Кроме того, в инкубационных растворах без NADPH отслеживают NADPH-независимое
- 25 разложение, остановленное в последней временной точке. Погашенные инкубационные растворы пеллетировывают центрифугированием (10000 g, 5 мин). Аликвоту супернатанта анализируют с помощью ЖХ-МС/МС для определения количества исходного соединения. Время полужизни (t_{1/2} INVITRO) определяют по наклону полулогарифмического графика профиля концентрация-время.

- 30 ОЦЕНКА МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ СТАБИЛЬНОСТИ В ГЕПАТОЦИТАХ ЧЕЛОВЕКА ИЛИ КРЫСЫ

Метаболическое разложение тестируемого соединения анализируют в суспензии гепатоцитов. Гепатоциты (обычно криоконсервированные) инкубируют в пригодной буферной системе (например, среде Игла в

модификации Дульбекко плюс 3.5 мкг глюкогона/500 мл, 2.5 мг инсулина/500 мл и 3.75 мг гидрокортизона /500 мл), содержащей 5% сыворотки конкретного вида.

После (обычно) предварительной инкубации в течение 30 минут в инкубаторе (37°C, 10% CO₂), добавляют 5 мкл раствора тестируемого соединения (80 мкМ; из 2 мМ базового раствора в ДМСО, разбавленного средой 1:25) в 395 мкл суспензии гепатоцитов (плотность клеток в диапазоне 0.25-5 млн. клеток/мл, обычно 1 млн. клеток/мл; конечная концентрация тестируемого соединения 1 мкМ, конечная концентрация ДМСО 0.05%).

Клетки инкубируют в течение шести часов (инкубатор, орбитальный встряхиватель) и образцы (25 мкл) отбирают во временные точки 0, 0.5, 1, 2, 4 и 6 ч. Образцы переносят в АСН и пеллетируют центрифугированием (5 мин). Супернатант переносят в новый планшет с 96-тью глубокими лунками, упаривают в атмосфере азота и повторно суспендируют.

Снижения содержания исходного соединения анализируют с помощью ВЭЖХ-МС/МС. CL_{int} вычисляют следующим образом $CL_{INTRINSIC} = \text{Доза} / AUC = (C_0/CD) / (AUD + C_{last}/k) \times 1000/60$. C_0 : начальная концентрация в инкубируемой смеси [мкМ], CD : плотность живых клеток [10⁶ клеток/мл], AUD : площадь под данными [мкМ x ч], C_{last} : концентрация конечной точки данных [мкМ], k : наклон линии регрессии для исходного снижения [h⁻¹].

20 ОЦЕНКА СВЯЗЫВАНИЯ С БЕЛКАМИ ПЛАЗМЫ

Данную методику равновесного диализа (ED) применяют для определения приблизительного фракционного связывания тестируемых соединений с белками плазмы *in vitro*. Используют диализные ячейки Dianorm Teflon (micro 0.2). Каждая ячейка состоит из донорной и акцепторной камер, разделенных ультратонкой полупроницаемой мембраной с отсечением по молекулярной массе 5 кДа. Базовые растворы для каждого тестируемого соединения готовят в ДМСО с концентрацией 1 мМ и разбавляют до конечной концентрации 1.0 мкМ. Последующие диализные растворы готовят в объединенной плазме человека или крысы (с NaEDTA) от доноров мужского и женского пола. Аликвоты по 200 мкл диализного буфера (100 мМ фосфат калия, pH 7.4) распределяют в буферные камеры. Аликвоты по 200 мкл диализного раствора тестируемого соединения распределяют в камеры для плазмы. Инкубацию проводят в течение 2 часов при вращении при температуре 37°C.

В конце периода диализа, диализат переносят в реакционные пробирки. Пробирки для буферной фракции содержат 0.2 мл смеси АСN/вода (80/20). Аликвоты по 25 мкл диализата плазмы переносят в планшеты с глубокими лунками и смешивают с 25 мкл смеси АСN/вода (80/20), 25 мкл буфера, 25 мкл калибровочного раствора и 25 мкл раствора внутреннего стандарта. Осаждение белков осуществляют путем добавления 200 мкл АСN.

Аликвоты по 50 мкл буферного диализата переносят в планшеты с глубокими лунками и смешивают с 25 мкл контрольной плазмой, 25 мкл раствора внутреннего стандарта и 200 мкл АСN.

10 Образцы подвергают измерениям в системах ВЭЖХ-МС/МС и оценивают с помощью программного обеспечения Analyst-Software.

Процент связывания вычисляют по формуле: %связывания = (концентрация в плазме – концентрация в буфере/ концентрация в плазме) X 100

ОЦЕНКА РАСТВОРИМОСТИ

15 Растворимость в воде тестируемого соединения определяют путем сравнения количества, растворенного в буфере, с количеством в растворе в АСN/вода (1/1). Исходя из 10 мМ ДМСО базового раствора, аликвоты разбавляют смесью АСN/вода (1/1) или буфером, соответственно. После 24 часов встряхивания, растворы фильтруют и анализируют с помощью ЖХ-УФ.

20 Количество, растворенное в буфере, сравнивают с количеством в растворе АСN.

Обычно измеряют растворимость в диапазоне от 0.001 до 0.125 мг/мл при концентрации ДМСО 2.5%. Если в буфере растворяется более 90 % соединения, значение отмечено знаком ">".

25 Соединения изобретения проявляют благоприятную растворимость также и при низком значении рН (рН 2.2, имитирующем отдел желудочно-кишечного тракта с кислой средой), что является желательным признаком для целей разработки и введения лекарственных средств. В следующей таблице представлены данные выбранных соединений настоящего изобретения.

Таблица 4:

Прим.	Растворимости при рН 2.2 [мкг/мл]	Прим.	Растворимости при рН 2.2 [мкг/мл]	Прим.	Растворимости при рН 2.2 [мкг/мл]	Прим.	Растворимости при рН 2.2 [мкг/мл]
1	>115	2	>117	3	>118	4	>113
5	95	6	>112	7	130	8	>121
9	>105	10	>140	11	105	12	>129

Прим.	Растворимости при рН 2.2 [мкг/мл]	Прим.	Растворимости при рН 2.2 [мкг/мл]	Прим.	Растворимости при рН 2.2 [мкг/мл]	Прим.	Растворимости при рН 2.2 [мкг/мл]
13	88	14	109	15	>113	16	>118
17	>114	18	>112	19	>111	20	>128
21	>105	22	>112	23	>114	24	>105
25	>136	26	>136	27	>133	28	>142
29	>110	30	80	31	>132	32	>139
33	>139	34	>126	35	106	36	95
37	100	38	108	39	>110	40	>111
41	>119	42	>121	43	104	44	>112
45	>140	46	112	47	>115	48	>128
49	101	50	98	51	>116	53	116
54	49	55	>112	56	>126	57	>128
58	>118	59	>119	61	>113	62	>118
63	>110	64	>108	65	>147	66	>124
67	>121	68	>116	69	>121	72	>101
73	>110	74	>104	79	>119	80	>104
81	68						

ОЦЕНКА ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК НА ГРЫЗУНАХ

Тестируемое соединение вводят либо внутривенно накормленным крысам, либо перорально голодным крысам. Образцы крови отбирают в нескольких временных точках после применения тестируемого соединения, подвергают антикоагулянтной обработке и центрифугируют.

Концентрации аналитов - введенного соединения и/или метаболитов - количественно определяют в образцах плазмы с помощью ЖХ-МС/МС. Для определения почечного клиренса образцы мочи собирают через 24 часа после внутривенного введения и концентрацию введенного соединения в моче количественно определяют с помощью ЖХ-МС/МС.

ФК-параметры рассчитывают с использованием некомпартментного ФК-анализа (NCA). Для определения индивидуальной площади под кривой от нулевого момента времени до момента последнего измерения концентрации (AUC_{0-t_z}) применяют правило трапеций (линейно-логарифмический метод трапеций). AUC_{0-Inf} рассчитывают путем экстраполяции конечной фазы и добавления $AUC_{t_z-\infty}$ к AUC_{0-t_z} . Индивидуальное значение CL рассчитывают по уравнению 1.

$$CL_{\text{общ.}} \left[\frac{\text{мл}}{\text{мин} \cdot \text{кг}} \right] = \frac{\text{Доза} \left[\frac{\text{нмоль}}{\text{кг}} \right]}{AUC_{0-\text{Inf}} \left[\frac{\text{нмоль} \cdot \text{ч}}{\text{л}} \right]} * 1000 \left[\frac{\text{мл}}{\text{л}} \right] \quad (\text{Уравнение 1})$$

где $CL_{\text{общ.}}$ означает общий клиренс (почечный + непочечный), Доза означает введенную дозу, $AUC_{0-\text{Inf}}$ означает рассчитанную площадь под кривой, и 1000 представляет собой коэффициент, обеспечивающий размерность клиренса в 5 мл/мин/кг, а именно, единицу, обычно упоминаемую в литературе.

На втором этапе с использованием уравнения 2 рассчитывают специфический почечный клиренс лекарственного средства для каждого животного.

$$CL_{\text{почеч.}} \left[\frac{\text{мл}}{\text{мин} \cdot \text{кг}} \right] = CL_{\text{общ.}} \left[\frac{\text{мл}}{\text{мин} \cdot \text{кг}} \right] * A_{\text{экс., моча}} \quad (\text{Уравнение 2})$$

10 где $CL_{\text{почеч.}}$ означает почечный клиренс и $A_{\text{экс., моча}}$ означает долю дозы, выводимую с мочой через 24 часа после в/в введения лекарственного средства.

Способы лечения

В другом аспекте настоящего изобретения описано, что соединения формулы (I.0) или их фармацевтически приемлемые соли обладают 15 подходящими свойствами для применения для терапии, т.е. для применения в качестве лекарственных средств. В частности, соединения формулы (I.0) или их фармацевтически приемлемые соли, а также содержащие их фармацевтические композиции, могут быть полезными для лечения заболеваний или состояний, на 20 которые можно влиять путем антагонизирования рецептора фактора активации тромбоцитов (PAFR), например, которые опосредованы нежелательной активностью PAFR или при которых полезен антагонизм в отношении PAFR, у пациента.

Дополнительное преимущество может быть обеспечено обратным агонизмом в отношении PAFR.

25 Заболевания и состояния, на которые можно влиять путем антагонизирования и/или обратного агонизирования PAFR, например, которые опосредованы нежелательной активностью PAFR или при которых полезны антагонизм и/или обратный агонизм активности PAFR, охватывают глазные болезни, сердечно-сосудистые заболевания, злокачественное новообразование, 30 неврологические и нейродегенеративные нарушения, нарушения функции почек, заболевания печени и аллергии. Такие нарушения включают, но не ограничиваются ими, следующие: ретинопатия или диабетическая ретинопатия,

пролиферативная и непролиферативная ретинопатия, диабетическая макулярная ишемия (DMI), географическая атрофия, болезнь Штаргардта, дегенерация сетчатки при глаукоме, миопическая дегенерация желтого пятна, хронический панувеит, пигментный ретинит, окклюзия вены сетчатки (такая как окклюзия

5 центральной вены сетчатки, ветки вены сетчатки или гемиретинальной вены), диабетический отек желтого пятна (DME), клинически значимый отек желтого пятна (CSME), кистозный отек желтого пятна (CME), CME после экстракции катаракты, индуцированный криотерапией CME, индуцированный увеитом CME, эндофтальмит, CME вследствие окклюзии сосуда (например, окклюзии

10 центральной вены сетчатки, окклюзии ветки вены сетчатки или окклюзии гемиретинальной вены), отек сетчатки, осложнения, связанные с хирургической операцией по удалению катаракты при диабетической ретинопатии, гипертоническая ретинопатия, травма сетчатки, сухая и влажная возрастная дегенерация желтого пятна (AMD), полипозная хориоидальная васкулопатия

15 (PCV), хориоидальная неоваскуляризация (CNV; например, неэкссудативная хориоидальная неоваскуляризация), субретинальный фиброз (например, связанный с неэкссудативной или экссудативной хориоидальной неоваскуляризацией), заднее отслоение стекловидного тела (PVD), ишемическое реперфузионное повреждение, например, во всех случаях, связанных с

20 трансплантацией тканей и/или органов, повреждение головного мозга, возникшее в результате операции, фокальная церебральная ишемия, глобальная церебральная ишемия, связанный с глиомой отек, повреждение спинного мозга, боль, ишемия, фокальная ишемия головного мозга, неврологические нарушения и нарушения познавательной способности, тромбоз глубоких вен, инсульт,

25 инфаркт миокарда, атеросклероз, приобретенный ангионевротический отек, наследственный ангионевротический отек (НАЕ), связанный с лекарственным средством отек (АСЕ-ингибиторы), высотный отек головного мозга, цитотоксический отек головного мозга, осмотический отек головного мозга, закрытая гидроцефалия, вызванный радиоактивным облучением отек,

30 лимфедема, травматическое повреждение головного мозга, геморрагический инсульт (например, мозговой инсульт или субарахноидальный инсульт), внутримозговое кровоизлияние, геморрагическая трансформация ишемического инсульта, травма головного мозга, связанная с повреждением или хирургическим вмешательством, энцефаломиелит, амиотрофический

латеральный склероз, невропатическая боль, аневризма головного мозга, артериовенозная мальформация, уменьшение потери крови при хирургических вмешательствах (например, кардиоторакальной операции, такой как сердечно-легочное шунтирование или аорто-коронарное шунтирование), нарушения

5 свертывания крови, такие как тромбоз, зуд, нарушения с воспалительным компонентом (такие как рассеянный склероз), эпилепсия, энцефалит, болезнь Альцгеймера, чрезмерная дневная сонливость, эссенциальная гипертония, повышенное артериальное давление, связанное с диабетом или гиперлипидемией, почечная недостаточность, нарушения функции почек,

10 включая хроническое заболевание почек, интерстициальный цистит/синдром болезненного мочевого пузыря, сердечная недостаточность, микроальбуминурия, альбуминурия, протеинурия, нарушения, связанные с повышенной проницаемостью сосудов (например, повышенной проницаемостью сосудов сетчатки, ног, стопы, голеностопного сустава), кровоизлияние в мозг,

15 тромбоз глубоких вен, свертывание крови после фибринолитического лечения, стенокардия, ангионевротический отек, сепсис, артрит (например, ревматоидный артрит, остеоартрит, инфекционный артрит), язвенный колит, панкреатит, волчанка, подагра, псориаз, воспалительное заболевание кишечника, диабет, диабетические осложнения, осложнения, возникающие при метаболическом

20 синдроме, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), аллергии, бактериальные и вирусные инфекционные заболевания, включая ВИЧ-инфекцию, анафилаксия, сепсис, хроническое обструктивное заболевание легких (COPD), астма, периодонтит, псориаз, уртикария, дерматит, вызванный ультрафиолетовыми лучами спектра В, заболевания, связанные с активацией астроцитов (например,

25 болезнь Альцгеймера или рассеянный склероз), болезнь Паркинсона, амиотрофический латеральный склероз, болезнь Крейцфельда-Якоба, инсульт, эпилепсия и травма (например, травма головного мозга), аллергический отек, например, обструкция дыхательных путей при хроническом аллергическом синусите или круглогодичном рините; обструкция дыхательных путей при

30 острым приступе астмы; серозит, связанный с системной красной волчанкой (SLE), острый респираторный дистресс-синдром (ARDS), злокачественное новообразование (такое как рак молочной железы, колоректальный рак, рак пищевода, рак легких, рак печени, рак поджелудочной железы, рак кожи, включая меланому, рак шейки матки) и другие заболевания.

Таким образом, соединения и фармацевтические композиции в соответствии с изобретением являются особенно подходящими для лечения глазных болезней, включая диабетическую ретинопатию, пролиферативную и непролиферативную ретинопатию, диабетический отек желтого пятна (DME), окклюзию вены сетчатки, сухую и влажную возрастную дегенерацию желтого пятна (AMD), географическую атрофию, полипозидную хориоидальную васкулопатию (PCV) и хориоидальную неоваскуляризацию (CNV; например, неэкссудативную хориоидальную неоваскуляризацию).

Кроме того, соединения и фармацевтические композиции в соответствии с изобретением являются особенно подходящими для лечения аллергий и состояний и заболеваний, связанных с воспалением, таких как уртикария и НАСГ.

Соединения и фармацевтические композиции в соответствии с изобретением наиболее подходящими для лечения диабетического отека желтого пятна (DME), сухой и влажной возрастной дегенерации желтого пятна (AMD), географической атрофии, неэкссудативной хориоидальной неоваскуляризации (CNV), уртикарии и НАСГ.

Диапазон доз соединений формулы (I.0), применяемых в сутки, обычно составляет от 0.01 до 10 мг на кг массы тела.

Несомненно, фактическое терапевтически эффективное количество или терапевтическая доза будет зависеть от факторов, известных специалистам в данной области, таких как возраст и масса пациента, путь введения и тяжесть заболевания. В любом случае соединение или композицию следует вводить в таких дозах и таким образом, которые позволяют доставлять терапевтически эффективное количество в зависимости от индивидуального состояния пациента.

Соединения и композиции, включая любые комбинации с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами, в соответствии с изобретением можно вводить пероральным, интравитреальным, трансдермальным, ингаляционным, парентеральным или сублингвальным путем. Из возможных способов введения, являются предпочтительными пероральное и интравитреальное введение, в частности, пероральное введение. В случае интравитреальной инъекции предпочтительная доза не должна превышать 5 мг на глаз.

Пациент, подлежащий лечению, предпочтительно является млекопитающим, наиболее предпочтительно пациентом-человеком.

Таким образом, в другом аспекте, настоящее изобретение обеспечивает соединение формулы (I.0), включая его фармацевтически приемлемые соли, для
5 применения в качестве лекарственного средства.

В другом аспекте, настоящее изобретение обеспечивает способ лечения заболевания или состояния, которое опосредовано нежелательной активностью рецептора фактора активации тромбоцитов или при котором полезен антагонизм в отношении рецептора фактора активации тромбоцитов, у нуждающегося в этом
10 пациента.

Подобным образом, настоящее изобретение обеспечивает соединение формулы (I.0) или его фармацевтически приемлемую соль для применения в способе лечения заболевания или состояния, которое опосредовано нежелательной активностью рецептора фактора активации тромбоцитов или при
15 котором полезен антагонизм в отношении рецептора фактора активации тромбоцитов, у нуждающегося в этом пациента.

Подобным образом, настоящее изобретение обеспечивает применение соединения формулы (I.0) или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного средства для применения в способе лечения
20 заболевания или состояния, которое опосредовано нежелательной активностью рецептора фактора активации тромбоцитов или при котором полезен антагонизм в отношении рецептора фактора активации тромбоцитов, у нуждающегося в этом пациента.

Подобным образом, настоящее изобретение обеспечивает применение
25 соединения формулы (I.0) или его фармацевтически приемлемой соли в способе лечения заболевания или состояния, которое опосредовано нежелательной активностью рецептора фактора активации тромбоцитов или при котором полезен антагонизм в отношении рецептора фактора активации тромбоцитов, у нуждающегося в этом пациента.

30 В соответствии с одним вариантом осуществления, способ лечения включает введение пациенту одного или нескольких соединений формулы (I.0) или их фармацевтически приемлемых солей, предпочтительно введение пациенту терапевтически эффективного количества одного или нескольких соединений формулы (I.0) или их фармацевтически приемлемых солей.

В соответствии с другим вариантом осуществления, способ лечения включает введение пациенту фармацевтической композиции в соответствии с настоящим изобретением.

В соответствии с одним вариантом осуществления, заболевание или состояние, которое опосредовано нежелательной активностью рецептора фактора активации тромбоцитов или при котором полезен антагонизм в отношении рецептора фактора активации тромбоцитов, выбирают из офтальмологических показаний, таких как диабетическая ретинопатия, пролиферативная и непролиферативная ретинопатия, диабетический отек желтого пятна (DME), окклюзия вены сетчатки, сухая и влажная возрастная дегенерация желтого пятна (AMD), географическая атрофия, полипозная хориоидальная васкулопатия (PCV) и хориоидальная неоваскуляризация (CNV).

В соответствии с другим вариантом осуществления, заболевание или состояние, которое опосредовано нежелательной активностью рецептора фактора активации тромбоцитов или при котором полезен антагонизм в отношении рецептора фактора активации тромбоцитов, выбирают из аллергий и состояний и заболеваний, связанных с воспалением, таких как уртикария и НАСГ.

В соответствии с другим вариантом осуществления, заболевание или состояние, которое опосредовано нежелательной активностью рецептора фактора активации тромбоцитов или при котором полезен антагонизм в отношении рецептора фактора активации тромбоцитов, выбирают из диабетических осложнений, связанных с диабетической ретинопатией, таких как диабетический отек желтого пятна, диабетическая макулярная ишемия и пролиферативная диабетическая ретинопатия.

В соответствии с одним вариантом осуществления, пациент представляет собой пациента-человека.

Фармацевтические композиции

В другом аспекте настоящего изобретения описано, что соединение изобретения или его фармацевтически приемлемая соль можно применять в качестве активных компонентов в фармацевтических композициях.

Подходящие препараты для введения соединений изобретения, необязательно в комбинации с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами, будут очевидны для среднего специалиста в

данной области и включают, например, таблетки, пилюли, капсулы, суппозитории, таблетки для рассасывания, пастилки, растворы, сиропы, эликсиры, саше, инъекционные лекарственные средства, ингаляционные лекарственные средства и порошки и т.д. Составы для перорального применения, в частности, твердые формы, такие как, например, таблетки или капсулы, являются предпочтительными. Для интравитреальной инъекции растворы являются предпочтительными. Содержание фармацевтически активного(-ых) соединения(-й) предпочтительно находится в диапазоне от 0.1 до 90 мас.%, например, от 1 до 70 мас.% от всей композиции.

10 Подходящие таблетки можно приготовить, например, путем смешивания одного или нескольких соединений в соответствии с формулой (I.0) с известными вспомогательными веществами, например, инертными разбавителями, носителями, разрыхлителями, адъювантами, поверхностно-активными веществами, связующими веществами и/или смазывающими
15 веществами. Таблетки также могут состоять из нескольких слоев. Отдельные вспомогательные вещества, носители и/или разбавители, которые являются подходящими для требуемых препаратов, будут хорошо известны специалисту в данной области на основании его специальных знаний. Предпочтительными являются те, которые являются подходящими для конкретного состава и способа
20 введения, которые являются желаемыми. Препараты или составы в соответствии с изобретением можно приготовить, используя методы, известные *per se*, которые хорошо знакомы специалисту в данной области техники, такие как, например, смешивание или комбинирование по меньшей мере одного соединения формулы (I.0) в соответствии с изобретением или фармацевтически приемлемой соли такого соединения и одно или нескольких вспомогательных
25 веществ, носителей и/или разбавителей.

Таким образом, в соответствии с другим аспектом настоящего изобретения, обеспечиваются фармацевтические композиции, содержащие одно или несколько соединений формулы (I.0) или их фармацевтически приемлемых солей, необязательно вместе с одним или несколькими инертными носителями
30 и/или разбавителями.

Также обеспечивается фармацевтическая композиция, которая содержит одно или несколько вышеупомянутых соединений или их фармацевтически приемлемых солей, необязательно вместе с одним или несколькими инертными

носителями и/или разбавителями для применения в способе лечения заболеваний или состояний, которые опосредованы нежелательной активностью PAFR или при которых полезен антагонизм в отношении PAFR, у нуждающегося в этом пациента.

5 В частности, изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию в соответствии с данным изобретением для применения в способе лечения офтальмологических показаний, таких как диабетическая ретинопатия, пролиферативная и непролиферативная ретинопатия, диабетический отек желтого пятна (DME), окклюзия вены сетчатки, сухая и влажная возрастная
10 дегенерация желтого пятна (AMD), географическая атрофия, полипоидная хориоидальная васкулопатия (PCV) и хориоидальная неоваскуляризация (CNV; например, неэкссудативная хориоидальная неоваскуляризация), и аллергий и состояний и заболеваний, связанных с воспалением, таких как уртикария и НАСГ.

15 Более того, настоящее изобретение относится к применению фармацевтической композиции в соответствии с данным изобретением для лечения заболеваний или состояний, которые опосредованы нежелательной активностью PAFR у пациента, предпочтительно у человека.

Также настоящее изобретение относится к применению фармацевтической
20 композиции в соответствии с данным изобретением для лечения заболеваний или состояний, при которых полезен антагонизм в отношении PAFR у пациента, предпочтительно у человека.

В соответствии с одним вариантом осуществления, обеспечивается фармацевтическая композиция, содержащая одно или несколько соединений
25 формулы (I.0) или их фармацевтически приемлемых солей, и одно или несколько дополнительных терапевтических средств, необязательно вместе с одним или несколькими инертными носителями и/или разбавителями.

Например, данная композиция содержит одно соединение формулы (I.0) или его фармацевтически приемлемую соль и одно или несколько
30 дополнительных терапевтических средств.

Комбинированная терапия

Кроме того, соединения изобретения можно комбинировать с одним или несколькими, предпочтительно одним дополнительным терапевтическим средством.

В соответствии с одним вариантом осуществления дополнительное терапевтическое средство выбирают из группы терапевтических средств, пригодных для лечения описанных выше заболеваний или состояний, в частности, глазных болезней, аллергий и состояний и заболеваний, связанных с воспалением, таких как диабетический отек желтого пятна (DME), сухая и влажная возрастная дегенерация желтого пятна (AMD), географическая атрофия, неэкссудативная хориоидальная неоваскуляризация (CNV), уртикария и НАСГ, или метаболических заболеваний или состояний, таких как, например, сахарный диабет, ожирение, диабетические осложнения, гипертония, и гиперлипидемия.

10 Дополнительные терапевтические средства, которые являются подходящими для таких комбинаций, включают, в частности, те, которые, например, усиливают терапевтический эффект одного или нескольких активных веществ в отношении одного из упомянутых симптомов и/или которые позволяют снизить дозу одного или нескольких активных веществ.

15 Следовательно, соединение изобретения можно комбинировать с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами, выбранными из группы, состоящей из противодиабетических средств, средств для лечения избыточной массы тела и/или ожирения, средств для лечения высокого артериального давления, сердечной недостаточности и/или атеросклероза, 20 средств для лечения глазных болезней и средств для лечения аллергий и состояний и заболеваний, связанных с воспалением.

Противодиабетическими средствами являются, например, метформин, сульфонилмочевины, натеглинид, репаглинид, тиазолидиндионы, агонисты или модуляторы PPAR-(альфа, гамма или альфа/гамма), ингибиторы альфа-25 глюкозидазы, ингибиторы DPPIV, ингибиторы SGLT2, инсулин и аналоги инсулина, GLP-1 и аналоги GLP-1 или амилин и аналоги амилина, двойные агонисты, включающие агонисты активности GLP-1 вместе с агонистами активности глюкагона или GIP, циклосет, ингибиторы 11 β -HSD. Другими пригодными компонентами комбинации являются ингибиторы 30 протеинтирозинфосфатазы 1, вещества, которые влияют на нерегулируемое продуцирование глюкозы в печени, такие как, например, ингибиторы глюкозо-6-фосфатазы или фруктозо-1,6-бисфосфатазы, гликогенфосфорилазы, антагонисты глюкагоновых рецепторов и ингибиторы фосфоенолпируваткарбоксихиназы, гликогенсинтазакиназы или пируватдегидрокиназы, альфа2-антагонисты,

антагонисты CCR-2 или активаторы глюкокиназы. В качестве компонентов комбинации также являются подходящими одно или несколько гипополидемических средств, таких как, например, ингибиторы HMG-CoA-редуктазы, фибраты, никотиновая кислота и ее производные, агонисты или
5 модуляторы PPAR-(альфа, гамма или альфа/гамма), агонисты PPAR-дельта, ингибиторы АСАТ или ингибиторы абсорбции холестерина, такие как вещества, связывающие желчную кислоту, такие как ингибиторы транспорта желчной кислоты в подвздошной кишке, ингибиторы МТР, или HDL-повышающие соединения, такие как ингибиторы СЕТР или регуляторы ABC1.

10 Терапевтическими средствами для лечения избыточной массы тела и/или ожирения являются, например, антагонисты каннабиноидного рецептора 1 типа, антагонисты рецептора МСН-1, агонисты рецептора МС4, антагонисты NPY5 или NPY2, β 3-агонисты, лептин или миметики лептина, агонисты рецептора 5HT2с, двойные агонисты рецепторов GLP-1 и глюкагона.

15 Пригодными терапевтическими средствами для лечения высокого артериального давления, хронической сердечной недостаточности и/или атеросклероза являются, например, антагонисты А-II или ингибиторы АСЕ, ингибиторы ЕСЕ, диуретики, β -блокаторы, Са-антагонисты, антигипертензивные средства центрального действия, антагонисты альфа-2-адренергического
20 рецептора, ингибиторы нейтральной эндопептидазы, ингибиторы активации тромбоцитов и другие, или их комбинации. Антагонисты рецептора ангиотензина II предпочтительно применяют для лечения или предотвращения высокого артериального давления и осложнений диабета, часто в комбинации с диуретиком, таким как гидрохлоротиазид.

25 Терапевтические средства для лечения глазных болезней могут включать, например, вводимые интравитреально кортикостероиды, вводимые интравитреально препараты анти-VEGF терапии, ингибиторы анти-Ang2, двойные ингибиторы анти-VEGF/анти-Ang2, анти-PDGF, двойные ингибиторы анти-VEGF/анти-PDGF, ингибиторы VAP-1 (АОС3), ингибиторы комплемента
30 (например, ингибиторы факторов комплемента 3, 5, В и D), антагонисты рецептора брадикинина 1, антагонисты CCR-2, ингибиторы РКК.

Дополнительные методы лечения глазных болезней могут включать лазеркоагуляционную терапию.

Терапевтические средства для лечения уртикарии могут включать, например, антигистаминные препараты, стероиды, такие как кортизон, эпинефрин, антитела к иммуноглобулину Е, иммуносупрессанты, такие как циклоспорин А, и антагонисты рецептора лейкотриена.

5 Терапевтические средства для лечения НАСГ могут включать, например, агонисты FXR, агонисты FXR/TGR5, агонисты THR- β , ингибиторы ACC, антагонисты TGF- β 1, ингибиторы LTA4 гидролазы, ингибиторы SGLT, антагонисты рецептора активина 2 типа, ингибиторы NLRP3, ингибиторы интегрина $\alpha\beta$ 1, ингибиторы cGAS/STING, агонисты GLP-1R, агонисты FGF21, 10 двойные агонисты рецепторов GLP-1/глюкагон, двойные агонисты рецепторов GLP-1/GIP, двойные агонисты рецепторов GLP-1/FGF21, тройные агонисты рецепторов GLP-1/GIP/глюкагон, ингибиторы AOC3, ингибиторы JNK1, ингибиторы CCR2/5, ингибиторы ACC, ингибиторы DGAT, ингибиторы КНК, агонисты PPAR α/δ , агонисты FGF19, агонисты β -клото/FGFR1c, ингибиторы 15 PNPLA3, ингибиторы NLRP3, агонисты THR- β , ингибиторы HSD17 β 13, ингибиторы галектина-3, ингибиторы SCD1, ингибиторы ASK1, антагонисты рецептора А эндотелина, ингибиторы FASN, ингибиторы кальпаина, ингибиторы аутотаксина, агонисты TREM2, ингибиторы sGC, ингибиторы PKK, ингибиторы RORc, ингибиторы TLR4 и ингибиторы IL11.

20 Соединения настоящего изобретения и/или фармацевтические композиции, содержащие соединение настоящего изобретения, необязательно в комбинации с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами, можно вводить в сочетании с выполнением упражнений и/или диетой.

25 Доза компонентов комбинации, упомянутой выше, обычно составляет от 1/5 наименьшей обычно рекомендуемой дозы до 1/1 обычно рекомендуемой дозы.

Применение соединения в соответствии с изобретением в комбинации с дополнительным терапевтическим средством может происходить одновременно или поочередно.

30 Соединение в соответствии с изобретением и одно или несколько дополнительных терапевтических средств могут оба присутствовать вместе в одном составе, например, таблетке или капсуле, или отдельно в двух одинаковых или разных составах, например, в виде так называемого "набора из частей".

Таким образом, в соответствии с другим аспектом настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, которая содержит одно или несколько соединений в соответствии с изобретением и одно или несколько дополнительных терапевтических средств, описанных выше и ниже, 5 необязательно вместе с одним или несколькими инертными носителями и/или разбавителями.

В соответствии с другим аспектом, настоящее изобретение обеспечивает способ лечения заболевания или состояния, которое опосредовано 10 нежелательной активностью рецептора фактора активации тромбоцитов или при котором полезен антагонизм в отношении PAFR, у нуждающегося в этом пациента, который включает введение пациенту одного или нескольких соединений формулы (I.0) или их фармацевтически приемлемых солей в комбинации с одним или несколькими дополнительными терапевтическими 15 средствами, описанными выше и ниже, предпочтительно введение пациенту терапевтически эффективного количества одного или нескольких соединений формулы (I.0) или их фармацевтически приемлемых солей в комбинации с терапевтически эффективным количеством одного или нескольких дополнительных терапевтических средств, описанных выше и ниже.

Подобным образом, настоящее изобретение обеспечивает соединение 20 формулы (I.0) или его фармацевтически приемлемую соль в комбинации с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами, описанными выше или ниже, для применения в способе лечения заболевания или состояния, которое опосредовано нежелательной активностью PAFR или при котором полезен антагонизм в отношении PAFR, у нуждающегося в этом пациента.

Подобным образом, настоящее изобретение обеспечивает применение 25 соединения формулы (I.0) или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами, описанными выше или ниже, для изготовления лекарственного средства для применения в способе лечения заболевания или состояния, которое 30 опосредовано нежелательной активностью PAFR или при котором полезен антагонизм в отношении PAFR, у нуждающегося в этом пациента.

Подобным образом, настоящее изобретение обеспечивает применение соединения формулы (I.0) или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с одним или несколькими дополнительными терапевтическими

средствами, описанными выше или ниже, в способе лечения заболевания или состояния, которое опосредовано нежелательной активностью PAFR или при котором полезен антагонизм в отношении PAFR, у нуждающегося в этом пациента.

5 В соответствии с одним вариантом осуществления, способ лечения включает введение пациенту одного или нескольких соединений формулы (I.0) или их фармацевтически приемлемых солей в комбинации с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами, описанными выше и ниже, предпочтительно введение пациенту терапевтически
10 эффективного количества одного или нескольких соединений формулы (I.0) или их фармацевтически приемлемых солей в комбинации с терапевтически эффективным количеством одного или нескольких дополнительных терапевтических средств, описанных выше и ниже.

В соответствии с другим вариантом осуществления, способ лечения
15 включает введение пациенту фармацевтической композиции, содержащей одно или несколько соединений в соответствии с изобретением и одно или несколько дополнительных терапевтических средств, описанных выше и ниже, необязательно вместе с одним или несколькими инертными носителями и/или разбавителями.

20 В соответствии с одним вариантом осуществления, одно или несколько дополнительных терапевтических средств выбирают из противодиабетических средств, средств для лечения избыточной массы тела и/или ожирения, средств для лечения высокого артериального давления, сердечной недостаточности и/или атеросклероза, и средств для лечения глазных болезней, в частности, из
25 тех средств, которые были специально упомянуты выше.

В соответствии с одним вариантом осуществления, заболевание или состояние, которое опосредовано нежелательной активностью PAFR или при котором полезен антагонизм в отношении PAFR, выбирают из офтальмологических показаний, таких как диабетическая ретинопатия, пролиферативная и непролиферативная ретинопатия, диабетический отек
30 желтого пятна (DME), сухая и влажная возрастная дегенерация желтого пятна (AMD), географическая атрофия, полипозная хориоидальная васкулопатия (PCV) и хориоидальная неоваскуляризация (CNV), из аллергий и состояний и заболеваний, связанных с воспалением, таких как уртикария или НАСГ, и из

диабетических осложнений, связанных с диабетической ретинопатией, таких как диабетический отек желтого пятна, диабетическая макулярная ишемия и пролиферативная диабетическая ретинопатия.

В соответствии с одним вариантом осуществления, пациент представляет собой пациента-человека.

Другие особенности и преимущества настоящего изобретения станут очевидными из следующих более подробных Примеров, которые иллюстрируют на примере принципы настоящего изобретения.

Примеры и экспериментальные данные

Следующие примеры приведены исключительно для иллюстрации настоящего изобретения и никоим образом не предназначены для ограничения его объема.

Сокращения:

	Ac	ацетил	
15	ACN	ацетонитрил	
	РПД	регулятор противодавления	
	BSA	бычий сывороточный альбумин	
	Cbz	бензилоксикарбонил	
	д	день(дни)	
20	DABCO	1,4-диазабцикло[2.2.2]октан	
	ДМД	диодно-матричный детектор	
	DBU	1,8-диазабцикло[5.4.0]ундец-7-ен	
	DCE	1,2-дихлорэтан	
	ДХМ	дихлорметан	
25	DMEM	среда Игла в модификации Дульбекко	
	DMФА	N,N-диметилформаид	
	DMCO	диметилсульфоксид	
	EDTA	этилендиаминтетраацетат	
	EtOAc	этилацетат	
30	EtOH	этанол	
	ч	час(-ы)	
	НАТУ	гексафторфосфат	O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония
	ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография	

ВЭЖХ-МС высокоэффективная жидкостная хроматография в сочетании с масс-спектрометрией

	IPA	изопропанол	
	ЖХ	жидкостная хроматография	
5	ЖХ-МС	жидкостная хроматография в сочетании с масс-спектрометрией	
	М	молярный (моль/л)	
	MeTГФ	2-метилтетрагидрофуран	
	MeOH	метанол	
	мин	минута(-ы)	
10	МС	масс-спектрометрия	
	NADPH	никотинамидадениндинуклеотидфосфат	
	NMP	N-метил-2-пирролидон	
	ЯМР	ядерный магнитный резонанс	
	PET	полиэтилентерефталат	
15	пет.	петролейный эфир	
	PuBop	гексафторфосфат	(бензотриазол-1-илокси)трипирролидинофосфония
	R _f	коэффициент удержания	
	к.т.	комнатная температура	
20	t _R	время удержания (в ВЭЖХ / ЖХ)	
	с.к.	сверхкритический	
	СФХ	сверхкритическая флюидная хроматография	
	TBTU	тетрафторборат	O-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония
25	TФУ	трифторуксусная кислота	
	TГФ	тетрагидрофуран	
	УФ	ультрафиолет	

30 Термины "температура окружающей среды" и "комнатная температура" используются взаимозаменяемо и означают температуру около 20 °С, например, от 15 до 25 °С.

Как правило, для синтезированных соединений получали ¹H-ЯМР и/или масс-спектры.

Если не указано иное, соединения, содержащие хиральные центры, имеют изображенную стереохимию. Стереохимия была установлена либо на основании использования хирального исходного вещества с известной стереохимией, посредством стереоселективного синтеза известной стереохимии, либо на основании биологической активности.

5

Аналитические методы

Метод:	1			
Прибор:	Agilent 1200 с ДМ- и МС-детектором			
Колонка:	XBridge C18, 3 x 30 мм, 2.5 мкм			
Поставщик колонок:	Waters			
Градиент/ Растворитель Время [мин]	% Растворителя [H ₂ O, 0.1% NH ₃]	% Растворителя [ACN]	Поток [мл/мин]	Температура [°C]
0.00	97	3	2.2	60
0.20	97	3	2.2	60
1.20	0	100	2.2	60
1.25	0	100	3	60
1.40	0	100	3	60

Метод:	2			
Прибор:	Agilent 1200 с ДМ- и МС-детектором			
Колонка:	Sunfire C18, 3 x 30 мм, 2.5 мкм			
Поставщик колонок:	Waters			
Градиент/ Растворитель Время [мин]	% Растворителя [H ₂ O, 0.1% ТФУ]	% Растворителя [ACN]	Поток [мл/мин]	Температура [°C]
0.00	97	3	2.2	60
0.20	97	3	2.2	60
1.20	0	100	2.2	60
1.25	0	100	3	60
1.40	0	100	3	60

Метод:	3				
Прибор:	СФХ Agilent 1260 с ДМ- и МС-детектором				
Колонка:	CHIRAL ART [®] Cellulose SC, 4.6 x 250 мм, 5 мкм				
Поставщик колонок:	YMC				
Градиент/ Растворитель Время [мин]	% Растворителя [с.к.СО ₂]	% Растворителя [MeOH, 20 mM NH ₃]	Поток [мл/мин]	Температура [°C]	Обратное давление [фунтов/кв. дюйм]
0.00	65.0	35.0	4.0	40.0	2175.0
10.0	65.0	35.0	4.0	40.0	2175.0

Метод:	4			
Прибор:	Waters Acquity, КДа-детектор			
Колонка:	Sunfire C18, 3 x 30 мм, 2.5 мкм			
Поставщик колонок:	Waters			
Градиент/ Растворитель Время [мин]	% Растворителя [H ₂ O, 0.1% ТФУ]	% Растворителя [ACN]	Поток [мл/мин]	Температура [°C]
0.00	95	5	1.5	60
1.30	0	100	1.5	60
1.50	0	100	1.5	60
1.60	95	5	1.5	60

Метод:	5				
Прибор:	СФХ Agilent 1260 с ДМД и МС				
Колонка:	Chiralpak [®] IG_4.6 x 250 мм_5 мкм				
Поставщик колонок:	Daicel				
Градиент/ Растворитель Время [мин]	% Растворителя [с.к.СО ₂]	% Растворителя [MeOH, 20 mM NH ₃]	Поток [мл/мин]	Температура [°C]	Обратное давление [фунтов/кв. дюйм]
0.00	65.0	35.0	4.0	40.0	2175

10.0	65.0	35.0	4.0	40.0	2175
------	------	------	-----	------	------

Метод:		6			
Прибор:		СФХ Agilent 1260 с ДМД и МС			
Колонка:		CHIRAL ART [®] Cellulose SB_4.6 x 250 мм_5 мкм			
Поставщик колонок:		УМС			
Градиент/ Растворитель Время [мин]	% Раствори- теля [с.к.СО ₂]	% Растворителя [IPA, 20 мМ NH ₃]	Поток [мл/мин]	Температу- ра [°С]	Обратное давление [фунтов/кв. дюйм]
0.00	65.0	35.0	4.0	40.0	2175
10.0	65.0	35.0	4.0	40.0	2175

Метод:		7			
Прибор:		СФХ Agilent 1260 с ДМД и МС			
Колонка:		CHIRAL ART [®] Amylose SA_4.6 x 250 мм_5 мкм			
Поставщик колонок:		УМС			
Градиент/ Растворитель Время [мин]	% Раствори- теля [с.к.СО ₂]	% Растворителя [MeOH, 20 мМ NH ₃]	Поток [мл/мин]	Температу- ра [°С]	Обратное давление [фунтов/кв. дюйм]
0.00	75.0	25.0	4.0	40.0	2175
10.0	75.0	25.0	4.0	40.0	2175

Метод:		8			
Прибор:		СФХ Agilent 1260 с ДМД и МС			
Колонка:		Chiralpak [®] IA_4.6 x 250 мм_5 мкм			
Поставщик колонок:		Daicel			
Градиент/ Растворитель Время [мин]	% Раствори- теля [с.к.СО ₂]	% Растворителя [MeOH, 20 мМ NH ₃]	Поток [мл/мин]	Температу- ра [°С]	Обратное давление [фунтов/кв. дюйм]
0.00	70.0	30.0	4.0	40.0	2175

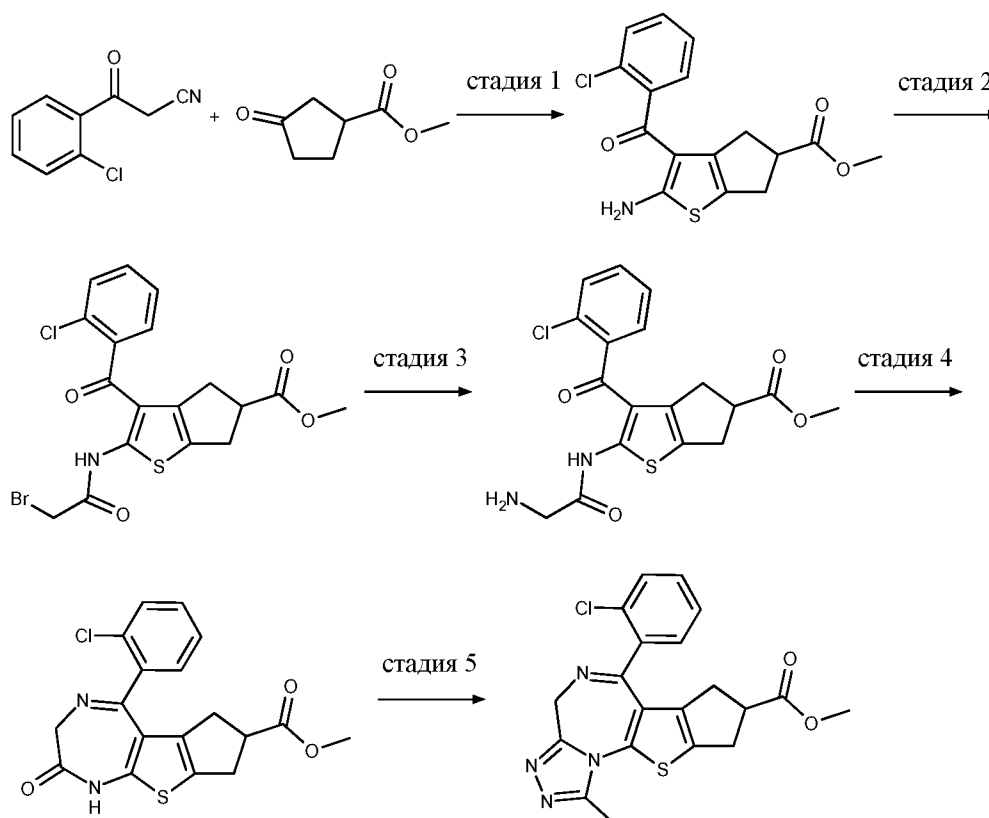
10.0	70.0	30.0	4.0	40.0	2175
------	------	------	-----	------	------

Метод:	9				
Прибор:	СФХ Agilent 1260 с ДМД и МС				
Колонка:	CHIRAL ART [®] Amylose SA_4.6 x 250 мм_5 мкм				
Поставщик колонок:	УМС				
Градиент/ Растворитель Время [мин]	% Раствори- теля [с.к.СО ₂]	% Растворителя [MeOH, 20 мМ NH ₃]	Поток [мл/мин]	Температу- ра [°С]	Обратное давление [фунтов/кв. дюйм]
0.00	70.0	30.0	4.0	40.0	2175
10.0	70.0	30.0	4.0	40.0	2175

Синтез промежуточных соединений:

Промежуточное соединение 1

5 Метил 9-(2-хлорфенил)-3-метил-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,8,11-(15)-пентаен-13-карбоксилат



Стадия 1: метил 2-амино-3-(2-хлорбензоил)-4Н,5Н,6Н-циклопента[b]тиофен-5-карбоксилат

Смесь 3-(2-хлорфенил)-3-оксопропаннитрила (126 г), метил 3-оксоциклопентан-1-карбоксилата (100 г), серы (22.5 г), морфолина (61.8 мл) и 5 MeOH (800 мл) перемешивают при нагревании с обратным холодильником в течение 4 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрируют. Сырой продукт очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (пет. эфир/ДХМ 50:50) и затем перекристаллизовывают из MeOH с получением указанного в заголовке 10 соединения.

Стадия 2: метил 3-(2-хлорбензоил)-2-(2-бромацетиамидо)-4Н,5Н,6Н-циклопента[b]тиофен-5-карбоксилат

Бромацетилбромид (41.9 г) добавляют к перемешиваемой смеси метил 2-амино-3-(2-хлорбензоил)-4Н,5Н,6Н-циклопента[b]тиофен-5-карбоксилата (100 15 г), NaHCO₃ (30.0 г), толуола (1200 мл) и воды (100 мл) при 0 °С. Охлаждающую баню удаляют, и смесь перемешивают при 60 °С в течение 4 ч. После охлаждения до комнатной температуры добавляют воду, и полученную в результате смесь экстрагируют EtOAc (2×). Объединенный экстракт сушат (Na₂SO₄) и концентрируют. Остаток хроматографируют на силикагеле (пет. 20 эфир/EtOAc 70:30) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 3: метил 2-(2-амиоацетиамидо)-3-(2-хлорбензоил)-4Н,5Н,6Н-циклопента[b]тиофен-5-карбоксилат

Метил 3-(2-хлорбензоил)-2-(2-бромацетиамидо)-4Н,5Н,6Н-циклопента[b]тиофен-5-карбоксилат (10.0 г) и аммиак (0.5 моль/л в ТГФ; 70.0 25 мл) добавляют в колбу с якорем магнитной мешалки при комнатной температуре. Колбу герметизируют, и смесь перемешивают в течение ночи. Смесь концентрируют для удаления избытка аммиака и большей части ТГФ, и добавляют EtOAc. Полученную в результате смесь промывают водой, сушат (Na₂SO₄) и концентрируют с обеспечением указанного в заголовке сырого 30 соединения, которое используют на следующей стадии реакции без дополнительной очистки.

Стадия 4: метил 13-(2-хлорфенил)-10-оксо-7-тиа-9,12-дiazатрицикло[6.5.0.0^{2,6}]тридека-1(8),2(6),12-триен-4-карбоксилат

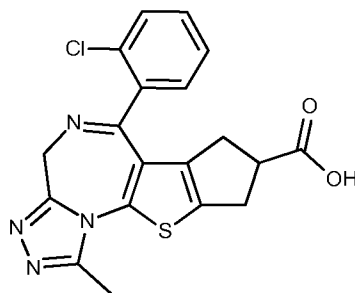
К раствору метил 2-(2-аминоацетида)-3-(2-хлорбензоил)-4Н,5Н,6Н-циклопента[б]тиофен-5-карбоксилата (8.00 г) в толуоле (80.0 мл) добавляют силикагель (3.05 г). К полученной в результате смеси добавляют 4 Å молекулярные сита (1.00 г). Реакционную смесь перемешивают при 110 °С в течение 24 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь фильтруют и концентрируют, и остаток хроматографируют на силикагеле (пет. эфир/EtOAc 70:30) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 5: метил 9-(2-хлорфенил)-3-метил-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]-гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаен-13-карбоксилат

ClPO(OEt)₂ (3.01 мл) и DBU (3.02 мл) добавляют к раствору метил 13-(2-хлорфенил)-10-оксо-7-тиа-9,12-дiazатрицикло[6.5.0.0^{2,6}]тридека-1(8),2(6),12-триен-4-карбоксилата (5.05 г) в ТГФ (50.0 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивают в течение 10 мин, после чего добавляют гидразид уксусной кислоты (1.56 г). После перемешивания при комнатной температуре в течение еще 30 мин, смесь перемешивают при 60 °С в течение 4 ч. После охлаждения до комнатной температуры добавляют EtOAc, и полученную в результате смесь промывают водой, водным раствором NaHCO₃ и соляным раствором. Органическую фазу сушат (MgSO₄) и концентрируют. Остаток хроматографируют на силикагеле (ДХМ/MeOH 99:1->95:5) с получением указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 2

9-(2-Хлорфенил)-3-метил-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]-гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаен-13-карбоновая кислота



NaOH (4 моль/л в воде; 35.0 мл) добавляют к раствору метил 9-(2-хлорфенил)-3-метил-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]-гексадека-

1(10),3,5,8,11(15)-пентаен-13-карбоксилата (20.0 г) в ТГФ (150 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь разбавляют водой, добавляют HCl (4 моль/л в воде), доводя значение pH смеси до прибл. 4.5, и затем смесь экстрагируют ДХМ (5×).

5 Объединенный органический экстракт промывают соляным раствором, сушат (Na₂SO₄), и концентрируют с получением указанного в заголовке сырого соединения, которое используют в таком виде на следующей стадии реакции.

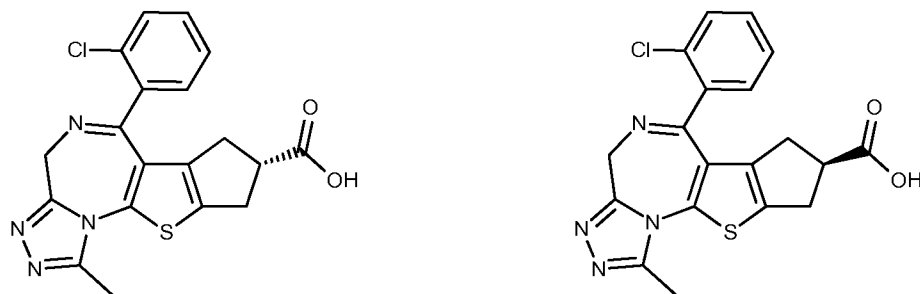
Промежуточное соединение 3 и Ссылочное Промежуточное соединение

4

10 (13S)-9-(2-Хлорфенил)-3-метил-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаен-13-карбоновая кислота (Промежуточное соединение 3) и

(13R)-9-(2-хлорфенил)-3-метил-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаен-13-

15 карбоновая кислота (Ссылочное Промежуточное соединение 4)



9-(2-Хлорфенил)-3-метил-16-тиа-2,4,5,8-

тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаен-13-

карбоновую кислоту (рацемическая смесь, 10.0 г) растворяют (50 мг/мл в

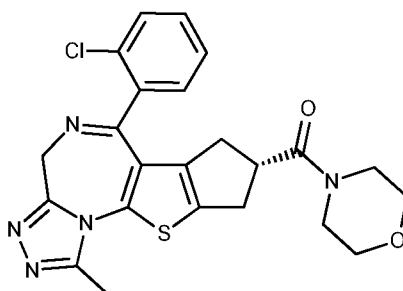
20 EtOH/ДХМ 2:1) и затем разделяют с помощью СФХ на хиральной фазе [колонка: Lux C4 (30 мм x 250 мм, 5 мкм); температура колонки: 40 °С; скорость потока: 50 мл/мин; РПД: 100 бар; вводимый объем: 500 мкл (25 мг); изократические условия: 50:50 CO₂:EtOH (0.2% об/об муравьиной кислоты)] с получением указанных в заголовке разделенных соединений.

25 Промежуточное соединение 3: ЖХ (Метод 3): t_R = 4.87 мин; Масс-спектр (ESI⁺): m/z = 399/401 (Cl) [M+H]⁺;

Ссылочное Промежуточное соединение 4: ЖХ (Метод 3): t_R = 4.26 мин; Масс-спектр (ESI⁺): m/z = 399/401 (Cl) [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 5

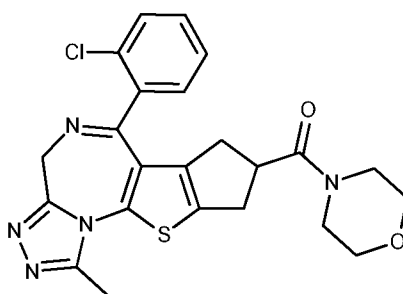
(13S)-9-(2-Хлорфенил)-3-метил-13-(морфолин-4-карбонил)-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]-гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаен



5 НАТУ (10.0 мг) добавляют к смеси (13S)-9-(2-хлорфенил)-3-метил-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]-гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаен-13-карбоновой кислоты (10.0 мг), N,N-диизопропилэтиламина (0.010 мл) и ДМФА (1.00 мл) при комнатной температуре. После перемешивания в течение 5 мин, добавляют морфолин (5.00 мг), и полученную в результате смесь
10 перемешивают в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляют ДМФА и очищают с помощью обращенно-фазовой хроматографии (ВЭЖХ; АСН/вода/водный раствор аммиака) с получением указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 6

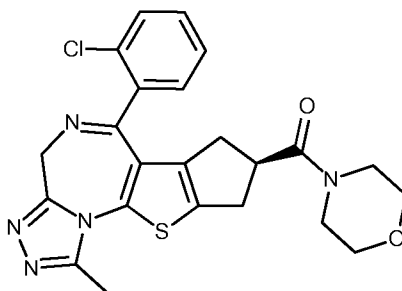
15 9-(2-Хлорфенил)-3-метил-13-(морфолин-4-карбонил)-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]-гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаен



Указанное в заголовке соединение получают из 9-(2-хлорфенил)-3-метил-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]-гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаен-13-карбоновой кислоты и морфолина, следуя методике, аналогичной
20 описанной для Промежуточного соединения 5.

Ссылочное Промежуточное соединение 7

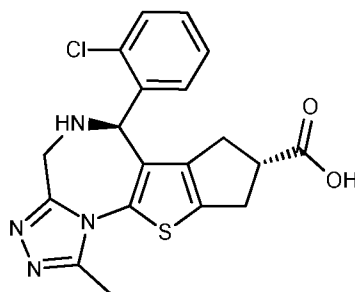
(13R)-9-(2-Хлорфенил)-3-метил-13-(морфолин-4-карбонил)-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]-гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаен



5 Указанное в заголовке соединение получают из (13R)-9-(2-хлорфенил)-3-метил-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]-гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаен-13-карбоновой кислоты и морфолина, следуя методике, аналогичной описанной для Промежуточного соединения 5.

Промежуточное соединение 8

10 (9R,13S)-9-(2-Хлорфенил)-3-метил-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]-гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраен-13-карбоновая кислота



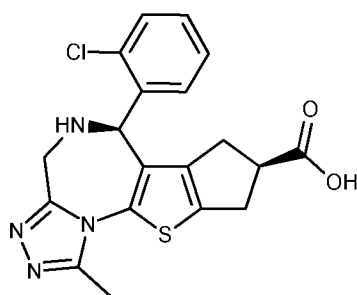
15 Борогидрид тетрабутиламмония (16.6 г) порциями добавляют к перемешиваемому раствору N-Cbz-L-пролина (48.1 г) в ДХМ (80 мл) при 0 °С. После прекращения выделения водорода, смесь перемешивают при комнатной температуре в течение дополнительного 1 часа. Полученный в результате раствор по каплям добавляют к раствору (13S)-9-(2-хлорфенил)-3-метил-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]-гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаен-20 13-карбоновой кислоты (8.6 г) в ДХМ (120 мл), охлажденному до -10 °С, и реакцию смесь перемешивают при -10 °С в течение 1 ч и при комнатной температуре в течение дополнительного 1 часа. Добавляют водный раствор HCl (1 М), доводя значение рН смеси до 1, и смесь экстрагируют водным раствором

HCl (1 M, 3×). Значение pH объединенных водных слоев осторожно доводят водным раствором NaOH (4 M) до pH 4.5 и наблюдают появление белого осадка. Смесь экстрагируют ДХМ (3×). Объединенные органические экстракты сушат (MgSO₄) и концентрируют. Сырой продукт очищают с помощью обращенно-
5 фазовой хроматографии (ВЭЖХ; ACN/вода/ТФУ) с получением указанного в заголовке соединения. ЖХ (Метод 2): t_R = 0.67 мин; Масс-спектр (ESI+): m/z = 401 [M+H]⁺.

Ссылочное Промежуточное соединение 9

(9R,13R)-9-(2-Хлорфенил)-3-метил-16-тиа-2,4,5,8-

10 тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраен-13-карбоновая кислота

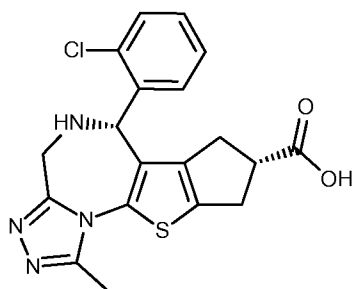


Указанное в заголовке соединение получают из (13R)-9-(2-хлорфенил)-3-метил-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-
15 1(10),3,5,8,11(15)-пентаен-13-карбоновой кислоты, следуя методике, аналогичной описанной для Промежуточного соединения 8. ЖХ (Метод 2): t_R = 0.70 мин; Масс-спектр (ESI+): m/z = 401 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 10

(9S,13S)-9-(2-Хлорфенил)-3-метил-16-тиа-2,4,5,8-

20 тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраен-13-карбоновая кислота



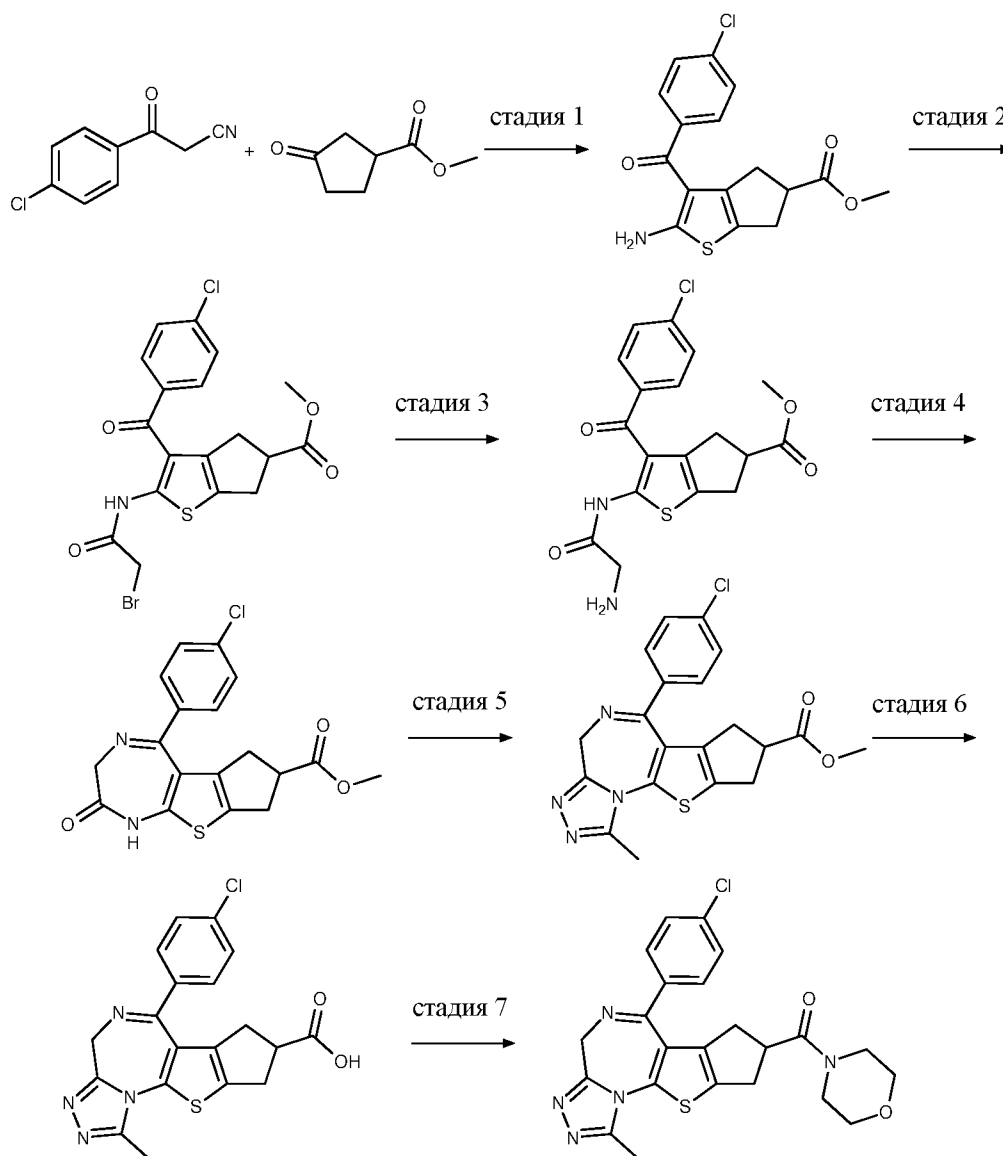
(13S)-9-(2-Хлорфенил)-3-метил-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаен-13-карбоновую кислоту (1.00 г) растворяют в ДХМ (35 мл) с последующим добавлением водного раствора HCl (4 М, 1.25 мл) и борогидрида натрия (379 мг). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1.25 ч. Добавляют водный раствор HCl (4 М), смесь перемешивают до прекращения выделения газа, и затем добавляют MeOH и ТГФ. Полученный в результате осадок отфильтровывают и фильтрат концентрируют. Остаток вносят в MeТГФ и перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч.

10 Полученный в результате осадок отфильтровывают и промывают дополнительным количеством MeТГФ. Сырой продукт, состоящий из диастереомерной смеси Промежуточного соединения 8 и указанного в заголовке соединения, очищают с помощью обращенно-фазовой хроматографии (ВЭЖХ; ACN/вода/ТФУ) с получением выделенного указанного в заголовке соединения.

15 ЖХ (Метод 2): $t_R = 0.71$ мин; Масс-спектр (ESI+): $m/z = 401 [M+H]^+$.

Промежуточное соединение 11

9-(4-Хлорфенил)-3-метил-13-(морфолин-4-карбонил)-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаен



5

Стадия 1: метил 2-амино-3-(4-хлорбензоил)-4Н,5Н,6Н-циклопента[б]тиофен-5-карбоксилат

Указанное в заголовке соединение получают из 3-(4-хлорфенил)-3-оксопропаннитрила и метил 3-оксоциклопентан-1-карбоксилата, следуя методике, аналогичной описанной для Стадии 1 получения Промежуточного соединения 1.

ЖХ (Метод 2): $t_R = 1.04$ мин; Масс-спектр (ESI⁺): $m/z = 336$ [M+H]⁺.

Стадия 2: метил 3-(4-хлорбензоил)-2-(2-бромацетамидо)-4Н,5Н,6Н-циклопента[б]тиофен-5-карбоксилат

Указанное в заголовке соединение получают из метил 2-амино-3-(4-хлорбензоил)-4Н,5Н,6Н-циклопента[б]тиофен-5-карбоксилата и бромацетилбромида, следуя методике, аналогичной описанной для Стадии 2 получения Промежуточного соединения 1.

ЖХ (Метод 2): $t_R = 1.14$ мин; Масс-спектр (ESI^+): $m/z = 456/458$ (Br) $[M+H]^+$.

Стадия 3: метил 2-(2-аминоацетамидо)-3-(4-хлорбензоил)-4Н,5Н,6Н-циклопента[б]тиофен-5-карбоксилат

Указанное в заголовке соединение получают из метил 3-(4-хлорбензоил)-2-(2-бромацетамидо)-4Н,5Н,6Н-циклопента[б]тиофен-5-карбоксилата, следуя методике, аналогичной описанной для Стадии 3 получения Промежуточного соединения 1.

ЖХ (Метод 2): $t_R = 0.82$ мин; Масс-спектр (ESI^+): $m/z = 393$ $[M+H]^+$.

Стадия 4: метил 13-(4-хлорфенил)-10-оксо-7-тиа-9,12-дiazатрицикло[6.5.0.0^{2,6}]тридека-1(8),2(6),12-триен-4-карбоксилат

Указанное в заголовке соединение получают из метил 2-(2-аминоацетамидо)-3-(4-хлорбензоил)-4Н,5Н,6Н-циклопента[б]тиофен-5-карбоксилата, следуя методике, аналогичной описанной для Стадии 4 получения Промежуточного соединения 1.

ЖХ (Метод 2): $t_R = 0.75$ мин; Масс-спектр (ESI^+): $m/z = 375$ $[M+H]^+$.

Стадия 5: метил 9-(4-хлорфенил)-3-метил-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаен-13-карбоксилат

Указанное в заголовке соединение получают из метил 13-(4-хлорфенил)-10-оксо-7-тиа-9,12-дiazатрицикло[6.5.0.0^{2,6}]-тридека-1(8),2(6),12-триен-4-карбоксилата, следуя методике, аналогичной описанной для Стадии 5 получения Промежуточного соединения 1.

ЖХ (Метод 2): $t_R = 0.88$ мин; Масс-спектр (ESI^+): $m/z = 413$ $[M+H]^+$.

Стадия 6: 9-(4-хлорфенил)-3-метил-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаен-13-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получают из метил 9-(4-хлорфенил)-3-метил-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло-[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]-гексадека-

1(10),3,5,8,11(15)-пентаен-13-карбоксилата, следуя методике, аналогичной описанной для Промежуточного соединения 2. ЖХ (Метод 2): $t_R = 0.75$ мин;

5 Масс-спектр (ESI⁺): $m/z = 399 [M+H]^+$.

Стадия 7: 9-(4-хлорфенил)-3-метил-13-(морфолин-4-карбонил)-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло-[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]-гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаен

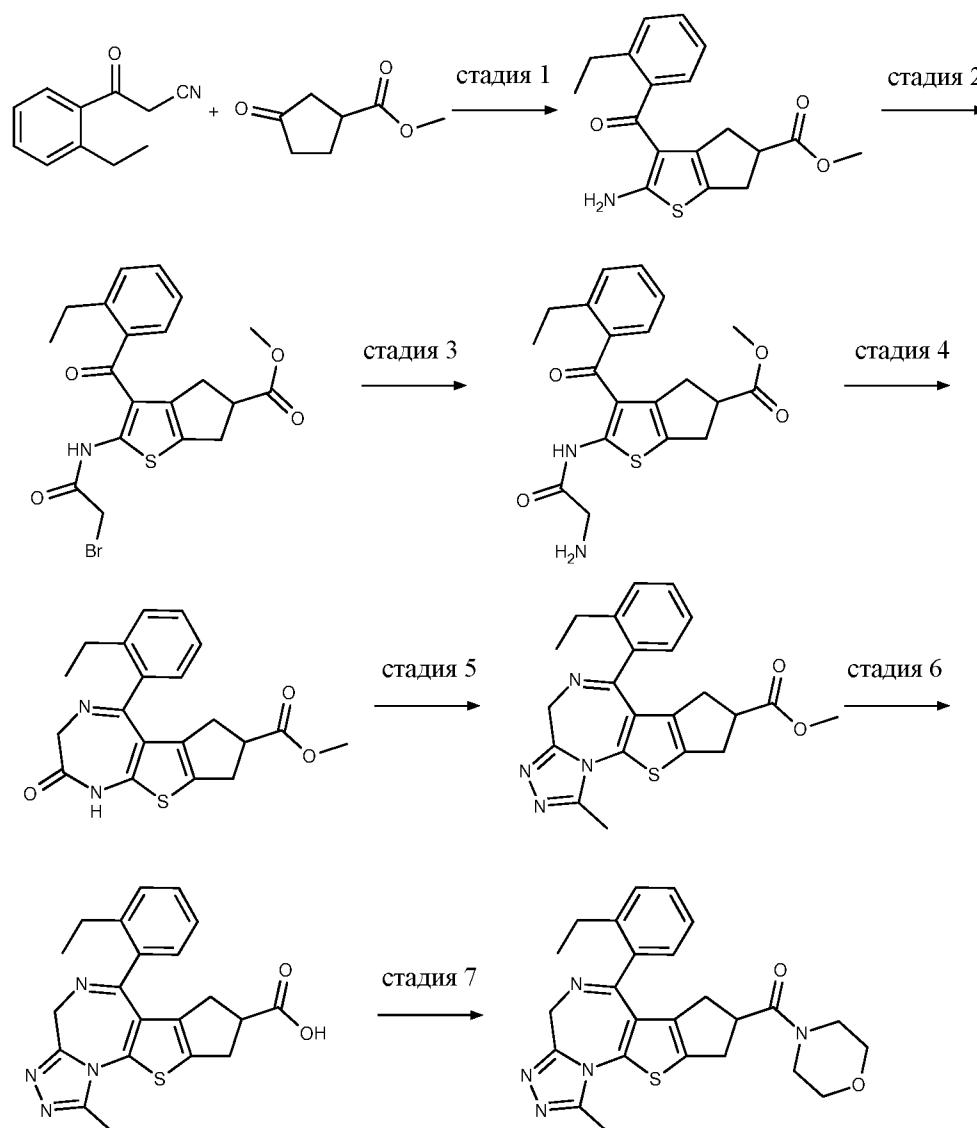
Указанное в заголовке соединение получают из 9-(4-хлорфенил)-3-метил-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло-[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]-гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-

10 пентаен-13-карбоновой кислоты и морфолина, следуя методике, аналогичной описанной для Промежуточного соединения 5.

ЖХ (Метод 2): $t_R = 0.78$ мин (диастереомеры); Масс-спектр (ESI⁺): $m/z = 468 [M+H]^+$.

Промежуточное соединение 12

9-(2-Этилфенил)-3-метил-13-(морфолин-4-карбонил)-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаен



5 Стадия 1: метил 2-амино-3-(2-этилбензоил)-4Н,5Н,6Н-циклопента[б]тиофен-5-карбоксилат

Указанное в заголовке соединение получают из 3-(2-этилфенил)-3-оксопропаннитрила и метил 3-оксоциклопентан-1-карбоксилата, следуя методике, аналогичной описанной для Стадии 1 получения Промежуточного соединения 1.

ЖХ (Метод 2): $t_R = 1.05$ мин; Масс-спектр (ESI⁺): $m/z = 330$ [M+H]⁺.

Стадия 2: метил 3-(2-этилбензоил)-2-(2-бромацетамидо)-4Н,5Н,6Н-циклопента[б]тиофен-5-карбоксилат

Указанное в заголовке соединение получают из метил 2-амино-3-(2-этилбензоил)-4Н,5Н,6Н-циклопента[b]тиофен-5-карбоксилата и бромацетилбромида, следуя методике, аналогичной описанной для Стадии 2 получения Промежуточного соединения 1.

5 ЖХ (Метод 2): $t_R = 1.17$ мин; Масс-спектр (ESI⁺): $m/z = 450/452$ (Br) [M+H]⁺.

Стадия 3: метил 2-(2-аминоацетида)-3-(2-этилбензоил)-4Н,5Н,6Н-циклопента[b]тиофен-5-карбоксилат

10 Указанное в заголовке соединение получают из метил 3-(2-этилбензоил)-2-(2-бромацетида)-4Н,5Н,6Н-циклопента[b]тиофен-5-карбоксилата, следуя методике, аналогичной описанной для Стадии 3 получения Промежуточного соединения 1.

ЖХ (Метод 2): $t_R = 0.82$ мин; Масс-спектр (ESI⁺): $m/z = 387$ [M+H]⁺.

15 Стадия 4: метил 13-(2-этилфенил)-10-оксо-7-тиа-9,12-дiazатрицикло[6.5.0.0^{2,6}]тридека-1(8),2(6),12-триен-4-карбоксилат

Указанное в заголовке соединение получают из метил 2-(2-аминоацетида)-3-(2-этилбензоил)-4Н,5Н,6Н-циклопента[b]тиофен-5-карбоксилата, следуя методике, аналогичной описанной для Стадии 4 получения Промежуточного соединения 1.

20 ЖХ (Метод 2): $t_R = 0.75$ мин; Масс-спектр (ESI⁺): $m/z = 369$ [M+H]⁺.

Стадия 5: метил 9-(2-этилфенил)-3-метил-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаен-13-карбоксилат

25 Указанное в заголовке соединение получают из метил 13-(2-этилфенил)-10-оксо-7-тиа-9,12-дiazатрицикло[6.5.0.0^{2,6}]тридека-1(8),2(6),12-триен-4-карбоксилата, следуя методике, аналогичной описанной для Стадии 5 получения Промежуточного соединения 1.

ЖХ (Метод 2): $t_R = 0.84$ мин; Масс-спектр (ESI⁺): $m/z = 407$ [M+H]⁺.

30 Стадия 6: метил 9-(2-этилфенил)-3-метил-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаен-13-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получают из метил 9-(2-этилфенил)-3-метил-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло-[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-

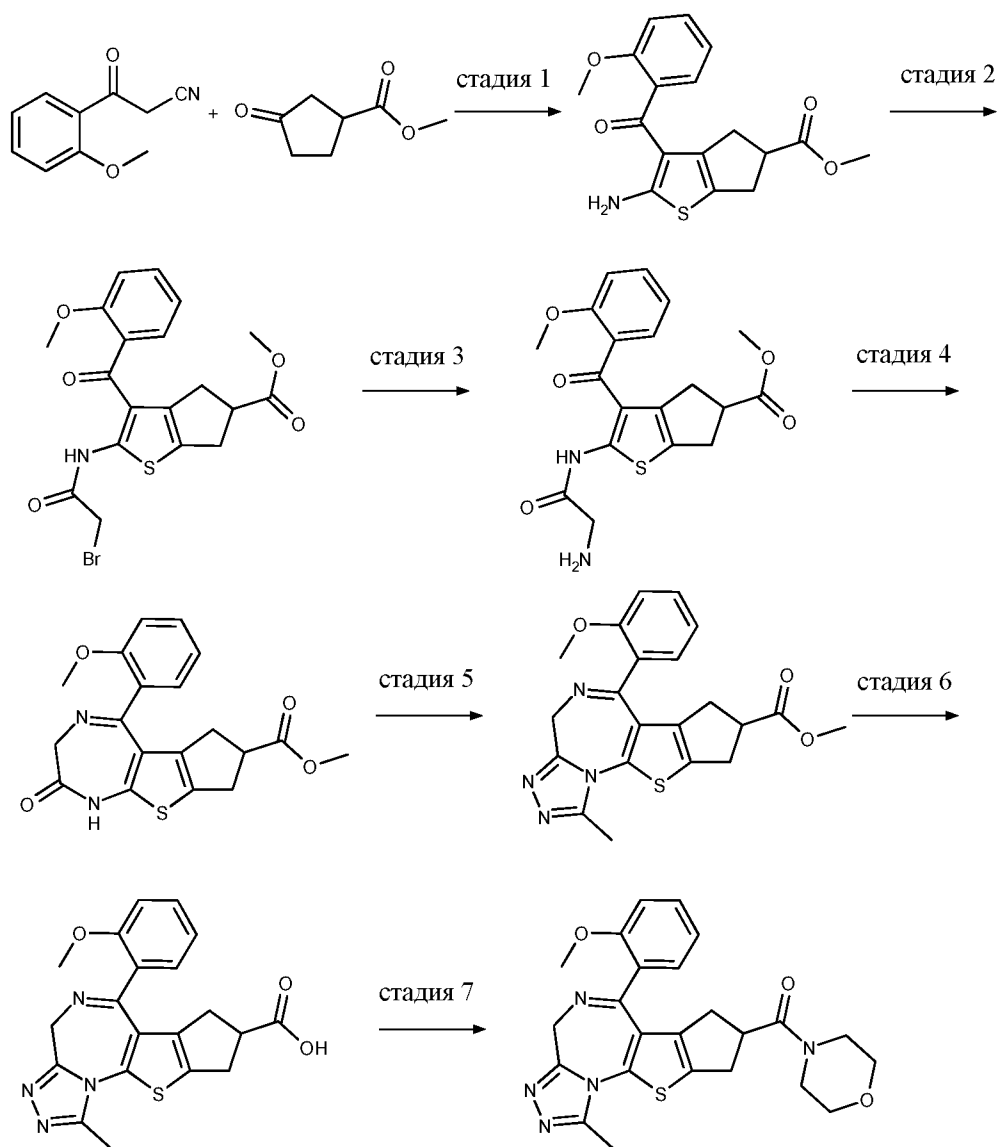
1(10),3,5,8,11(15)-пентаен-13-карбоксилата, следуя методике, аналогичной описанной для Промежуточного соединения 2. ЖХ (Метод 2): $t_R = 0.74$ мин; Масс-спектр (ESI^+): $m/z = 393 [M+H]^+$.

Стадия 7: 9-(2-этилфенил)-3-метил-13-(морфолин-4-карбонил)-16-тиа-
5 2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]-гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаен

Указанное в заголовке соединение получают из 9-(2-этилфенил)-3-метил-
16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]-гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-
пентаен-13-карбоновой кислоты и морфолина, следуя методике, аналогичной
описанной для Промежуточного соединения 5. ЖХ (Метод 2): $t_R = 0.75$ мин;
10 Масс-спектр (ESI^+): $m/z = 462 [M+H]^+$.

Промежуточное соединение 13

9-(2-Метоксифенил)-3-метил-13-(морфолин-4-карбонил)-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]-гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаен



5 Стадия 1: метил 2-амино-3-(2-метоксибензоил)-4Н,5Н,6Н-циклопента[б]тиофен-5-карбоксилат

Указанное в заголовке соединение получают из 3-(2-метоксифенил)-3-оксопропаннитрила и метил 3-оксоциклопентан-1-карбоксилата, следуя методике, аналогичной описанной для Стадии 1 получения Промежуточного соединения 1.

ЖХ (Метод 2): $t_R = 0.95$ мин; Масс-спектр (ESI⁺): $m/z = 332$ [M+H]⁺.

Стадия 2: метил 3-(2-метоксибензоил)-2-(2-бромацетамидо)-4Н,5Н,6Н-циклопента[б]тиофен-5-карбоксилат

Указанное в заголовке соединение получают из метил 2-амино-3-(2-метоксибензоил)-4Н,5Н,6Н-циклопента[b]тиофен-5-карбоксилата и бромацетилбромида, следуя методике, аналогичной описанной для Стадии 2 получения Промежуточного соединения 1.

5 ЖХ (Метод 2): $t_R = 1.08$ мин; Масс-спектр (ESI⁺): $m/z = 452/454$ (Br) [M+H]⁺.

Стадия 3: метил 2-(2-аминоацетиамидо)-3-(2-метоксибензоил)-4Н,5Н,6Н-циклопента[b]тиофен-5-карбоксилат

10 Указанное в заголовке соединение получают из метил 3-(2-метоксибензоил)-2-(2-бромацетиамидо)-4Н,5Н,6Н-циклопента[b]тиофен-5-карбоксилата, следуя методике, аналогичной описанной для Стадии 3 получения Промежуточного соединения 1.

ЖХ (Метод 2): $t_R = 0.92$ мин; Масс-спектр (ESI⁺): $m/z = 389$ [M+H]⁺.

15 Стадия 4: метил 13-(2-метоксифенил)-10-оксо-7-тиа-9,12-дiazатрицикло[6.5.0.0^{2,6}]тридека-1(8),2(6),12-триен-4-карбоксилат

Указанное в заголовке соединение получают из метил 2-(2-аминоацетиамидо)-3-(2-метоксибензоил)-4Н,5Н,6Н-циклопента[b]тиофен-5-карбоксилата, следуя методике, аналогичной описанной для Стадии 4 получения Промежуточного соединения 1.

20 ЖХ (Метод 2): $t_R = 0.70$ мин; Масс-спектр (ESI⁺): $m/z = 371$ [M+H]⁺.

Стадия 5: метил 9-(2-метоксифенил)-3-метил-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаен-13-карбоксилат

25 Указанное в заголовке соединение получают из метил 13-(2-метоксифенил)-10-оксо-7-тиа-9,12-дiazатрицикло[6.5.0.0^{2,6}]тридека-1(8),2(6),12-триен-4-карбоксилата, следуя методике, аналогичной описанной для Стадии 5 получения Промежуточного соединения 1.

ЖХ (Метод 2): $t_R = 0.73$ мин; Масс-спектр (ESI⁺): $m/z = 409$ [M+H]⁺.

30 Стадия 6: метил 9-(2-метоксифенил)-3-метил-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаен-13-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получают из метил 9-(2-метоксифенил)-3-метил-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло-[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-

1(10),3,5,8,11(15)-пентаен-13-карбоксилата, следуя методике, аналогичной описанной для Промежуточного соединения 2. ЖХ (Метод 2): $t_R = 0.64$ мин; Масс-спектр (ESI⁺): $m/z = 395$ [M+H]⁺.

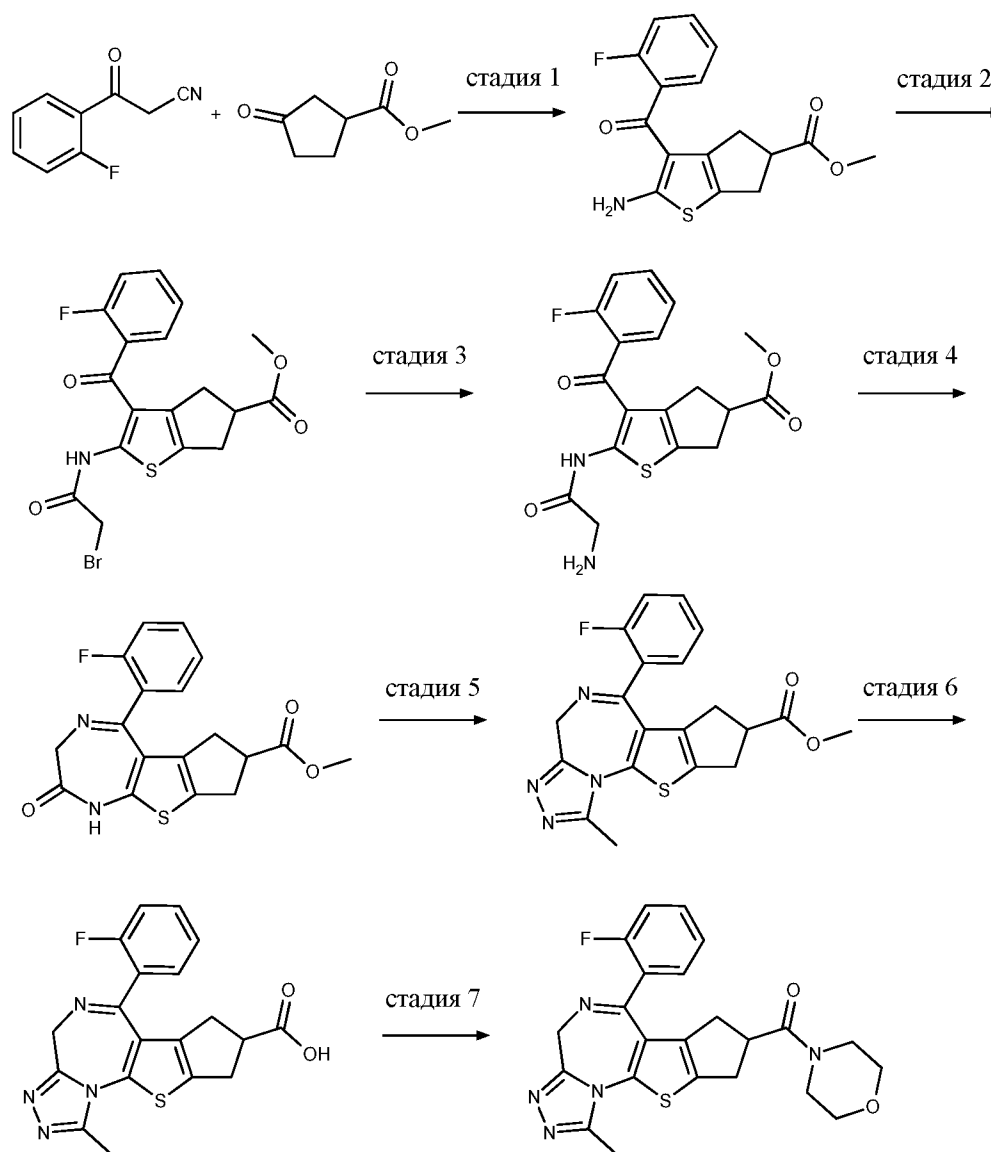
Стадия 7: 9-(2-метоксифенил)-3-метил-13-(морфолин-4-карбонил)-16-тиа-
5 2,4,5,8-тетраазатетрацикло-[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]-гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаен

Указанное в заголовке соединение получают из 9-(2-метоксифенил)-3-метил-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло-[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]-гексадека-
1(10),3,5,8,11(15)-пентаен-13-карбоновой кислоты и морфолина, следуя методике, аналогичной описанной для Промежуточного соединения 5.

10 ЖХ (Метод 2): $t_R = 0.66$ мин (диастереомеры); Масс-спектр (ESI⁺): $m/z = 464$ [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 14

9-(2-Фторфенил)-3-метил-13-(морфолин-4-карбонил)-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]-гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаен



5 Стадия 1: метил 2-амино-3-(2-фторбензоил)-4Н,5Н,6Н-циклопента[б]тиофен-5-карбоксилат

Указанное в заголовке соединение получают из 3-(2-фторфенил)-3-оксопропаннитрила и метил 3-оксоциклопентан-1-карбоксилата, следуя методике, аналогичной описанной для Стадии 1 получения Промежуточного соединения 1.

ЖХ (Метод 2): $t_R = 0.98$ мин; Масс-спектр (ESI⁺): $m/z = 320$ [M+H]⁺.

Стадия 2: метил 3-(2-фторбензоил)-2-(2-бромацетамидо)-4Н,5Н,6Н-циклопента[б]тиофен-5-карбоксилат

Указанное в заголовке соединение получают из метил 2-амино-3-(2-фторбензоил)-4Н,5Н,6Н-циклопента[б]тиофен-5-карбоксилата и бромацетилбромида, следуя методике, аналогичной описанной для Стадии 2 получения Промежуточного соединения 1.

5 ЖХ (Метод 2): $t_R = 1.11$ мин; Масс-спектр (ESI⁺): $m/z = 440/442$ (Br) [M+H]⁺.

Стадия 3: метил 2-(2-аминоацетамидо)-3-(2-фторбензоил)-4Н,5Н,6Н-циклопента[б]тиофен-5-карбоксилат

10 Указанное в заголовке соединение получают из метил 3-(2-фторбензоил)-2-(2-бромацетамидо)-4Н,5Н,6Н-циклопента[б]тиофен-5-карбоксилата, следуя методике, аналогичной описанной для Стадии 3 получения Промежуточного соединения 1.

ЖХ (Метод 2): $t_R = 0.76$ мин; Масс-спектр (ESI⁺): $m/z = 377$ [M+H]⁺.

15 Стадия 4: метил 13-(2-фторфенил)-10-оксо-7-тия-9,12-дiazатрицикло[6.5.0.0^{2,6}]тридека-1(8),2(6),12-триен-4-карбоксилат

Указанное в заголовке соединение получают из метил 2-(2-аминоацетамидо)-3-(2-фторбензоил)-4Н,5Н,6Н-циклопента[б]тиофен-5-карбоксилата, следуя методике, аналогичной описанной для Стадии 4 получения Промежуточного соединения 1.

20 ЖХ (Метод 2): $t_R = 0.70$ мин; Масс-спектр (ESI⁺): $m/z = 359$ [M+H]⁺.

Стадия 5: метил 9-(2-фторфенил)-3-метил-16-тия-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаен-13-карбоксилат

25 Указанное в заголовке соединение получают из метил 13-(2-фторфенил)-10-оксо-7-тия-9,12-дiazатрицикло[6.5.0.0^{2,6}]тридека-1(8),2(6),12-триен-4-карбоксилата, следуя методике, аналогичной описанной для Стадии 5 получения Промежуточного соединения 1.

ЖХ (Метод 2): $t_R = 0.82$ мин; Масс-спектр (ESI⁺): $m/z = 397$ [M+H]⁺.

30 Стадия 6: метил 9-(2-фторфенил)-3-метил-16-тия-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаен-13-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получают из метил 9-(2-фторфенил)-3-метил-16-тия-2,4,5,8-тетраазатетрацикло-[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-

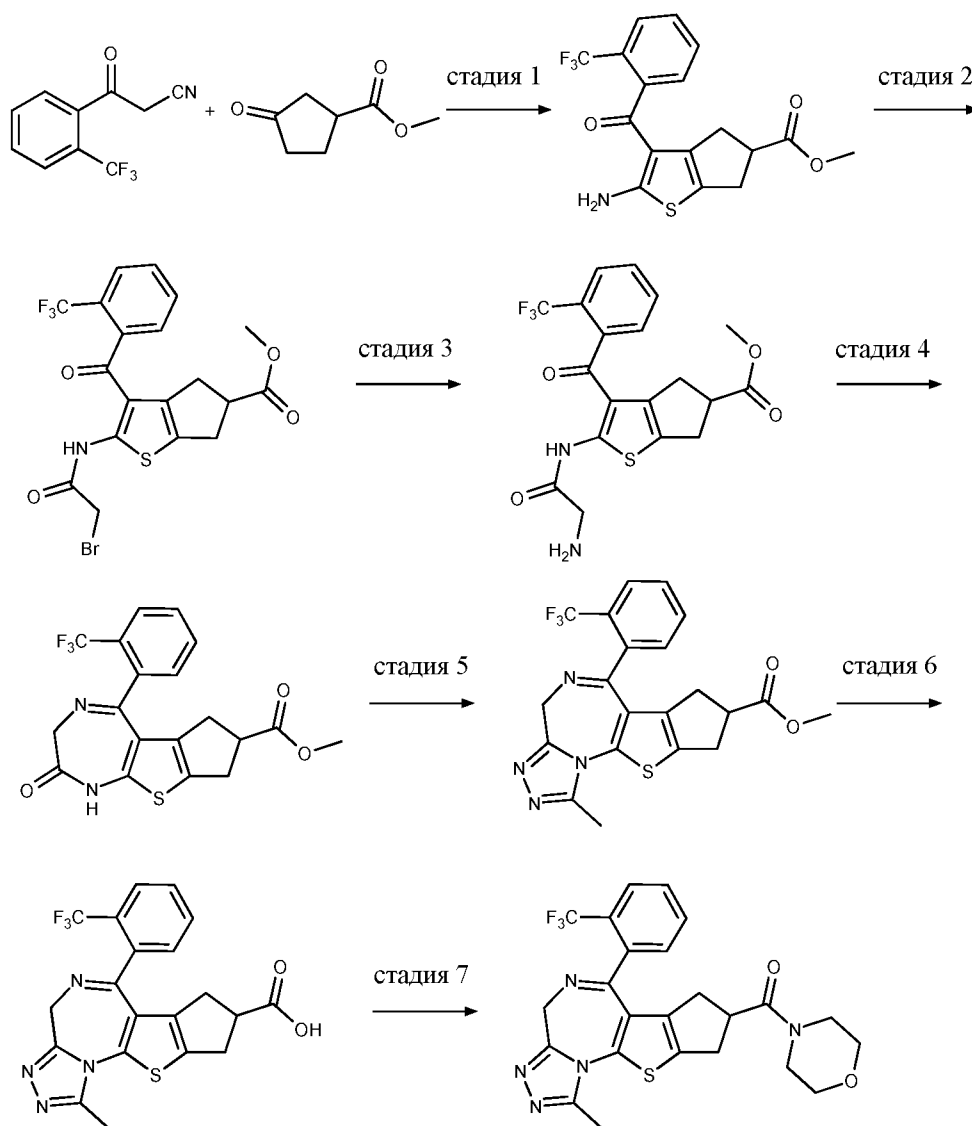
1(10),3,5,8,11(15)-пентаен-13-карбоксилата, следуя методике, аналогичной описанной для Промежуточного соединения 2. ЖХ (Метод 2): $t_R = 0.71$ мин; Масс-спектр (ESI⁺): $m/z = 383$ [M+H]⁺.

Стадия 7: 9-(2-фторфенил)-3-метил-13-(морфолин-4-карбонил)-16-тиа-
5 2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]-гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаен

Указанное в заголовке соединение получают из 9-(2-фторфенил)-3-метил-
16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло-[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]-гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-
пентаен-13-карбоновой кислоты и морфолина, следуя методике, аналогичной
описанной для Промежуточного соединения 5. ЖХ (Метод 2): $t_R = 0.73$ мин;
10 Масс-спектр (ESI⁺): $m/z = 452$ [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 15

3-Метил-13-(морфолин-4-карбонил)-9-[2-(трифторметил)фенил]-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло-[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаен



5 Стадия 1: метил 2-амино-3-[2-(трифторметил)бензоил]-4Н,5Н,6Н-циклопента[б]тиофен-5-карбоксилат

Указанное в заголовке соединение получают из 2-(трифторметил)бензоилцианида и метил 3-оксоциклопентан-1-карбоксилата, следуя методике, аналогичной описанной для Стадии 1 получения

10 Промежуточного соединения 1. Масс-спектр (ESI⁺): m/z = 370 [M+H]⁺.

Стадия 2: метил 2-(2-бромацетиламино)-3-[2-(трифторметил)бензоил]-4Н,5Н,6Н-циклопента[б]тиофен-5-карбоксилат

Указанное в заголовке соединение получают из метил 2-амино-3-[2-(трифторметил)бензоил]-4Н,5Н,6Н-циклопента[b]тиофен-5-карбоксилата и бромацетилбромида, следуя методике, аналогичной описанной для Стадии 2 получения Промежуточного соединения 1. ЖХ (Метод 2): $t_R = 1.14$ мин; Масс-спектр (ESI⁺): $m/z = 490/492$ (Br) [M+H]⁺.

Стадия 3: метил 2-(2-аминоацетида)-3-[2-(трифторметил)бензоил]-4Н,5Н,6Н-циклопента[b]тиофен-5-карбоксилат

Указанное в заголовке соединение получают из метил 2-(2-бромацетида)-3-[2-(трифторметил)бензоил]-4Н,5Н,6Н-циклопента[b]тиофен-5-карбоксилата, следуя методике, аналогичной описанной для Стадии 3 получения Промежуточного соединения 1.

ЖХ (Метод 2): $t_R = 0.80$ мин; Масс-спектр (ESI⁺): $m/z = 427$ [M+H]⁺.

Стадия 4: метил 10-оксо-13-[2-(трифторметил)фенил]-7-тиа-9,12-дiazатрицикло[6.5.0.0^{2,6}]тридека-1(8),2(6),12-триен-4-карбоксилат

Указанное в заголовке соединение получают из метил 2-(2-аминоацетида)-3-[2-(трифторметил)бензоил]-4Н,5Н,6Н-циклопента[b]тиофен-5-карбоксилата, следуя методике, аналогичной описанной для Стадии 4 получения Промежуточного соединения 1.

ЖХ (Метод 2): $t_R = 0.78$ мин; Масс-спектр (ESI⁺): $m/z = 409$ [M+H]⁺.

Стадия 5: метил 3-метил-9-[2-(трифторметил)фенил]-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаен-13-карбоксилат

Указанное в заголовке соединение получают из метил 10-оксо-13-[2-(трифторметил)фенил]-7-тиа-9,12-дiazатрицикло-[6.5.0.0^{2,6}]тридека-1(8),2(6),12-триен-4-карбоксилата, следуя методике, аналогичной описанной для Стадии 5 получения Промежуточного соединения 1. ЖХ (Метод 2): $t_R = 0.91$ мин; Масс-спектр (ESI⁺): $m/z = 447$ [M+H]⁺.

Стадия 6: 3-метил-9-[2-(трифторметил)фенил]-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаен-13-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получают из метил 3-метил-9-[2-(трифторметил)фенил]-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло-[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаен-13-карбоксилата, следуя

методике, аналогичной описанной для Промежуточного соединения 2. ЖХ (Метод 2): $t_R = 0.80$ мин; Масс-спектр (ESI⁺): $m/z = 433$ [M+H]⁺.

Стадия 7: 3-метил-13-(морфолин-4-карбонил)-9-[2-(трифторметил)фенил]-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло-[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-

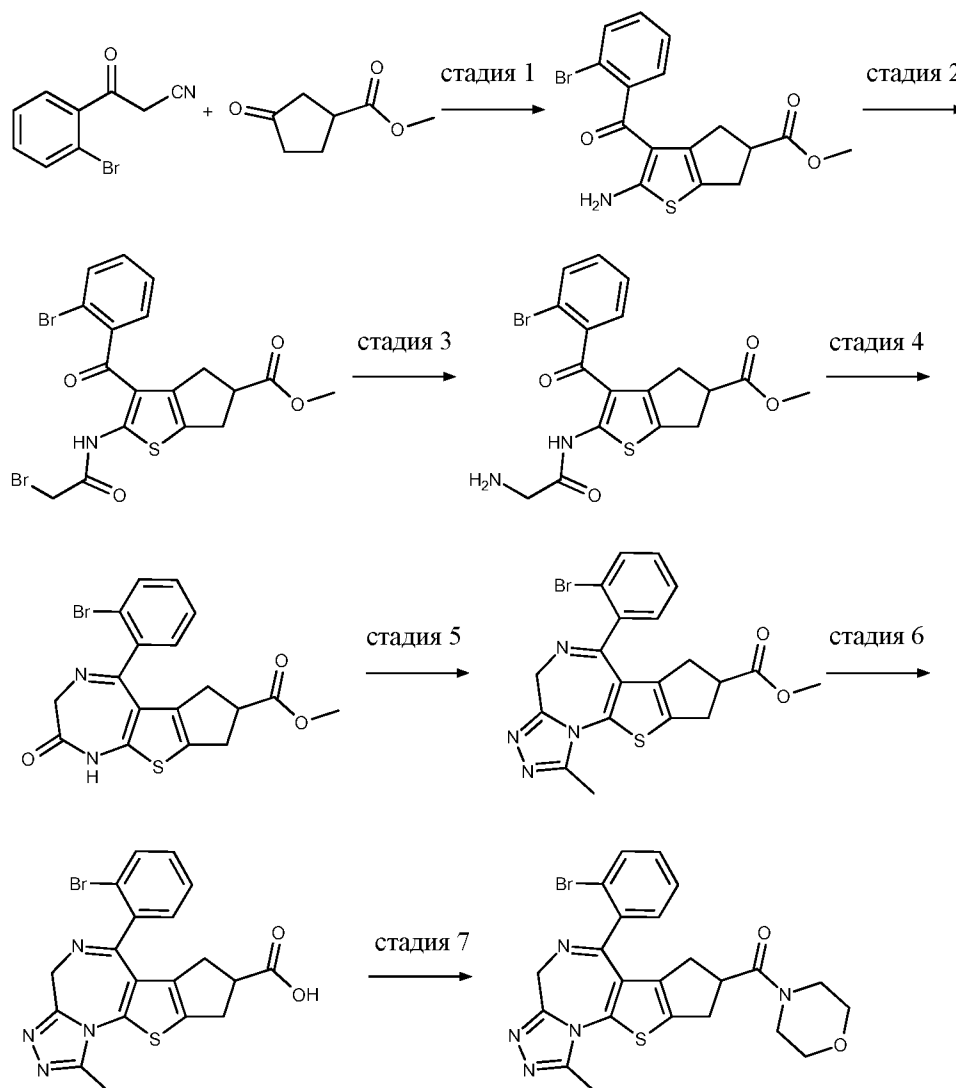
5 пентаен

Указанное в заголовке соединение получают из 3-метил-9-[2-(трифторметил)фенил]-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло-[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаен-13-карбоновой кислоты и

морфолина, следуя методике, аналогичной описанной для Промежуточного соединения 5. ЖХ (Метод 2): $t_R = 0.82$ мин; Масс-спектр (ESI⁺): $m/z = 502$ [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 16

9-(2-Бромфенил)-3-метил-13-(морфолин-4-карбонил)-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]-гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаен



5 Стадия 1: метил 2-амино-3-(2-бромбензоил)-4Н,5Н,6Н-циклопента[б]тиофен-5-карбоксилат

10 Указанное в заголовке соединение получают из 3-(2-бромфенил)-3-оксoproпаннитрила и метил 3-оксоциклопентан-1-карбоксилата, следуя методике, аналогичной описанной для Стадии 1 получения Промежуточного соединения 1.

ЖХ (Метод 2): $t_R = 0.99$ мин; Масс-спектр (ESI⁺): $m/z = 380/382$ (Br) [M+H]⁺.

Стадия 2: метил 3-(2-бромбензоил)-2-(2-бромацетамидо)-4Н,5Н,6Н-циклопента[б]тиофен-5-карбоксилат

Указанное в заголовке соединение получают из метил 2-амино-3-(2-бромбензоил)-4Н,5Н,6Н-циклопента[b]тиофен-5-карбоксилата и бромацетилбромида, следуя методике, аналогичной описанной для Стадии 2 получения Промежуточного соединения 1.

5 ЖХ (Метод 2): $t_R = 1.14$ мин; Масс-спектр (ESI^+): $m/z = 500/502/504$ (2Br) $[M+H]^+$.

Стадия 3: метил 2-(2-аминоацетиамидо)-3-(2-бромбензоил)-4Н,5Н,6Н-циклопента[b]тиофен-5-карбоксилат

10 Указанное в заголовке соединение получают из метил 3-(2-бромбензоил)-2-(2-бромацетиамидо)-4Н,5Н,6Н-циклопента[b]тиофен-5-карбоксилата, следуя методике, аналогичной описанной для Стадии 3 получения Промежуточного соединения 1.

ЖХ (Метод 2): $t_R = 0.79$ мин; Масс-спектр (ESI^+): $m/z = 437/439$ (Br) $[M+H]^+$.

15 Стадия 4: метил 13-(2-бромфенил)-10-оксо-7-тиа-9,12-дiazатрицикло[6.5.0.0^{2,6}]тридека-1(8),2(6),12-триен-4-карбоксилат

20 Указанное в заголовке соединение получают из метил 2-(2-аминоацетиамидо)-3-(2-бромбензоил)-4Н,5Н,6Н-циклопента[b]тиофен-5-карбоксилата, следуя методике, аналогичной описанной для Стадии 4 получения Промежуточного соединения 1.

ЖХ (Метод 2): $t_R = 0.74$ мин; Масс-спектр (ESI^+): $m/z = 419/421$ (Br) $[M+H]^+$.

25 Стадия 5: метил 9-(2-бромфенил)-3-метил-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаен-13-карбоксилат

Указанное в заголовке соединение получают из метил 13-(2-бромфенил)-10-оксо-7-тиа-9,12-дiazатрицикло[6.5.0.0^{2,6}]тридека-1(8),2(6),12-триен-4-карбоксилата, следуя методике, аналогичной описанной для Стадии 5 получения Промежуточного соединения 1.

30 ЖХ (Метод 2): $t_R = 0.88$ мин; Масс-спектр (ESI^+): $m/z = 457/459$ (Br) $[M+H]^+$.

Стадия 6: 9-(2-бромфенил)-3-метил-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаен-13-карбоновая кислота

5 Указанное в заголовке соединение получают из метил 9-(2-бромфенил)-3-метил-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло-[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаен-13-карбоксилата, следуя методике, аналогичной описанной для Промежуточного соединения 2. ЖХ (Метод 2): $t_R = 0.78$ мин; Масс-спектр (ESI⁺): $m/z = 443/445$ (Br) [M+H]⁺.

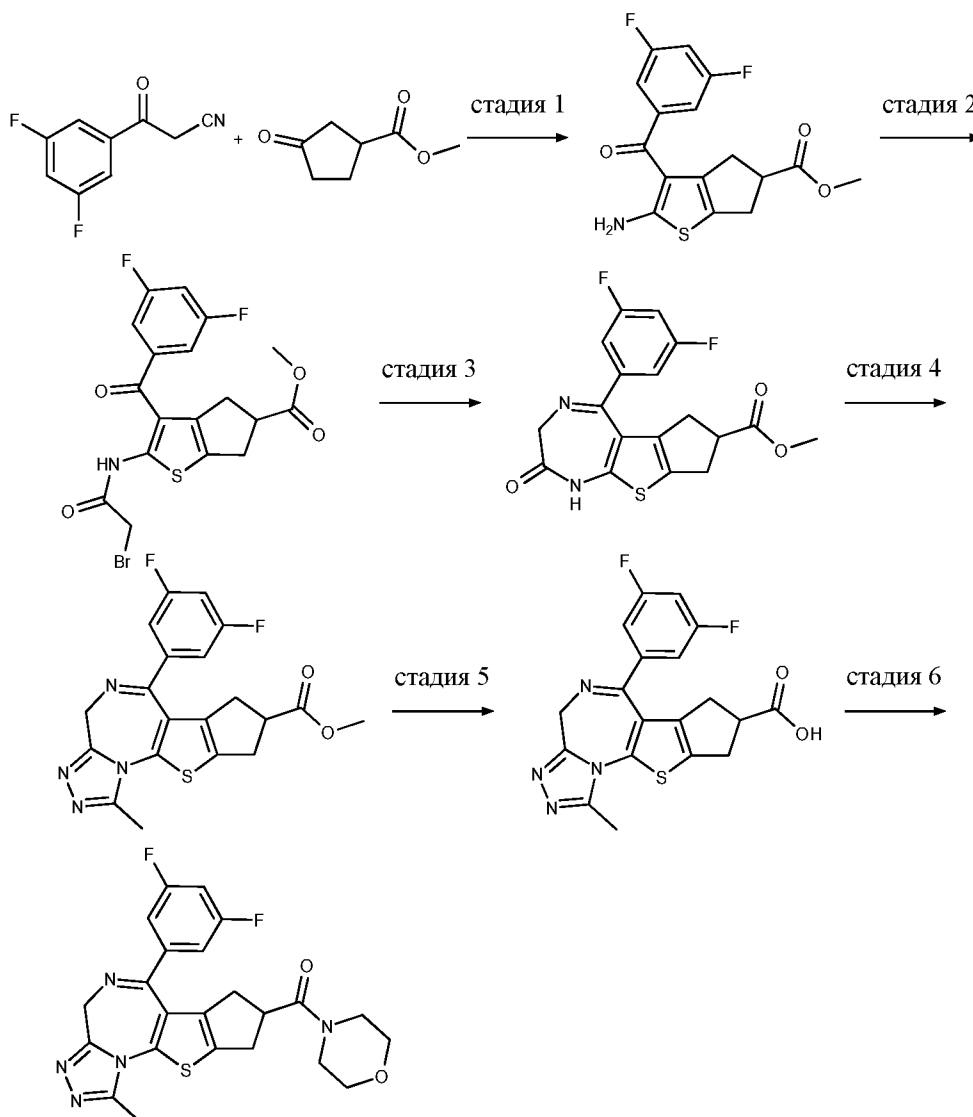
Стадия 7: 9-(2-бромфенил)-3-метил-13-(морфолин-4-карбонил)-16-тиа-10 2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]-гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаен

Указанное в заголовке соединение получают из 9-(2-бромфенил)-3-метил-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло-[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаен-13-карбоновой кислоты и морфолина, следуя методике, аналогичной описанной для Промежуточного соединения 5.

15 ЖХ (Метод 2): $t_R = 0.79$ мин; Масс-спектр (ESI⁺): $m/z = 512/514$ (Br) [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 17

9-(3,5-Дифторфенил)-3-метил-13-(морфолин-4-карбонил)-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаен



5 Стадия 1: метил 2-амино-3-(3,5-дифторбензоил)-4Н,5Н,6Н-циклопента[б]тиофен-5-карбоксилат

Указанное в заголовке соединение получают из 3-(3,5-дифторфенил)-3-оксопропаннитрила и метил 3-оксоциклопентан-1-карбоксилата, следуя методике, аналогичной описанной для Стадии 1 получения Промежуточного соединения 1.

ЖХ (Метод 2): $t_R = 1.04$ мин; Масс-спектр (ESI⁺): $m/z = 338$ [M+H]⁺.

10 Стадия 2: метил 2-(2-бромацетамидо)-3-(3,5-дифторбензоил)-4Н,5Н,6Н-циклопента[б]тиофен-5-карбоксилат

Указанное в заголовке соединение получают из метил 2-амино-3-(3,5-дифторбензоил)-4Н,5Н,6Н-циклопента[б]тиофен-5-карбоксилата и бромацетилбромида, следуя методике, аналогичной описанной для Стадии 2 получения Промежуточного соединения 1.

5 ЖХ (Метод 2): $t_R = 1.14$ мин; Масс-спектр (ESI⁺): $m/z = 460$ [M+H]⁺.

Стадия 3: метил 13-(3,5-дифторфенил)-10-оксо-7-тиа-9,12-дiazатрицикло[6.5.0.0^{2,6}]тридека-1(8),2(6),12-триен-4-карбоксилат

10 Указанное в заголовке соединение получают непосредственно из метил 2-(2-бромацетамидо)-3-(3,5-дифторбензоил)-4Н,5Н,6Н-циклопента[б]тиофен-5-карбоксилата, следуя методике, аналогичной описанной для Стадии 3 получения Промежуточного соединения 1.

ЖХ (Метод 2): $t_R = 0.77$ мин; Масс-спектр (ESI⁺): $m/z = 377$ [M+H]⁺.

15 Стадия 4: метил 9-(3,5-дифторфенил)-3-метил-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаен-13-карбоксилат

20 Указанное в заголовке соединение получают из метил 13-(3,5-дифторфенил)-10-оксо-7-тиа-9,12-дiazатрицикло-[6.5.0.0^{2,6}]тридека-1(8),2(6),12-триен-4-карбоксилата, следуя методике, аналогичной описанной для Стадии 5 получения Промежуточного соединения 1. ЖХ (Метод 2): $t_R = 0.91$ мин; Масс-спектр (ESI⁺): $m/z = 415$ [M+H]⁺.

Стадия 5: 9-(3,5-дифторфенил)-3-метил-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаен-13-карбоновая кислота

25 Указанное в заголовке соединение получают из метил 9-(3,5-дифторфенил)-3-метил-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло-[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаен-13-карбоксилата, следуя методике, аналогичной описанной для Промежуточного соединения 2. ЖХ (Метод 2): $t_R = 0.79$ мин; Масс-спектр (ESI⁺): $m/z = 401$ [M+H]⁺.

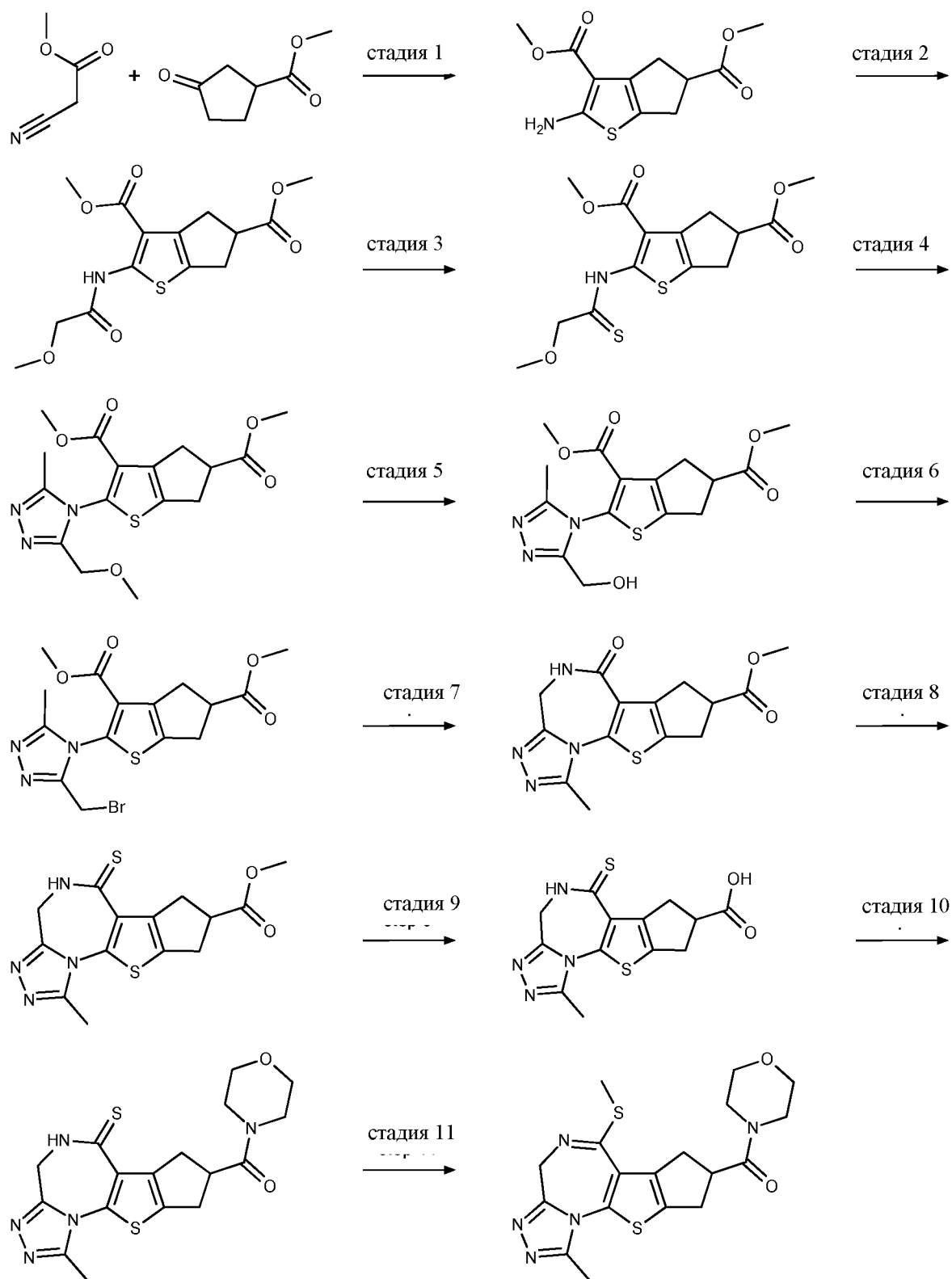
30 Стадия 6: 9-(3,5-дифторфенил)-3-метил-13-(морфолин-4-карбонил)-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло-[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаен

Указанное в заголовке соединение получают из 9-(3,5-дифторфенил)-3-метил-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло-[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-

1(10),3,5,8,11(15)-пентаен-13-карбоновой кислоты и морфолина, следуя методике, аналогичной описанной для Промежуточного соединения 5. ЖХ (Метод 2): $t_R = 0.81$ мин; Масс-спектр (ESI⁺): $m/z = 470$ [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 18

3-Метил-9-(метилсульфанил)-13-(морфолин-4-карбонил)-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаен



Стадия 1: 3,5-диметил 2-амино-4Н,5Н,6Н-циклопента[б]тиофен-3,5-дикарбоксилат

Указанное в заголовке соединение получают из метил цианоацетата и метил 3-оксоциклопентан-1-карбоксилата, следуя методике, аналогичной описанной для Стадии 1 получения Промежуточного соединения 1.

ЖХ (Метод 2): $t_R = 1.93$ мин; Масс-спектр (ESI⁺): $m/z = 256$ [M+H]⁺.

Стадия 2: 3,5-диметил 2-(2-метоксиацетидами)-4Н,5Н,6Н-циклопента[б]тиофен-3,5-дикарбоксилат

3,5-Диметил 2-амино-4Н,5Н,6Н-циклопента[б]тиофен-3,5-дикарбоксилат (26.8 г) и пиридин (12.7 мл) растворяют в ДХМ (200 мл). Добавляют метоксиацетилхлорид (9.56 мл), и реакцию перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакцию гасят путем добавления воды, затем органическую фазу отделяют, сушат (Na₂SO₄) и концентрируют досуха с обеспечением указанного в заголовке соединения.

ЖХ (Метод 2): $t_R = 1.01$ мин; Масс-спектр (ESI⁺): $m/z = 328$ [M+H]⁺.

Стадия 3: 3,5-диметил 2-(2-метоксиэтантаноамидами)-4Н,5Н,6Н-циклопента[б]тиофен-3,5-дикарбоксилат

3,5-Диметил 2-(2-метоксиацетидами)-4Н,5Н,6Н-циклопента[б]тиофен-3,5-дикарбоксилат (36.0 г) растворяют в 1,4-диоксане (150 мл) и добавляют реактив Лавессона (48.9 г). Реакционную смесь перемешивают при 80 °С в течение 6 ч. Реакционную смесь фильтруют и фильтрат концентрируют досуха. Остаток растирают с метанолом с получением указанного в заголовке соединения. ЖХ (Метод 2): $t_R = 1.16$ мин; Масс-спектр (ESI⁺): $m/z = 344$ [M+H]⁺.

Стадия 4: 3,5-диметил 2-[3-(метоксиметил)-5-метил-4Н-1,2,4-триазол-4-ил]-4Н,5Н,6Н-циклопента[б]тиофен-3,5-дикарбоксилат

3,5-Диметил 2-(2-метоксиэтантаноамидами)-4Н,5Н,6Н-циклопента[б]тиофен-3,5-дикарбоксилат (3.00 г) растворяют в ТГФ (45 мл) и добавляют гидразингидрат (0.849 мл). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 0.75 ч. Добавляют диметилацеталь N,N-диметилацетидами (5.1 мл), и реакцию перемешивают при комнатной температуре в течение дополнительных 1.5 ч. Добавляют уксусную кислоту (15.3 мл), и реакцию перемешивают при 100 °С в течение 3.5 дней. Реакционную смесь разбавляют водой и EtOAc, подщелачивают с помощью

NaHCO₃ и экстрагируют EtOAc (3×). Объединенные органические экстракты сушат (MgSO₄) и концентрируют досуха. Остаток хроматографируют на силикагеле (пет. эфир/EtOAc/метанол 80:16:4→20:64:16) с получением указанного в заголовке соединения.

5 ЖХ (Метод 1): t_R = 0.82 мин; Масс-спектр (ESI+): m/z = 366 [M+H]⁺.

Стадия 5: 3,5-диметил 2-[3-(гидроксиметил)-5-метил-4Н-1,2,4-триазол-4-ил]-4Н,5Н,6Н-циклопента[b]тиофен-3,5-дикарбоксилат

3,5-Диметил 2-[3-(метоксиметил)-5-метил-4Н-1,2,4-триазол-4-ил]-4Н,5Н,6Н-циклопента[b]тиофен-3,5-дикарбоксилат (2.79 г) растворяют в ДХМ (40 мл) с последующим добавлением трибромида бора (1 М в ДХМ, 15.3 мл). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1.75 ч. Реакционную смесь разбавляют ДХМ и насыщ. водным раствором NaHCO₃, и перемешивают в течение 15 мин с последующим экстрагированием ДХМ (2×). Объединенные органические экстракты сушат (MgSO₄) и концентрируют с
15 обеспечением указанного в заголовке соединения.

ЖХ (Метод 2): t_R = 0.75 мин; Масс-спектр (ESI+): m/z = 352 [M+H]⁺.

Стадия 6: 3,5-диметил 2-[3-(бромметил)-5-метил-4Н-1,2,4-триазол-4-ил]-4Н,5Н,6Н-циклопента[b]тиофен-3,5-дикарбоксилат

3,5-Диметил 2-[3-(гидроксиметил)-5-метил-4Н-1,2,4-триазол-4-ил]-4Н,5Н,6Н-циклопента[b]тиофен-3,5-дикарбоксилат (2.47 г) растворяют в ДХМ (30 мл) с последующим добавлением Et₃N (2.2 мл) и метансульфонил бромида (1.3 мл). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляют насыщ. водным раствором NaHCO₃ и экстрагируют ДХМ (2×). Объединенные органические экстракты сушат (MgSO₄) и концентрируют с обеспечением указанного в заголовке соединения, которое незамедлительно используют на следующей стадии.
25

ЖХ (Метод 2): t_R = 0.88 мин; Масс-спектр (ESI+): m/z = 414/416 (Br) [M+H]⁺.

Стадия 7: метил 3-метил-9-оксо-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраен-13-карбоксилат
30

3,5-Диметил 2-[3-(бромметил)-5-метил-4Н-1,2,4-триазол-4-ил]-4Н,5Н,6Н-циклопента[b]тиофен-3,5-дикарбоксилат (3.20 г) растворяют в растворе аммиака

в метаноле (7 М, 30 мл). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3.75 ч, после чего ее концентрируют досуха. Полученное в результате сырое промежуточное соединение растворяют в метаноле (40 мл) и добавляют Et₃N (1.0 мл). Реакционную смесь перемешивают при 80 °С в течение 5 7 ч, после чего ее концентрируют досуха. Остаток хроматографируют на силикагеле (пет. эфир/EtOAc/метанол 95:4:1→0:80:20) с получением указанного в заголовке соединения. ЖХ (Метод 2): t_R = 0.71 мин; Масс-спектр (ESI+): m/z = 319 [M+H]⁺.

Стадия 8: метил 3-метил-9-сульфанилиден-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраен-13-карбоксилат

Метил 3-метил-9-оксо-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраен-13-карбоксилат (1.00 г) и реактив Лавессона (3.00 г) растворяют в 1,4-диоксане (20 15 мл). Реакционную смесь перемешивают при 65 °С в течение 16 ч. Добавляют дополнительную порцию реактива Лавессона (1,00 г) и перемешивание продолжают при 65 °С в течение 10 ч. Реакционную смесь разбавляют водным раствором NaHCO₃ и экстрагируют ДХМ (2×). Объединенные органические экстракты промывают соляным раствором, сушат (MgSO₄) и концентрируют с 20 обеспечением указанного в заголовке соединения, которое незамедлительно используют в следующей реакции. ЖХ (Метод 2): t_R = 0.79 мин; Масс-спектр (ESI+): m/z = 335 [M+H]⁺.

Стадия 9: 3-метил-9-сульфанилиден-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраен-13-карбоновая кислота

Метил 3-метил-9-сульфанилиден-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраен-13-карбоксилат (1.70 г) суспендируют в метаноле (20 мл) и добавляют водный раствор NaOH (4 М, 5.00 мл). Реакционную смесь перемешивают при комнатной 30 температуре в течение 1 ч, после чего ее концентрируют почти досуха. Реакционную смесь подкисляют ТФУ и полученный в результате осадок собирают путем фильтрования с получением указанного в заголовке соединения.

ЖХ (Метод 2): t_R = 0.68 мин; Масс-спектр (ESI+): m/z = 321 [M+H]⁺.

Стадия 10: 3-метил-13-(морфолин-4-карбонил)-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраен-9-тион

3-Метил-9-сульфанилиден-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраен-13-

5 карбоновую кислоту (1.65 г) и 1,1'-карбонилдиимидазол (0.92 г) растворяют в ДМФА (30 мл). Раствор перемешивают при 50 °С в течение 1 ч. Добавляют морфолин (0.68 мл), и раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляют смесью вода/соляной раствор (1:1) и экстрагируют EtOAc (3×). Объединенные органические экстракты промывают
10 соляным раствором, сушат (MgSO₄) и концентрируют досуха. Остаток очищают с помощью обращенно-фазовой хроматографии (ВЭЖХ; ACN/вода/ТФУ) с получением указанного в заголовке соединения. ЖХ (Метод 2): t_R = 0.71 мин; Масс-спектр (ESI⁺): m/z = 390 [M+H]⁺.

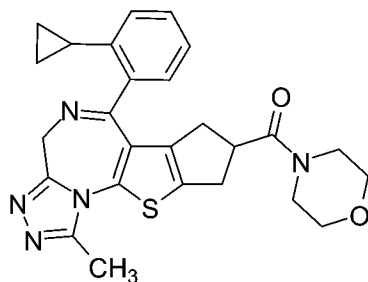
Стадия 11: 3-метил-9-(метилсульфанил)-13-(морфолин-4-карбонил)-16-тиа-
15 2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаен

3-Метил-13-(морфолин-4-карбонил)-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраен-9-тион (0.60 г) и *трет*-бутоксид калия (0.175 г) растворяют в ацетоне (10 мл) с последующим добавлением метилйодида (0.77 мл). Раствор перемешивают при
20 комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляют водой и экстрагируют ДХМ (2×). Объединенные органические экстракты промывают соляным раствором, сушат (MgSO₄) и концентрируют досуха с обеспечением указанного в заголовке соединения.

ЖХ (Метод 2): t_R = 0.70 мин; Масс-спектр (ESI⁺): m/z = 404 [M+H]⁺.

25 **Промежуточное соединение 19**

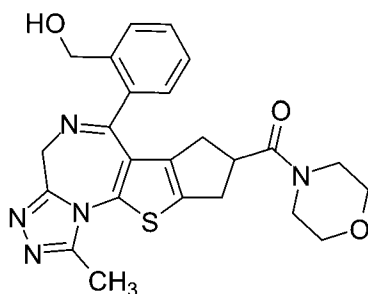
9-(2-Циклопропилфенил)-3-метил-13-(морфолин-4-карбонил)-16-тиа-
2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]-гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаен



3-Метил-9-(метилсульфанил)-13-(морфолин-4-карбонил)-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаен (100 мг) и 3-метилсалицилат меди(I) (160 мг) суспендируют в NMP (2.00 мл) в атмосфере аргона. Добавляют (2-циклопропилфенил)бороновую кислоту (100 мг) и
5 тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (30 мг), и реакционную смесь перемешивают при 50 °С в течение 1 ч. Если превращение не является полным, добавляют дополнительное количество (2-циклопропилфенил)бороновой
10 кислоты (50 мг) и тетракис(трифенилфосфин)палладия(0) (30 мг), и перемешивание продолжают при 50 °С в течение 2 ч. После полного завершения реакции, реакционную смесь разбавляют водным раствором NaHCO₃ (1 М) и экстрагируют EtOAc (3×). Объединенные органические экстракты сушат (MgSO₄) и концентрируют. Сырой продукт очищают с помощью обращенно-
15 фазовой хроматографии (ВЭЖХ; ACN/вода/NH₃) с получением указанного в заголовке соединения. ЖХ (Метод 2): t_R = 0.75 мин; Масс-спектр (ESI+): m/z = 474 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 20

{2-[3-Метил-13-(морфолин-4-карбонил)-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаен-9-ил]фенил} метанол



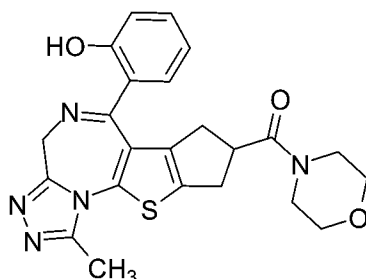
20

Указанное в заголовке соединение получают из 3-метил-9-(метилсульфанил)-13-(морфолин-4-карбонил)-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаена и 2-(гидроксиметил)фенилбороновой кислоты, следуя методике, аналогичной
25 описанной для Промежуточного соединения 19.

ЖХ (Метод 2): t_R = 0.66 мин; Масс-спектр (ESI+): m/z = 464 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 21

2-[3-Метил-13-(морфолин-4-карбонил)-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаен-9-ил]фенол



5

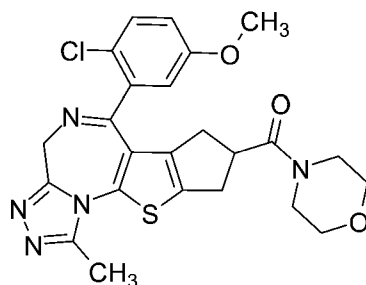
Указанное в заголовке соединение получают из 3-метил-9-(метилсульфанил)-13-(морфолин-4-карбонил)-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаена и (2-гидроксифенил)бороновой кислоты, следуя методике, аналогичной описанной для Промежуточного соединения 19.

10

ЖХ (Метод 2): $t_R = 0.73$ мин; Масс-спектр (ESI+): $m/z = 450 [M+H]^+$.

Промежуточное соединение 22

9-(2-Хлор-5-метоксифенил)-3-метил-13-(морфолин-4-карбонил)-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло-[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаен



15

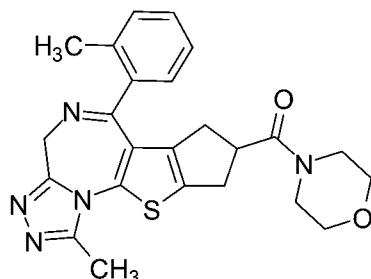
Указанное в заголовке соединение получают из 3-метил-9-(метилсульфанил)-13-(морфолин-4-карбонил)-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаена и (2-хлор-5-метоксифенил)бороновой кислоты, следуя методике, аналогичной описанной для Промежуточного соединения 19.

20

ЖХ (Метод 2): $t_R = 0.84$ мин; Масс-спектр (ESI+): $m/z = 498 [M+H]^+$.

Промежуточное соединение 23

9-(2-Метилфенил)-3-метил-13-(морфолин-4-карбонил)-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]-гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаен

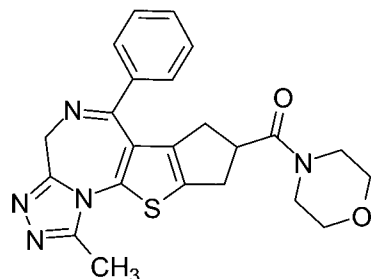


5 Сосуд с якорем магнитной мешалки, 9-(2-хлорфенил)-3-метил-13-(морфолин-4-карбонил)-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]-гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаеном (50 мг), метилбороновой кислотой (13 мг), K₃PO₄ (71 мг), Pd(OAc)₂ (1.2 мг) и дициклогексил(2',6'-диметоксибифенил-2-ил)фосфином (4.4 мг) продувают Ag в течение 5 мин. Добавляют воду (25 мкл) и толуол (0.25 мл), сосуд герметизируют, и смесь перемешивают в микроволновой печи при 140 °С в течение 30 мин. Добавляют дополнительную порцию метилбороновой кислоты (13 мг), Pd(OAc)₂ (1.2 мг) и дициклогексил(2',6'-диметоксибифенил-2-ил)фосфина (4.4 мг) при комнатной температуре, и смесь перемешивают в 15 микроволновой печи при 140 °С в течение 30 мин. После охлаждения до комнатной температуры добавляют MeOH, полученную в результате смесь фильтруют, и фильтрат хроматографируют на обращенной фазе (ВЭЖХ; ACN/вода/ТФУ) с обеспечением указанного в заголовке соединения.

ЖХ (Метод 2): t_R = 0.72 мин; Масс-спектр (ESI⁺): m/z = 448 [M+H]⁺.

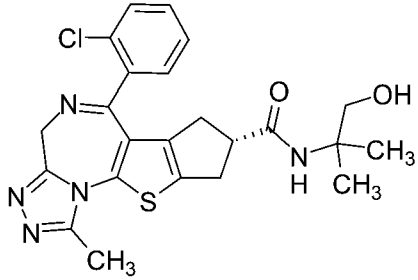
20 Промежуточное соединение 24

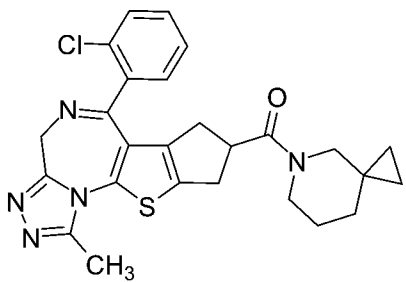
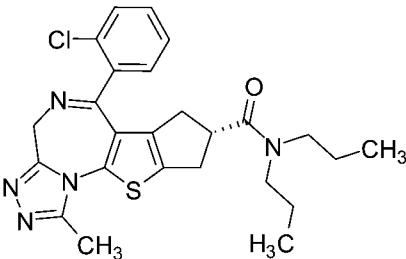
3-Метил-13-(морфолин-4-карбонил)-9-фенил-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]-гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаен



Указанное в заголовке соединение можно получить из метил 3-метил-9-фенил-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаен-13-карбоксилата (для синтеза см. EP0254245A1), используя 2-стадийную методику, которая включает гидролиз сложного метилового эфира (аналогично описанному для Промежуточного соединения 2) и амидное сочетание полученной в результате карбоновой кислоты с морфолином (аналогично описанному для Промежуточное соединение 5). ЖХ (Метод 2): $t_R = 0.69$ мин; Масс-спектр (ESI+): $m/z = 434 [M+H]^+$.

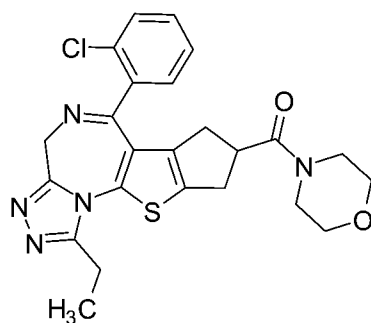
Промежуточные соединения, собранные в следующую таблицу, получают, следуя методике, аналогичной описанной для Промежуточного соединения 5, используя (13S)-9-(2-хлорфенил)-3-метил-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]-гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаен-13-карбоновую кислоту или 9-(2-хлорфенил)-3-метил-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]-гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаен-13-карбоновую кислоту и соответствующий амин.

Проме- жут. соед.	Структура/Название	Амин	Метод ЖХ	t_R [мин]	МС (ESI+): m/z [M+H] ⁺
25	 <p>(13S)-9-(2-хлорфенил)-N-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-3-метил-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаен-13-карбоксамид</p>	2-амино-2-метил-1-пропанол	1	0.79	470

<p>26</p>	 <p>13-{5-азаспиро[2.5]октан-5-карбонил}-9-(2-хлорфенил)-3-метил-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,11(15)-пентаен</p>	<p>5-аза-спиро[2.5]октан</p>	<p>2</p>	<p>0.95</p>	<p>492</p>
<p>27</p>	 <p>(13S)-9-(2-хлорфенил)-3-метил-N,N-дипропил-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаен-13-карбоксамид</p>	<p>дипропил-амин</p>	<p>2</p>	<p>0.97</p>	<p>482</p>

Промежуточное соединение 28

9-(2-Хлорфенил)-3-этил-13-(морфолин-4-карбонил)-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаен



5

Указанное в заголовке соединение можно получить, исходя из метил 13-(2-хлорфенил)-10-оксо-7-тиа-9,12-дiazатрицикло[6.5.0.0^{2,6}]тридека-1(8),2(6),12-триен-4-карбоксилата и пропаногидазида, следуя методике, аналогичной описанной для Стадии 5 получения Промежуточного соединения 1, с обеспечением метил 9-(2-хлорфенил)-3-этил-16-тиа-2,4,5,8-

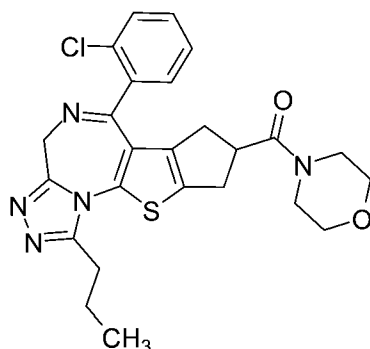
10

тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаен-13-карбоксилата. Затем сложный эфир омыляют, следуя методике, аналогичной описанной для Промежуточного соединения 2, и полученную в результате карбоновую кислоту превращают в указанное в заголовке соединение, следуя методике, аналогичной описанной для Промежуточного соединения 5. Альтернативно, метил 9-(2-хлорфенил)-3-этил-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаен-13-карбоксилат можно получить из метил 13-(2-хлорфенил)-10-сульфанилиден-7-тиа-9,12-дiazатрицикло[6.5.0.0^{2,6}]тридека-1(8),2(6),12-триен-4-карбоксилата, следуя методике, аналогичной описанной в *Arzneimittelforschung* 1978, 28, 1153-8 или US7015213B1.

ЖХ (Метод 2): $t_R = 0.82$ мин; Масс-спектр (ESI+): $m/z = 482 [M+H]^+$.

Промежуточное соединение 29

9-(2-Хлорфенил)-3-пропил-13-(морфолин-4-карбонил)-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]-гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаен



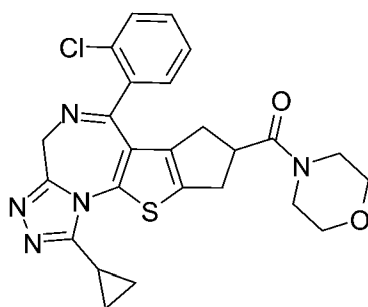
Указанное в заголовке соединение можно получить исходя из метил 13-(2-хлорфенил)-10-оксо-7-тиа-9,12-дiazатрицикло[6.5.0.0^{2,6}]тридека-1(8),2(6),12-триен-4-карбоксилата и гидразида масляной кислоты, следуя методике, аналогичной описанной для Стадии 5 получения Промежуточного соединения 1, с обеспечением метил 9-(2-хлорфенил)-3-пропил-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаен-13-карбоксилата. Затем сложный эфир омыляют, следуя методике, аналогичной описанной для Промежуточного соединения 2, и полученную в результате карбоновую кислоту превращают в указанное в заголовке соединение, следуя методике, аналогичной описанной для Промежуточного соединения 5. Альтернативно, метил 9-(2-хлорфенил)-3-пропил-16-тиа-2,4,5,8-

тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаен-13-карбоксилат можно получить из метил 13-(2-хлорфенил)-10-сульфанилиден-7-тиа-9,12-дiazатрицикло[6.5.0.0^{2,6}]тридека-1(8),2(6),12-триен-4-карбоксилата, следуя методике, аналогичной описанной в *Arzneimittelforschung* 1978, 28, 1153-8 или US7015213B1.

ЖХ (Метод 2): $t_R = 0.87$ мин; Масс-спектр (ESI+): $m/z = 496 [M+H]^+$.

Промежуточное соединение 30

9-(2-Хлорфенил)-3-циклопропил-13-(морфолин-4-карбонил)-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]-гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаен



10

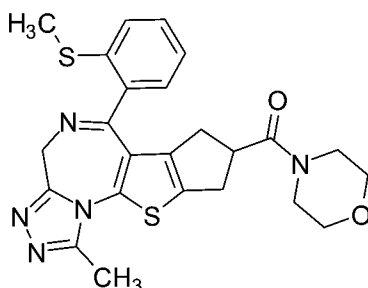
Указанное в заголовке соединение можно получить исходя из метил 13-(2-хлорфенил)-10-оксо-7-тиа-9,12-дiazатрицикло[6.5.0.0^{2,6}]тридека-1(8),2(6),12-триен-4-карбоксилата и циклопропанкарбогидразида, следуя методике, аналогичной описанной для Стадии 5 получения Промежуточного соединения 1, с обеспечением метил 9-(2-хлорфенил)-3-циклопропил-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаен-13-карбоксилата. Затем сложный эфир омыляют, следуя методике, аналогичной описанной для Промежуточного соединения 2, и полученную в результате карбоновую кислоту превращают в указанное в заголовке соединение, следуя методике, аналогичной описанной для Промежуточного соединения 5. Альтернативно, метил 9-(2-хлорфенил)-3-циклопропил-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло-[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаен-13-карбоксилат можно получить из метил 13-(2-хлорфенил)-10-сульфанилиден-7-тиа-9,12-дiazатрицикло[6.5.0.0^{2,6}]тридека-1(8),2(6),12-триен-4-карбоксилата, следуя методике, аналогичной описанной в *Arzneimittelforschung* 1978, 28, 1153-8 или US7015213B1.

25

ЖХ (Метод 2): $t_R = 0.83$ мин; Масс-спектр (ESI+): $m/z = 494 [M+H]^+$.

Промежуточное соединение 31

(3-Метил-9-[2-(метилсульфанил)фенил]-13-(морфолин-4-карбонил)-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]-гексадека-1(10),3,5,11(15)-пентаен

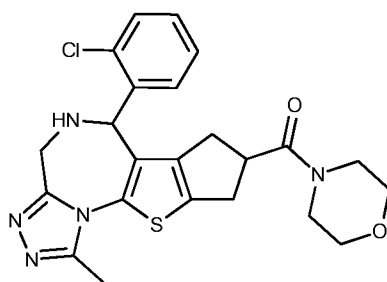


5 9-(2-Бромфенил)-3-метил-13-(морфолин-4-карбонил)-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]-гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаен (135 мг), йодид меди(I) (50 мг) и DABCO (59 мг) растворяют в безводном ДМСО (2.0 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 16 ч в атмосфере аргона при 130 °С. Смесь разбавляют ацетонитрилом, фильтруют и очищают с помощью
10 хроматографии на обращенной фазе (ВЭЖХ; АСN/вода/ТФУ) с получением указанного в заголовке соединения. ЖХ (Метод 2): $t_R = 0.74$ мин; Масс-спектр (ESI⁺): $m/z = 480$ [M+H]⁺.

Синтез соединений Примеров:

Пример 1

15 9-(2-Хлорфенил)-3-метил-13-(морфолин-4-карбонил)-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]-гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраен



NaBH₄ (32 мг) и HCl (4 М в воде; 0.26 мл) добавляют по очереди к раствору 9-(2-хлорфенил)-3-метил-13-(морфолин-4-карбонил)-16-тиа-2,4,5,8-
20 тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]-гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаена (200 мг) в DCE (1 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивают в течение 2 ч и затем добавляют другую порцию NaBH₄ (16 мг) и HCl (4 моль/л раствор в воде; 0.26 мл). Реакционную смесь дополнительно перемешивают при комнатной

температуре до завершения превращения; если реакция не идет до конца, добавляют дополнительное количество NaBH_4 и HCl . Добавляют водный раствор NaHCO_3 , и полученную в результате смесь экстрагируют ДХМ (3×). Объединенный органический экстракт сушат (Na_2SO_4) и концентрируют.

5 Остаток очищают с помощью хроматографии на обращенной фазе (ВЭЖХ; АСН/вода/водный раствор аммиака) с получением указанного в заголовке соединения в виде смеси 2 рацемических диастереомеров (прибл. 60/40).

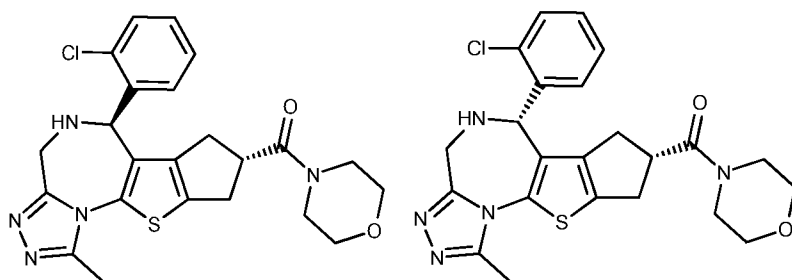
ЖХ (Метод 2): $t_R = 0.72$ мин; Масс-спектр (ESI^+): $m/z = 470$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 2 и Пример 3

10 (9R,13S)-9-(2-Хлорфенил)-3-метил-13-(морфолин-4-карбонил)-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]-гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраен (Пример 2) и

(9S,13S)-9-(2-хлорфенил)-3-метил-13-(морфолин-4-карбонил)-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]-гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраен

15 (Пример 3)



HCl (4 М раствор в воде, 1.07 мл) и NaBH_4 (323 мг) добавляют по очереди к раствору (13S)-9-(2-хлорфенил)-3-метил-13-(морфолин-4-карбонил)-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]-гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаена

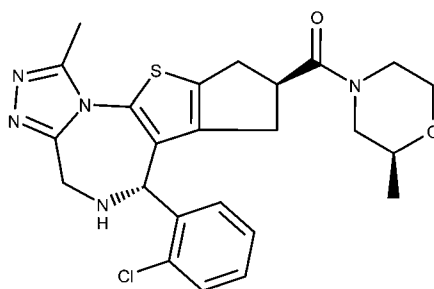
20 (1.00 г) в ДХМ (25 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивают в течение 1 ч до завершения превращения. Смесь разбавляют водой и водным раствором HCl (1 М) до достижения pH 8-9, и экстрагируют ДХМ (2×). Объединенный органический экстракт сушат (Na_2SO_4) и концентрируют. Остаток несколько раз очищают с помощью хроматографии на обращенной фазе
25 (ВЭЖХ; АСН/вода/водный раствор ТФУ) с получением полностью разделенных ТФУ солей диастереомеров. Диастереомеры можно высвободить из их солевой формы путем добавления водного раствора NaHCO_3 , экстрагирования полученной в результате смеси с помощью ДХМ, и концентрирования органического экстракта с получением указанных в заголовке соединений.

Пример 2: ЖХ (Метод 2): $t_R = 0.72$ мин; Масс-спектр (ESI^+): $m/z = 470$ $[M+H]^+$;

Пример 3: ЖХ (Метод 2): $t_R = 0.73$ мин; Масс-спектр (ESI^+): $m/z = 470$ $[M+H]^+$.

5 **Пример 4**

(9R,13S)-9-(2-Хлорфенил)-3-метил-13-[(2S)-2-метилморфолин-4-карбонил]-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло-[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраен

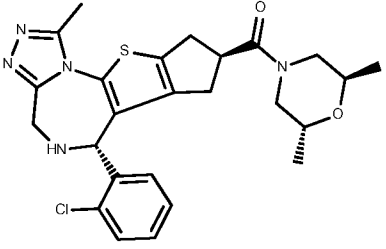
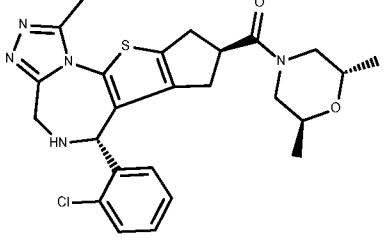
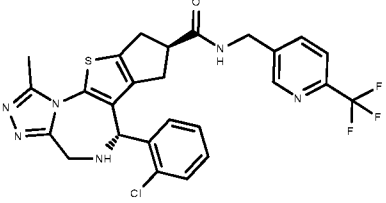


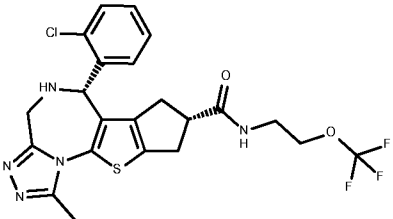
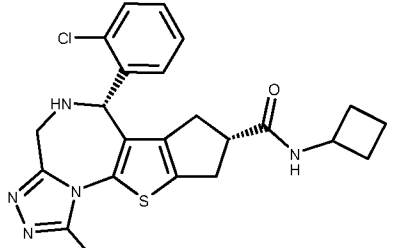
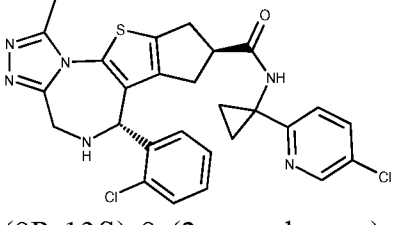
10 Указанное в заголовке соединение получают из (9R,13S)-9-(2-хлорфенил)-3-метил-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраен-13-карбоновой кислоты и гидрохлорида (2S)-2-метилморфолина, следуя методике, аналогичной описанной для Промежуточного соединения 5.

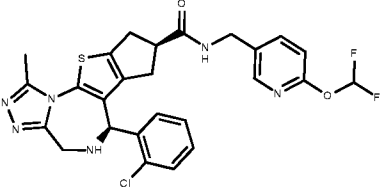
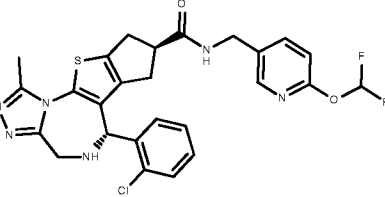
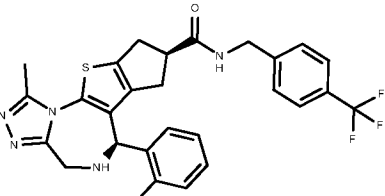
15 ЖХ (Метод 4): $t_R = 0.50$ мин; Масс-спектр (ESI^+): $m/z = 484$ $[M+H]^+$.

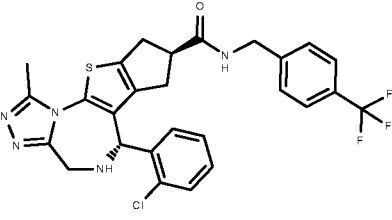
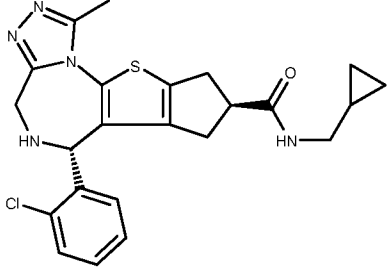
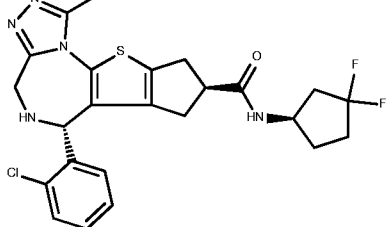
Примеры (Прим.), собранные в следующую таблицу, получают, следуя методике, аналогичной описанной для Промежуточного соединения 5, используя соответствующий стереоизомер или стереоизомерную смесь 9-(2-хлорфенил)-3-метил-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-

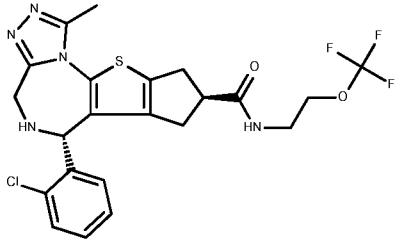
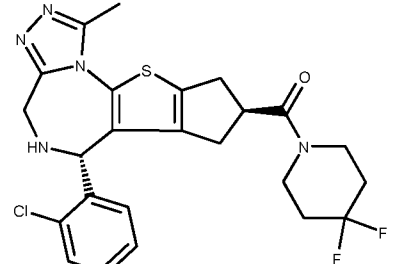
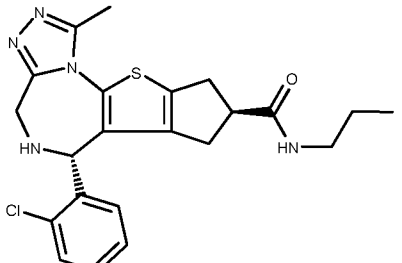
20 1(10),3,5,11(15)-тетраен-13-карбоновой кислоты и соответствующий амин. Используют СФХ разделение с получением Примера 11 и Примера 12 [колонка: Chiral Art[®] Amylose-SA (10 мм x 250 мм, 5 мкм); температура колонки: 40 °С; скорость потока: 10 мл/мин; РПД: 150 бар; вводимый объем: 250 мкл (2.5 мг); изократические условия: 70:30 CO₂:MeOH (20 мкМ NH₃)], и Примера 13 и
25 Примера 14 [колонка: Chiralpak[®] IA (10 мм x 250 мм, 5 мкм); температура колонки: 40 °С; скорость потока: 10 мл/мин; РПД: 150 бар; вводимый объем: 200 мкл (2 мг); изократические условия: 65:35 CO₂:EtOH (20 мкМ NH₃)].

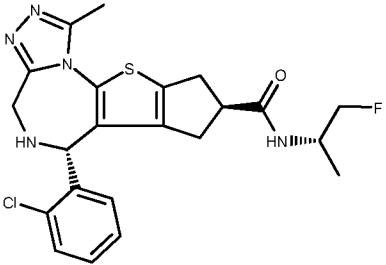
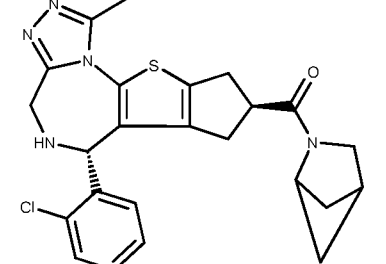
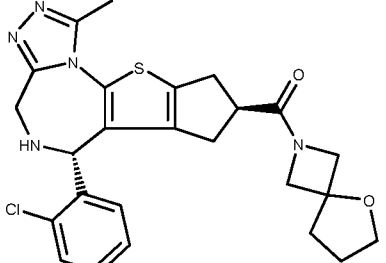
Прим.	Структура/Название	Используемый амин	Метод ЖХ	МС (ESI+): m/z [M+H] ⁺	t _R [мин]	Примечание
5	 <p>(9R,13S)-9-(2-хлорфенил)-13-[(2R,6R)-2,6-диметилморфолин-4-карбонил]-3-метил-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраен</p>	(2R,6R)-2,6-диметилморфолин	4	498	0.52	Использовали (9R,13S)-стереоизомер карбоновой кислоты
6	 <p>(9R,13S)-9-(2-хлорфенил)-13-[(2S,6S)-2,6-диметилморфолин-4-карбонил]-3-метил-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраен</p>	(2S,6S)-2,6-диметилморфолин	4	498	0.52	Использовали (9R,13S)-стереоизомер карбоновой кислоты
7	 <p>(9R,13S)-9-(2-хлорфенил)-3-метил-N-{{6-(трифторметил)пиридин-3-ил}метил}-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраен-13-карбоксамид</p>	1-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метанамин	2	559	0.82	Использовали (9R,13S)-стереоизомер карбоновой кислоты

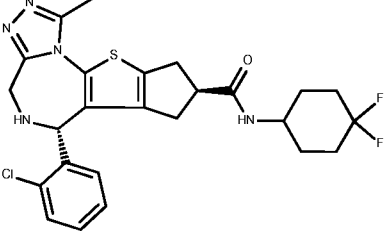
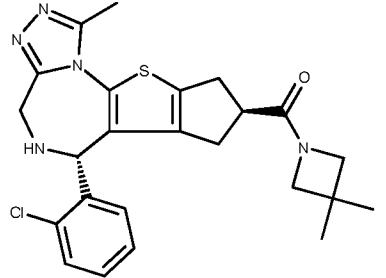
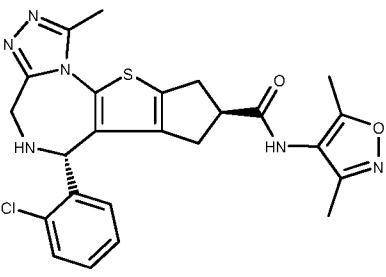
Прим.	Структура/Название	Используемый амин	Метод ЖХ	МС (ESI+): m/z [M+H] ⁺	t _R [мин]	Примечание
8	 <p>(9S,13S)-9-(2-хлорфенил)-3-метил-N-[2-(трифторметокси)этил]-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]-гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраен-13-карбоксамид</p>	2-(трифторметокси)этан-1-амин	2	512	0.80	Использовали (9S,13S)-стереоизомер карбоновой кислоты
9	 <p>(9S,13S)-9-(2-хлорфенил)-N-циклобутил-3-метил-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]-гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраен-13-карбоксамид</p>	циклобутанамин	2	454	0.77	Использовали (9S,13S)-стереоизомер карбоновой кислоты
10	 <p>(9R,13S)-9-(2-хлорфенил)-N-[1-(5-хлорпиридин-2-ил)циклопропил]-3-метил-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]-гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраен-13-карбоксамид</p>	1-(5-хлорпиридин-2-ил)циклопропан-1-амин	2	551	0.85	Использовали (9R,13S)-стереоизомер карбоновой кислоты

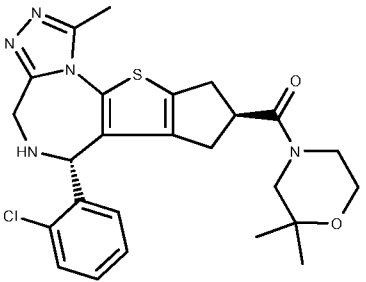
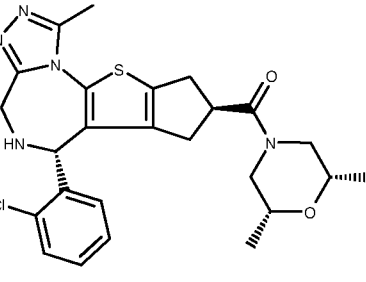
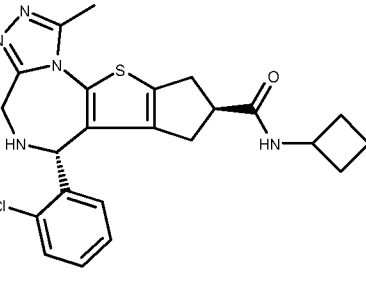
Прим.	Структура/Название	Используемый амин	Метод ЖХ	МС (ESI+): m/z [M+H] ⁺	t _R [мин]	Примечание
11	 <p>(9S,13S)-9-(2-хлорфенил)-N-[[6-(дифторметокси)пиридин-3-ил]метил}-3-метил-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраен-13-карбоксамид</p>	1-[6-(дифторметокси)пиридин-3-ил]-метанамин	9	557	2.27	Использовали (9S,13S)-стереоизомер карбоновой кислоты и применяли методику СФХ разделения
12	 <p>(9R,13S)-9-(2-хлорфенил)-N-[[6-(дифторметокси)пиридин-3-ил]метил}-3-метил-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраен-13-карбоксамид</p>	1-[6-(дифторметокси)пиридин-3-ил]-метанамин	9	557	6.18	Использовали (9R,13S)-стереоизомер карбоновой кислоты и применяли методику СФХ разделения
13	 <p>(9S,13S)-9-(2-хлорфенил)-3-метил-N-[[4-(трифторметил)фенил]метил]-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраен-13-карбоксамид</p>	[4-(трифторметил)фенил]-метанамин	5	558	2.59	Использовали (9S,13S)-стереоизомер карбоновой кислоты, реакцию проводили при 60 °С, применяли методику СФХ разделения

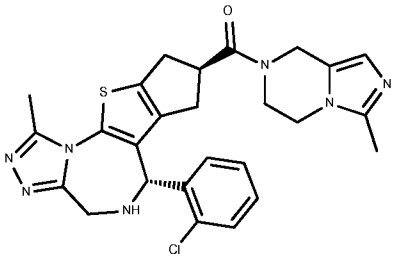
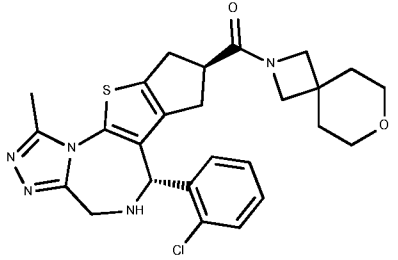
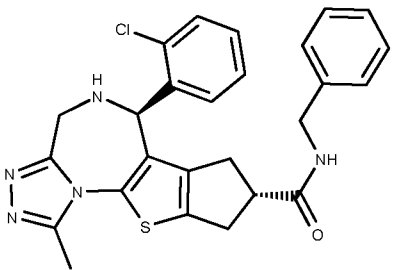
Прим.	Структура/Название	Используемый амин	Метод ЖХ	МС (ESI+): m/z [M+H] ⁺	t _R [мин]	Примечание
14	 <p>(9R, 13S)-9-(2-хлорфенил)-3-метил-N-{[4-(трифторметил)фенил]метил}-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]-гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраен-13-карбоксамид</p>	[4-(трифторметил)фенил]-метанамин	5	558	4.62	Использовали (9R,13S)-стереоизомер карбоновой кислоты, реакцию проводили при 60 °С, применяли методику СФХ разделения
15	 <p>(9R, 13S)-9-(2-хлорфенил)-N-(циклопропилметил)-3-метил-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]-гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраен-13-карбоксамид</p>	1-циклопропилметанамин	4	454	0.51	Использовали (9R,13S)-стереоизомер карбоновой кислоты
16	 <p>(9R, 13S)-9-(2-хлорфенил)-N-[(1R)-3,3-дифторциклопентил]-3-метил-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]-гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраен-13-карбоксамид</p>	(1R)-3,3-дифторциклопентан-1-амин	4	504	0.54	Использовали (9R,13S)-стереоизомер карбоновой кислоты

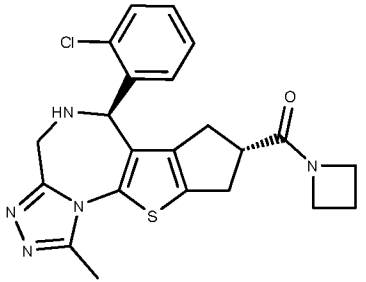
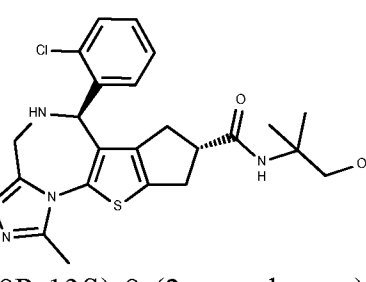
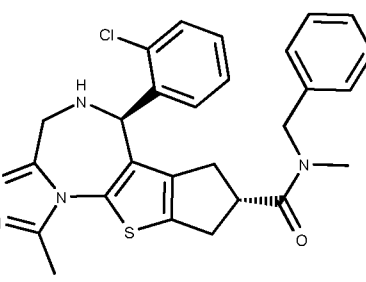
Прим.	Структура/Название	Используемый амин	Метод ЖХ	МС (ESI+): m/z [M+H] ⁺	t _R [мин]	Примечание
17	 <p data-bbox="292 589 695 887">(9R,13S)-9-(2-хлорфенил)-3-метил-N-[2-(трифторметокси)-этил]-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]-гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраен-13-карбоксамид</p>	2-(трифторметокси)-этан-1-амин	4	512	0.55	Использовали (9R,13S)-стереоизомер карбоновой кислоты
18	 <p data-bbox="292 1160 695 1435">(9R,13S)-9-(2-хлорфенил)-13-(4,4-дифторпиперидин-1-карбонил)-3-метил-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]-гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраен</p>	4,4-дифторпиперидин	4	504	0.56	Использовали (9R,13S)-стереоизомер карбоновой кислоты
19	 <p data-bbox="292 1709 695 1957">(9R,13S)-9-(2-хлорфенил)-3-метил-N-пропил-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]-гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраен-13-карбоксамид</p>	пропан-1-амин	4	442	0.49	Использовали (9R,13S)-стереоизомер карбоновой кислоты

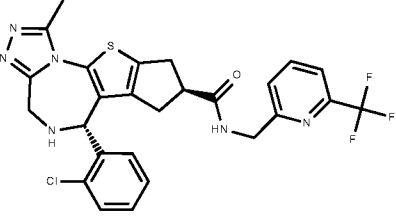
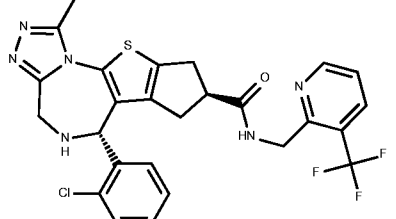
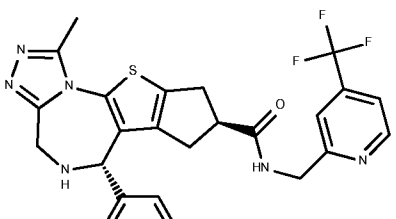
Прим.	Структура/Название	Используемый амин	Метод ЖХ	МС (ESI+): m/z [M+H] ⁺	t _R [мин]	Примечание
20	 <p>(9R,13S)-9-(2-хлорфенил)-N-[(2S)-1-фторпропан-2-ил]-3-метил-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]-гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраен-13-карбоксамид</p>	(2S)-1-фторпропан-2-амин	4	460	0.47	Использовали (9R,13S)-стереоизомер карбоновой кислоты
21	 <p>(9R,13S)-13-{2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбонил}-9-(2-хлорфенил)-3-метил-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло-[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]-гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраен</p>	2-азабицикло[2.1.1]гексан	4	466	0.50	Использовали (9R,13S)-стереоизомер карбоновой кислоты
22	 <p>(9R,13S)-9-(2-хлорфенил)-3-метил-13-{5-окса-2-азаспиро[3.4]октан-2-карбонил}-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло-[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]-гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраен</p>	5-окса-2-азаспиро[3.4]-октан	4	496	0.49	Использовали (9R,13S)-стереоизомер карбоновой кислоты

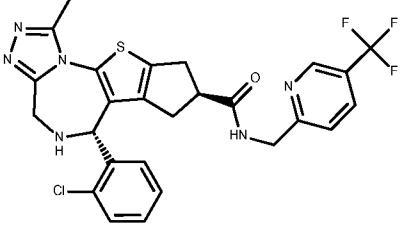
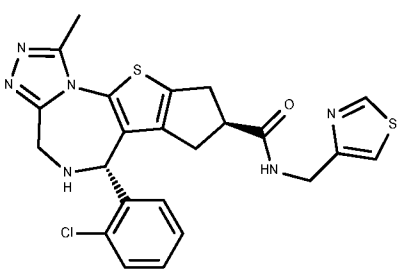
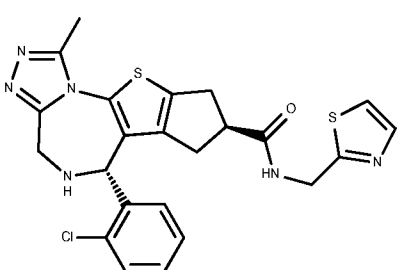
Прим.	Структура/Название	Используемый амин	Метод ЖХ	МС (ESI+): m/z [M+H] ⁺	t _R [мин]	Примечание
23	 <p>(9R,13S)-9-(2-хлорфенил)-N-(4,4-дифторциклогексил)-3-метил-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]-гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраен-13-карбоксамид</p>	4,4-дифторциклогексан-1-амин	4	518	0.57	Использовали (9R,13S)-стереоизомер карбоновой кислоты
24	 <p>(9R,13S)-9-(2-хлорфенил)-13-(3,3-диметилазетидин-1-карбонил)-3-метил-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]-гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраен</p>	3,3-диметилазетидин	4	468	0.55	Использовали (9R,13S)-стереоизомер карбоновой кислоты
25	 <p>(9R,13S)-9-(2-хлорфенил)-N-(3,5-диметил-1,2-оксазол-4-ил)-3-метил-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]-гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраен-13-карбоксамид</p>	диметил-1,2-оксазол-4-амин	4	495	0.47	Использовали (9R,13S)-стереоизомер карбоновой кислоты

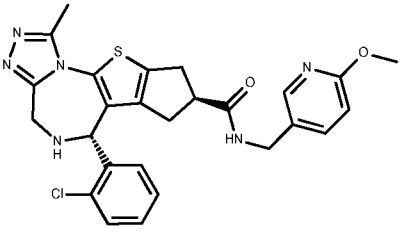
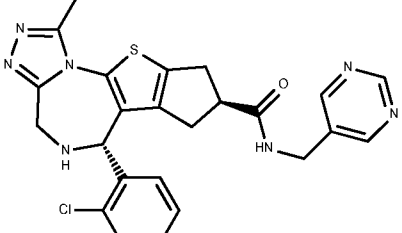
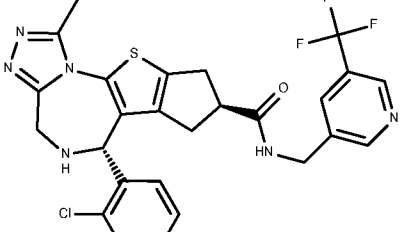
Прим.	Структура/Название	Используемый амин	Метод ЖХ	МС (ESI+): m/z [M+H] ⁺	t _R [мин]	Примечание
26	 <p>(9R,13S)-9-(2-хлорфенил)-13-(2,2-диметилморфолин-4-карбонил)-3-метил-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраен</p>	2,2-диметилморфолин	4	498	0.51	Использовали (9R,13S)-стереоизомер карбоновой кислоты и ТВТУ взамен НАТУ
27	 <p>(9R,13S)-9-(2-хлорфенил)-13-[(2R,6S)-2,6-диметилморфолин-4-карбонил]-3-метил-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраен</p>	(2R,6S)-2,6-диметилморфолин	4	498	0.53	Использовали (9R,13S)-стереоизомер карбоновой кислоты
28	 <p>(9R,13S)-9-(2-хлорфенил)-N-циклобутил-3-метил-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраен-13-карбоксамид</p>	циклобутанамин	4	454	0.51	Использовали (9R,13S)-стереоизомер карбоновой кислоты

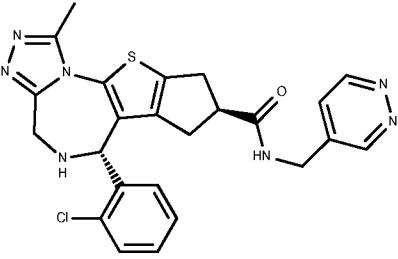
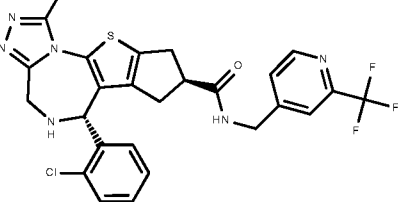
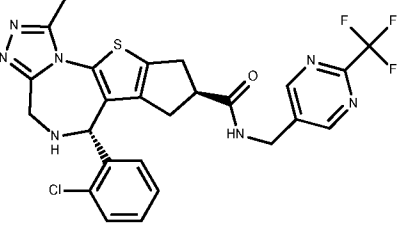
Прим.	Структура/Название	Используемый амин	Метод ЖХ	МС (ESI+): m/z [M+H] ⁺	t _R [мин]	Примечание
29	 <p>(9R,13S)-9-(2-хлорфенил)-3-метил-13-{3-метил-5H,6H,7H,8H-имидазо[1,5-а]пиразин-7-карбонил}-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]-гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраен</p>	3-метил-5H,6H,7H,8H-имидазо[1,5-а]-пиразин	4	520	0.35	Использовали (9R,13S)-стереоизомер карбоновой кислоты
30	 <p>(9R,13S)-9-(2-хлорфенил)-3-метил-13-{7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-карбонил}-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]-гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраен</p>	7-окса-2-азаспиро[3.5]-нонан	4	510	0.49	Использовали (9R,13S)-стереоизомер карбоновой кислоты
31	 <p>(9R,13S)-N-бензил-9-(2-хлорфенил)-3-метил-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]-гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраен-13-карбоксамид</p>	1-фенилметанамин	2	490	0.8	Использовали (9R,13S)-стереоизомер карбоновой кислоты и ТВТУ взамен НАТУ

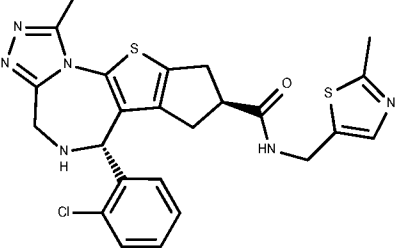
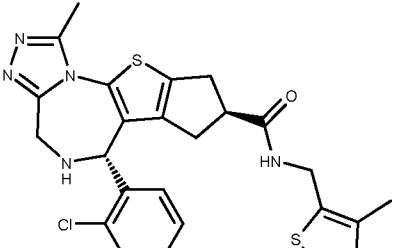
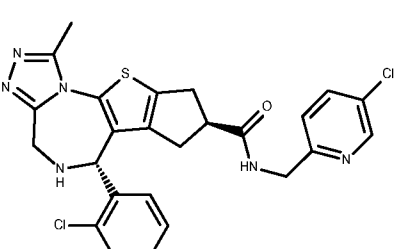
Прим.	Структура/Название	Используемый амин	Метод ЖХ	МС (ESI+): m/z [M+H] ⁺	t _R [мин]	Примечание
32	 <p>(9R,13S)-13-(азетидин-1-карбонил)-9-(2-хлорфенил)-3-метил-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраен</p>	азетидин	2	440	0.71	Использовали (9R,13S)-стереоизомер карбоновой кислоты и ТВТУ взамен НАТУ
33	 <p>(9R,13S)-9-(2-хлорфенил)-N-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-3-метил-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраен-13-карбоксамид</p>	2-амино-2-метилпропан-1-ол	1	472	0.82	Использовали (9R,13S)-стереоизомер карбоновой кислоты и ТВТУ взамен НАТУ
34	 <p>(9R,13S)-N-бензил-9-(2-хлорфенил)-N,3-диметил-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраен-13-карбоксамид</p>	бензил-(метил)-амин	2	504	0.84	Использовали (9R,13S)-стереоизомер карбоновой кислоты и ТВТУ взамен НАТУ

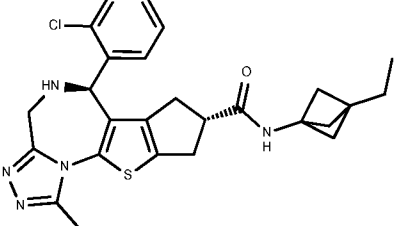
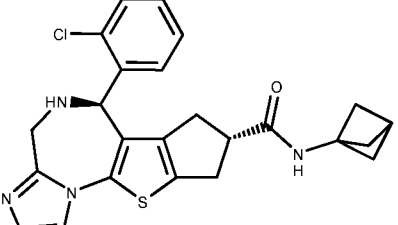
Прим.	Структура/Название	Используемый амин	Метод ЖХ	МС (ESI+): m/z [M+H] ⁺	t _R [мин]	Примечание
35	 <p>(9R,13S)-9-(2-хлорфенил)-3-метил-N-{[6-(трифторметил)пиридин-2-ил]метил}-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло-[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраен-13-карбоксамид</p>	1-[6-(трифторметил)пиридин-2-ил]метанамин	4	559	0.59	Использовали (9R,13S)-стереоизомер карбоновой кислоты
36	 <p>(9R,13S)-9-(2-хлорфенил)-3-метил-N-{[3-(трифторметил)пиридин-2-ил]метил}-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло-[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраен-13-карбоксамид</p>	1-[3-(трифторметил)пиридин-2-ил]метанамин	4	559	0.57	Использовали (9R,13S)-стереоизомер карбоновой кислоты
37	 <p>(9R,13S)-9-(2-хлорфенил)-3-метил-N-{[4-(трифторметил)пиридин-2-ил]метил}-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло-[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраен-13-карбоксамид</p>	1-[4-(трифторметил)пиридин-2-ил]метанамин	4	559	0.57	Использовали (9R,13S)-стереоизомер карбоновой кислоты

Прим.	Структура/Название	Используемый амин	Метод ЖХ	МС (ESI+): m/z [M+H] ⁺	t _R [мин]	Примечание
38	 <p>(9R,13S)-9-(2-хлорфенил)-3-метил-N-{{5-(трифторметил)пиридин-2-ил}метил}-16-тия-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраен-13-карбоксамид</p>	1-[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]метанамин	4	559	0.57	Использовали (9R,13S)-стереоизомер карбоновой кислоты
39	 <p>(9R,13S)-9-(2-хлорфенил)-3-метил-N-[(1,3-тиазол-4-ил)метил]-16-тия-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраен-13-карбоксамид</p>	1-(1,3-тиазол-4-ил)метанамин	4	497	0.43	Использовали (9R,13S)-стереоизомер карбоновой кислоты
40	 <p>(9R,13S)-9-(2-хлорфенил)-3-метил-N-[(1,3-тиазол-2-ил)метил]-16-тия-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраен-13-карбоксамид</p>	1-(1,3-тиазол-2-ил)метанамин	4	497	0.44	Использовали (9R,13S)-стереоизомер карбоновой кислоты

Прим.	Структура/Название	Используемый амин	Метод ЖХ	МС (ESI+): m/z [M+H] ⁺	t _R [мин]	Примечание
41	 <p>(9R,13S)-9-(2-хлорфенил)-N-[(6-метоксипиридин-3-ил)метил]-3-метил-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло-[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраен-13-карбоксамид</p>	1-(6-метоксипиридин-3-ил)-метанамин	4	521	0.45	Использовали (9R,13S)-стереоизомер карбоновой кислоты
42	 <p>(9R,13S)-9-(2-хлорфенил)-3-метил-N-[(пиримидин-5-ил)метил]-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло-[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраен-13-карбоксамид</p>	1-(пиримидин-5-ил)метанамин	4	492	0.39	Использовали (9R,13S)-стереоизомер карбоновой кислоты
43	 <p>(9R,13S)-9-(2-хлорфенил)-3-метил-N-[[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил]-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло-[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраен-</p>	1-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]метанамин	4	559	0.55	Использовали (9R,13S)-стереоизомер карбоновой кислоты

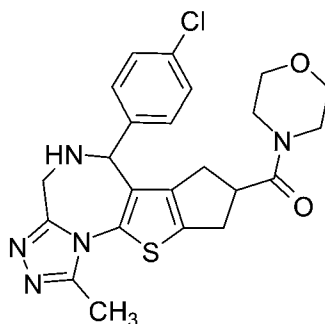
Прим.	Структура/Название	Используемый амин	Метод ЖХ	МС (ESI+): m/z [M+H] ⁺	t _R [мин]	Примечание
	13-карбоксамид					
44	 <p>(9R,13S)-9-(2-хлорфенил)-3-метил-N-[(пиридазин-4-ил)метил]-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраен-13-карбоксамид</p>	1-(пиридазин-4-ил)метанамин	4	492	0.36	Использовали (9R,13S)-стереоизомер карбоновой кислоты
45	 <p>(9R,13S)-9-(2-хлорфенил)-3-метил-N-{[2-(трифторметил)пиридин-4-ил]метил}-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраен-13-карбоксамид</p>	1-[2-(трифторметил)пиридин-4-ил]метанамин	4	559	0.56	Использовали (9R,13S)-стереоизомер карбоновой кислоты
46	 <p>(9R,13S)-9-(2-хлорфенил)-3-метил-N-{[2-(три-</p>	1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]метанамин	4	560	0.55	Использовали (9R,13S)-стереоизомер карбоновой кислоты

Прим.	Структура/Название	Используемый амин	Метод ЖХ	МС (ESI+): m/z [M+H] ⁺	t _R [мин]	Примечание
	фторметил)пиримидин-5-ил]метил}-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло-[8.6.0.0 ^{2,6} .0 ^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраен-13-карбоксамид					
47	 <p>(9R,13S)-9-(2-хлорфенил)-3-метил-N-[(2-метил-1,3-тиазол-5-ил)метил]-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]-гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраен-13-карбоксамид</p>	1-(2-метил-1,3-тиазол-5-ил)метанамин	4	511	0.40	Использовали (9R,13S)-стереоизомер карбоновой кислоты
48	 <p>(9R,13S)-9-(2-хлорфенил)-3-метил-N-[(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)метил]-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]-гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраен-13-карбоксамид</p>	1-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)метанамин	4	511	0.41	Использовали (9R,13S)-стереоизомер карбоновой кислоты
49	 <p>(9R,13S)-9-(2-хлорфенил)-</p>	1-(5-хлорпиридин-2-ил)-метанамин	4	525	0.52	Использовали (9R,13S)-стереоизомер карбоновой кислоты

Прим.	Структура/Название	Используемый амин	Метод ЖХ	МС (ESI+): m/z [M+H] ⁺	t _R [мин]	Примечание
	N-[(5-хлорпиридин-2-ил)метил]-3-метил-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло-[8.6.0.0 ^{2,6} .0 ^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраен-13-карбоксамид					
50	 <p>(9R,13S)-9-(2-хлорфенил)-N-{3-этил-бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}-3-метил-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло-[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраен-13-карбоксамид</p>	3-этил-бицикло[1.1.1]пентан-1-амин	4	494	0.67	Использовали (9R,13S)-стереоизомер карбоновой кислоты и ТВТУ взамен НАТУ
51	 <p>(9R,13S)-N-{бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}-9-(2-хлорфенил)-3-метил-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраен-13-карбоксамид</p>	бицикло[1.1.1]пентан-1-амин	4	466	0.56	Использовали (9R,13S)-стереоизомер карбоновой кислоты и ТВТУ взамен НАТУ

Пример 52

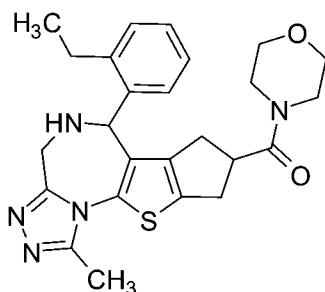
9-(4-Хлорфенил)-3-метил-13-(морфолин-4-карбонил)-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраен



5 Указанное в заголовке соединение получают из 9-(4-хлорфенил)-3-метил-13-(морфолин-4-карбонил)-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаена, следуя методике, аналогичной описанной для Примера 1. ЖХ (Метод 2): $t_R = 0.72$ мин; Масс-спектр (ESI⁺): $m/z = 470 [M+H]^+$.

10 Пример 53

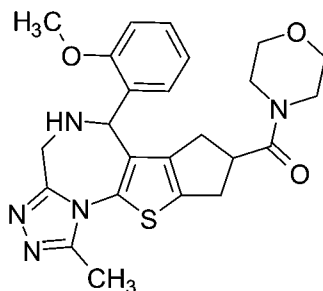
9-(2-Этилфенил)-3-метил-13-(морфолин-4-карбонил)-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраен



15 Указанное в заголовке соединение получают из 9-(2-этилфенил)-3-метил-13-(морфолин-4-карбонил)-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаена, следуя методике, аналогичной описанной для Примера 1. ЖХ (Метод 2): $t_R = 0.72/0.74$ мин (диастереомеры); Масс-спектр (ESI⁺): $m/z = 464 [M+H]^+$.

Пример 54

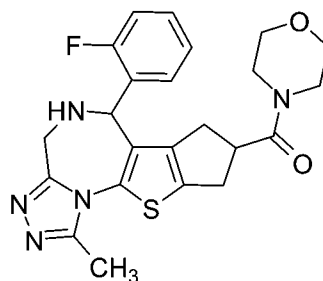
9-(2-Метоксифенил)-3-метил-13-(морфолин-4-карбонил)-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]-гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраен



5 Указанное в заголовке соединение получают из 9-(2-метоксифенил)-3-метил-13-(морфолин-4-карбонил)-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаена, следуя методике, аналогичной описанной для Примера 1. ЖХ (Метод 2): $t_R = 0.68$ мин; Масс-спектр (ESI⁺): $m/z = 466 [M+H]^+$.

10 Пример 55

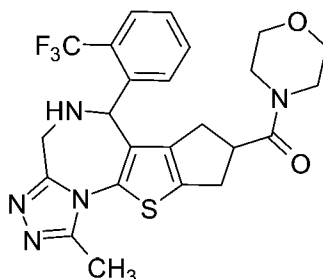
9-(2-Фторфенил)-3-метил-13-(морфолин-4-карбонил)-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]-гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраен



15 Указанное в заголовке соединение получают из 9-(2-фторфенил)-3-метил-13-(морфолин-4-карбонил)-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаена, следуя методике, аналогичной описанной для Примера 1. ЖХ (Метод 2): $t_R = 0.78/0.79$ мин (диастереомеры); Масс-спектр (ESI⁺): $m/z = 454 [M+H]^+$.

Пример 56

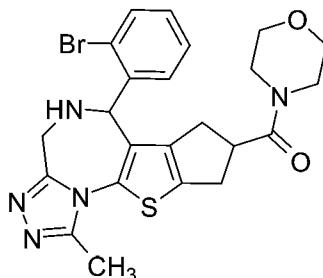
3-Метил-13-(морфолин-4-карбонил)-9-[2-(трифторметил)фенил]-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]-гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраен



5 Указанное в заголовке соединение получают из 3-метил-13-(морфолин-4-карбонил)-9-[2-(трифторметил)фенил]-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]-гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаена, следуя методике, аналогичной описанной для Примера 1. ЖХ (Метод 2): $t_R = 0.76$ мин; Масс-спектр (ESI⁺): $m/z = 504$ [M+H]⁺.

10 Пример 57

9-(2-Бромфенил)-3-метил-13-(морфолин-4-карбонил)-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]-гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраен

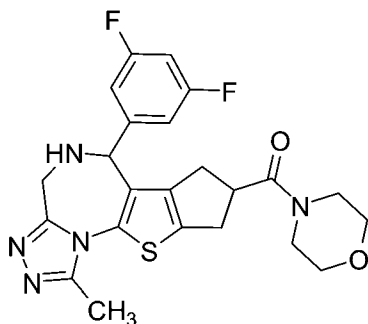


15 Указанное в заголовке соединение получают из 9-(2-бромфенил)-3-метил-13-(морфолин-4-карбонил)-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]-гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаена, следуя методике, аналогичной описанной для Примера 1.

ЖХ (Метод 2): $t_R = 0.71/0.72$ мин (диастереомеры); Масс-спектр (ESI⁺): $m/z = 514/516$ (Br) [M+H]⁺.

Пример 58

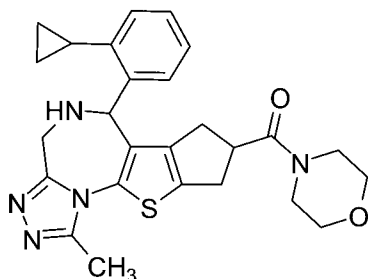
9-(3,5-Дифторфенил)-3-метил-13-(морфолин-4-карбонил)-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]-гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраен



5 Указанное в заголовке соединение получают из 9-(3,5-дифторфенил)-3-метил-13-(морфолин-4-карбонил)-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]-гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаена, следуя методике, аналогичной описанной для Примера 1. ЖХ (Метод 2): $t_R = 0.72$ мин; Масс-спектр (ESI⁺): $m/z = 472 [M+H]^+$.

10 Пример 59

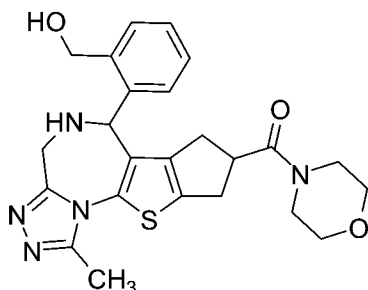
9-(2-Циклопропилфенил)-3-метил-13-(морфолин-4-карбонил)-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]-гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраен



15 Указанное в заголовке соединение получают из 9-(2-циклопропилфенил)-3-метил-13-(морфолин-4-карбонил)-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]-гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаена, следуя методике, аналогичной описанной для Примера 1. ЖХ (Метод 2): $t_R = 0.73/0.75$ мин (диастереомеры); Масс-спектр (ESI⁺): $m/z = 476 [M+H]^+$.

Пример 60

{2-[3-Метил-13-(морфолин-4-карбонил)-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраен-9-ил]фенил} метанол

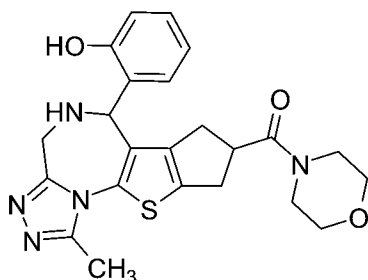


5

Указанное в заголовке соединение получают из {2-[3-метил-13-(морфолин-4-карбонил)-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло-[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаен-9-ил]фенил} метанола, следуя методике, аналогичной описанной для Примера 1. ЖХ (Метод 2): $t_R = 0.64/0.65$ мин (диастереомеры);
10 Масс-спектр (ESI+): $m/z = 466 [M+H]^+$.

Пример 61

2-[3-Метил-13-(морфолин-4-карбонил)-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраен-9-ил]фенол

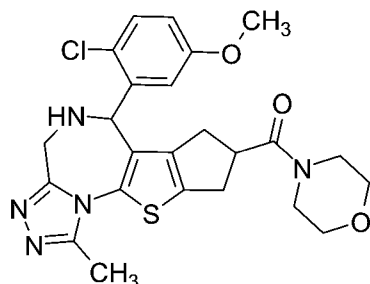


15

Указанное в заголовке соединение получают из 2-[3-метил-13-(морфолин-4-карбонил)-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло-[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаен-9-ил]фенола, следуя методике, аналогичной описанной для Примера 1. ЖХ (Метод 1): $t_R = 0.74/0.75$ мин (диастереомеры);
20 Масс-спектр (ESI+): $m/z = 452 [M+H]^+$.

Пример 62

9-(2-Хлор-5-метоксифенил)-3-метил-13-(морфолин-4-карбонил)-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло-[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]-гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраен

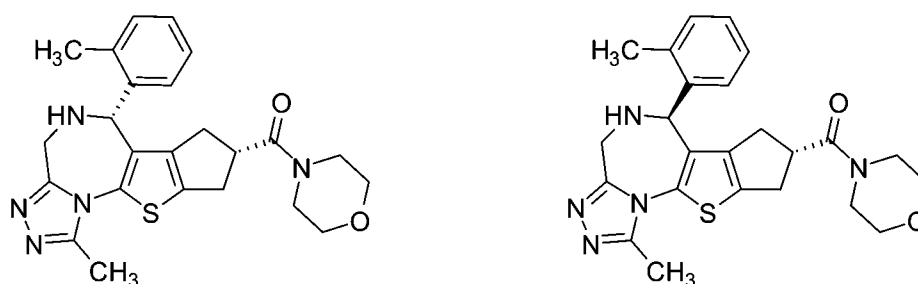


5 Указанное в заголовке соединение получают из 9-(2-хлор-5-метоксифенил)-3-метил-13-(морфолин-4-карбонил)-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]-гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаена, следуя методике, аналогичной описанной для Примера 1. ЖХ (Метод 2): $t_R = 0.73$ мин; Масс-спектр (ESI⁺): $m/z = 500 [M+H]^+$.

10 **Пример 63 и Пример 64**

(9R,13S)-3-Метил-9-(2-метилфенил)-13-(морфолин-4-карбонил)-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]-гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраен
(Пример 63) и

15 (9S,13S)-3-метил-9-(2-метилфенил)-13-(морфолин-4-карбонил)-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]-гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраен
(Пример 64)



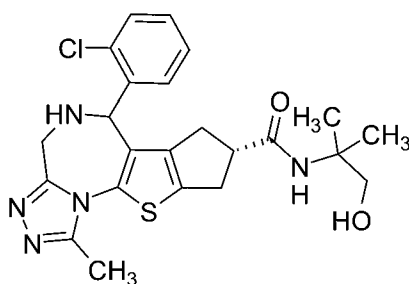
20 Указанные в заголовке соединения получают из (13S)-3-метил-9-(2-метилфенил)-13-(морфолин-4-карбонил)-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]-гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаена, следуя методике, аналогичной описанной для Примера 1. Диастереомеры разделяют с помощью обращенно-фазовой хроматографии (ВЭЖХ; АСN/вода/ТФУ) с получением указанных в заголовке соединений.

Пример 63: ЖХ (Метод 2): $t_R = 0.71$ мин; Масс-спектр (ESI+): $m/z = 450$ [M+H]⁺;

Пример 64: ЖХ (Метод 2): $t_R = 0.69$ мин; Масс-спектр (ESI+): $m/z = 450$ [M+H]⁺.

5 **Пример 65**

(13S)-9-(2-Хлорфенил)-N-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-3-метил-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло-[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраен-13-карбоксамид

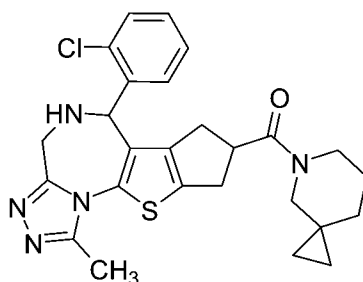


10 Указанное в заголовке соединение получают из (13S)-9-(2-хлорфенил)-N-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-3-метил-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаен-13-карбоксамид, следуя методике, аналогичной описанной для Примера 1.

ЖХ (Метод 2): $t_R = 0.72$ мин; Масс-спектр (ESI+): $m/z = 472$ [M+H]⁺.

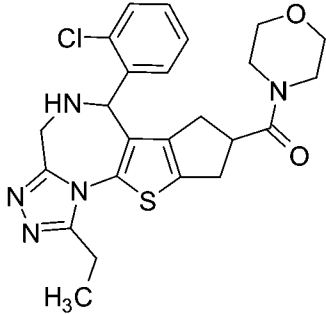
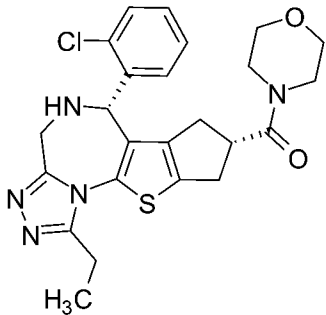
15 **Пример 66**

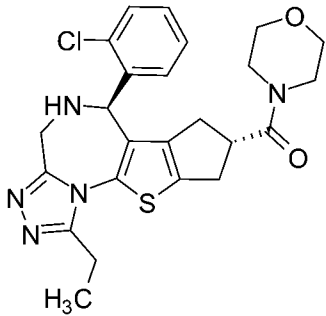
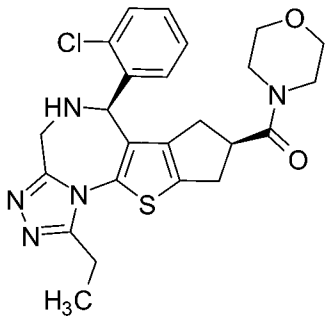
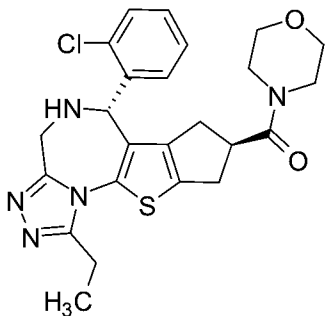
13-{5-Азаспиро[2.5]октан-5-карбонил}-9-(2-хлорфенил)-3-метил-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло-[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраен



20 Указанное в заголовке соединение получают из 13-{5-азаспиро[2.5]октан-5-карбонил}-9-(2-хлорфенил)-3-метил-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,11(15)-пентаена, следуя методике, аналогичной описанной для Примера 1. ЖХ (Метод 1): $t_R = 0.99$ мин; Масс-спектр (ESI+): $m/z = 494$ [M+H]⁺.

Примеры, собранные в следующую таблицу, получают из 9-(2-хлорфенил)-3-этил-13-(морфолин-4-карбонил)-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,11(15)-пентаена, следуя методике, аналогичной описанной для Примера 1. Индивидуальные стереоизомеры получают с помощью хиральной СФХ: первое разделение с получением Примера 68 и Примера 69 [колонка: Chiralpak[®] IA (20 мм x 250 мм, 5 мкм); температура колонки: 40 °С; скорость потока: 60 мл/мин; РПД: 150 бар; вводимый объем: 250 мкл (2.5 мг); изократические условия: 70:30 CO₂:EtOH (20 мкМ NH₃)], с последующим вторым разделением смешанной фракции с получением Ссылочного примера 70 и Ссылочного примера 71 [колонка: Chiral Art[®] Amylose-SA (10 мм x 250 мм, 5 мкм); температура колонки: 40 °С; скорость потока: 10 мл/мин; РПД: 150 бар; вводимый объем: 200 мкл (4 мг); изократические условия: 80:20 CO₂:MeOH (20 мкМ NH₃)].

Пример	Структура/Название	Метод ЖХ	t _R [мин]	МС (ESI+): m/z [M+H] ⁺
67	 <p>9-(2-Хлорфенил)-3-этил-13-(морфолин-4-карбонил)-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраен</p>	1	0.75/0.77	484
68	 <p>(9S,13S)-9-(2-хлорфенил)-3-этил-13-(морфолин-4-карбонил)-16-тиа-2,4,5,8-</p>	8	2.89	484

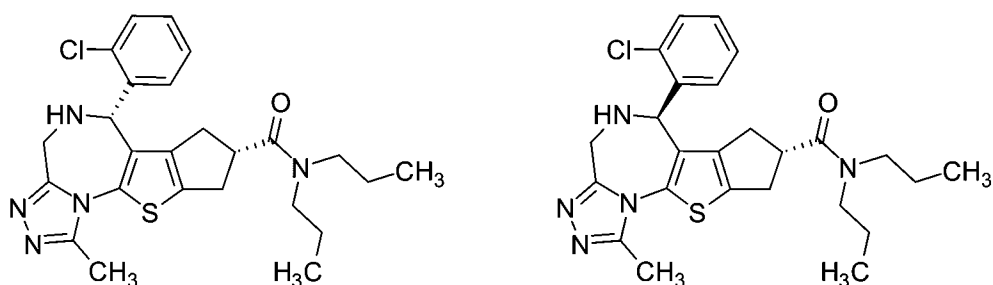
Пример	Структура/Название	Метод ЖХ	t_R [мин]	МС (ESI+): m/z [M+H] ⁺
	тетраазатетрацикло[8.6.0.0 ^{2,6} .0 ^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраен			
69	 <p>(9R,13S)-9-(2-хлорфенил)-3-этил-13-(морфолин-4-карбонил)-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраен</p>	8	4.13	484
70*	 <p>(9R,13R)-9-(2-хлорфенил)-3-этил-13-(морфолин-4-карбонил)-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраен</p>	7	3.76	484
71*	 <p>(9S,13R)-9-(2-хлорфенил)-3-этил-13-(морфолин-4-карбонил)-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраен</p>	7	4.72	484

* ссылочные примеры, выходящие за рамки объема настоящего изобретения

Пример 72 и Пример 73

5 (9S,13S)-9-(2-Хлорфенил)-3-метил-N,N-дипропил-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраен-13-карбоксамид (Пример 72) и

(9R,13S)-9-(2-хлорфенил)-3-метил-N,N-дипропил-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраен-13-карбоксамид (Пример 73)



Указанные в заголовке соединения получают из (13S)-9-(2-хлорфенил)-3-метил-N,N-дипропил-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраен-13-

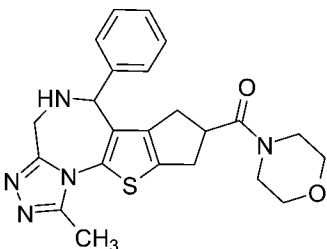
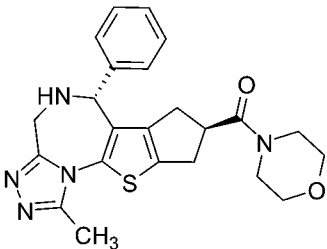
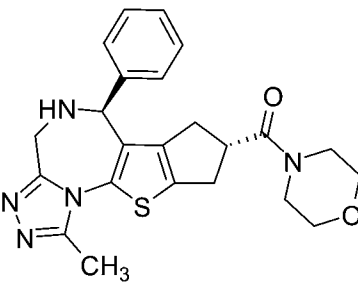
15 карбоксамид, следуя методике, аналогичной описанной для Примера 1. Диастереомеры разделяют с помощью хиральной СФХ [колонка: Chiral Art[®] Amylose-SA (10 мм x 250 мм, 5 мкм); температура колонки: 40 °С; скорость потока: 10 мл/мин; РПД: 150 бар; вводимый объем: 100 мкл (2 мг); изократические условия: 75:25 CO₂:MeOH (20 мкМ NH₃)].

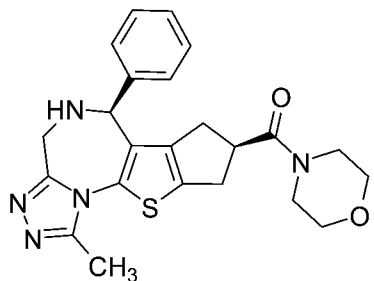
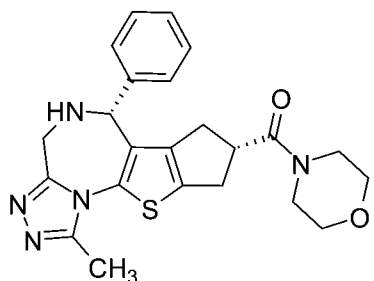
20 Пример 72: ЖХ (Метод 7): t_R = 2.10 мин; Масс-спектр (ESI⁺): m/z = 484 [M+H]⁺;

Пример 73: ЖХ (Метод 7): t_R = 3.02 мин; Масс-спектр (ESI⁺): m/z = 484 [M+H]⁺.

Примеры, собранные в следующую таблицу, получают из 3-метил-13-25 (морфолин-4-карбонил)-9-фенил-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаена, следуя методике, аналогичной описанной для Примера 1. *Транс*- и *цис*-диастереомеры разделяют с помощью обращенно-фазовой хроматографии (ВЭЖХ;

ACN/вода/ТФУ). Разделенные рацемические диастереомеры дополнительно разделяют на индивидуальные энантиомеры с помощью хиральной СФХ с получением Ссылочного примера 75 и Примера 76 [колонка: Chiralpak IA (20 мм x 250 мм, 5 мкм); температура колонки: 40 °С; скорость потока: 10 мл/мин; РПД: 5 150 бар; вводимый объем: 200 мкл (3 мг); изократические условия: 70:30 с.к.СО₂:МеОН (20 мкМ NH₃)] и Ссылочного примера 77 и Примера 78 [колонка: CHIRAL ART[®] Cellulose-SB (10 x 250 мм, 5 мкм); температура колонки: 40 °С; скорость потока: 10 мл/мин; РПД: 150 бар; вводимый объем: 200 мкл (2 мг); изократические условия: 70:30 СО₂:iPrOH (20 мкМ NH₃)].

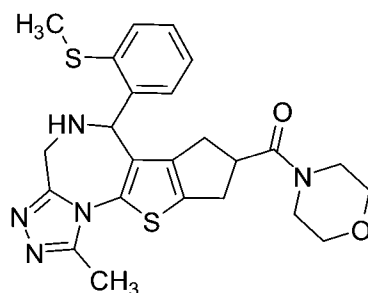
Пример	Структура/Название	Метод ЖХ	t _R [мин]	МС (ESI+): m/z [M+H] ⁺
74	 <p>3-метил-13-(морфолин-4-карбонил)-9-фенил-16-тия-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]-гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраен</p>	2	0.67/0.68	436
75*	 <p>(9R,13R)-3-метил-13-(морфолин-4-карбонил)-9-фенил-16-тия-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]-гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраен</p>	8	4.13	436
76	 <p>(9S,13S)-3-метил-13-(морфолин-4-</p>	8	4.90	436

Пример	Структура/Название	Метод ЖХ	t _R [мин]	МС (ESI+): m/z [M+H] ⁺
	карбонил)-9-фенил-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло-[8.6.0.0 ² , ⁶ .0 ¹¹ , ¹⁵]гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраен			
77*	 <p>(9S,13R)-3-метил-13-(морфолин-4-карбонил)-9-фенил-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло-[8.6.0.0²,⁶.0¹¹,¹⁵]гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраен</p>	6	4.26	436
78	 <p>(9R,13S)-3-метил-13-(морфолин-4-карбонил)-9-фенил-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло-[8.6.0.0²,⁶.0¹¹,¹⁵]гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраен</p>	6	5.82	436

* ссылочные примеры, выходящие за рамки объема настоящего изобретения

Пример 79

3-Метил-9-[2-(метилсульфанил)фенил]-13-(морфолин-4-карбонил)-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраен

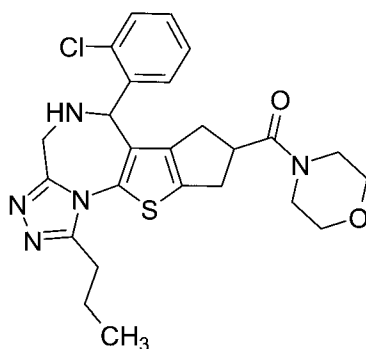


5 Указанное в заголовке соединение получают из (3-метил-9-[2-(метилсульфанил)фенил]-13-(морфолин-4-карбонил)-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,11(15)-пентаена, следуя методике, аналогичной описанной для Примера 1.

ЖХ (Метод 2): $t_R = 0.70/0.71$ мин (диастереомеры); Масс-спектр (ESI⁺): $m/z = 482 [M+H]^+$.

Пример 80

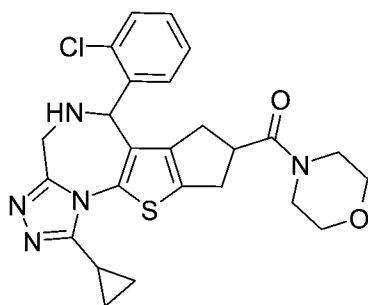
9-(2-Хлорфенил)-13-(морфолин-4-карбонил)-3-пропил-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраен



15 Указанное в заголовке соединение получают из 9-(2-хлорфенил)-13-(морфолин-4-карбонил)-3-пропил-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,11(15)-пентаена, следуя методике, аналогичной описанной для Примера 1. ЖХ (Метод 2): $t_R = 0.77/0.78$ мин (диастереомеры); Масс-спектр (ESI⁺): $m/z = 498 [M+H]^+$.

Пример 81

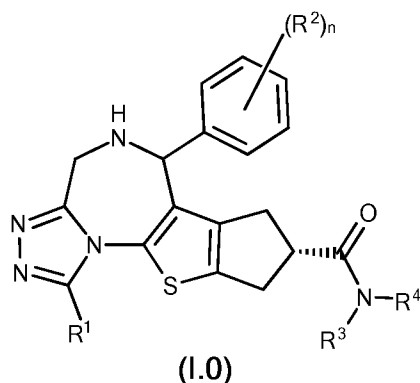
9-(2-Хлорфенил)-3-циклопропил-13-(морфолин-4-карбонил)-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраен



- 5 Указанное в заголовке соединение получают из 9-(2-хлорфенил)-3-циклопропил-13-(морфолин-4-карбонил)-16-тиа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,11(15)-пентаена, следуя методике, аналогичной описанной для Примера 1. ЖХ (Метод 2): $t_R = 0.75$ мин; Масс-спектр (ESI⁺): $m/z = 496 [M+H]^+$.

ПЕРВОНАЧАЛЬНАЯ ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I.0)



5 где

R¹ выбирают из группы R¹-G1, состоящей из C₁₋₄-алкила, необязательно замещенного 1 - 3 атомами F, и C₃₋₄-циклоалкила;

R² выбирают из группы R²-G1, состоящей из F, Cl, Br, I, C₁₋₄-алкила, необязательно замещенного 1 - 3 атомами F или необязательно замещенного 1 -
10 CN, 1 OH или 1 -O-C₁₋₄-алкилом, кроме того, состоящей из C₃₋₄-циклоалкила, -CN, -CONH₂, -CONH(C₁₋₄-алкила), -CON(C₁₋₄-алкила)₂, -COOH, -COO-C₁₋₄-алкила, OH, -O-C₁₋₄-алкила, необязательно замещенного 1 - 3 атомами F, и состоящей из -S(O)_r-C₁₋₄-алкила, где r = 0, 1 или 2;

n выбирают из группы n-G1, состоящей из 0, 1, 2 и 3;

15 R³ выбирают из группы R³-G1, состоящей из H и C₁₋₄-алкила, необязательно замещенного 1 - 5 атомами F; и

R⁴ выбирают из группы R⁴-G1a, состоящей из C₁₋₆-алкила,

необязательно замещенного 1 - 3 атомами F, и

необязательно замещенного 1 - 2 заместителями, независимо выбранными
20 из -CN, -CONH₂, -CONH(C₁₋₄-алкила), -CON(C₁₋₄-алкила)₂, -COOH, -COO-C₁₋₄-алкила, C₁₋₃-алкил-CO-NH-, C₁₋₃-алкил-S(=O)₂-NH-, OH и -O-C₁₋₃-алкила, необязательно замещенного 1 - 3 атомами F;

или

R⁴ выбирают из группы R⁴-G1b, состоящей из -C₀₋₃-алкилен-C₃₋₁₀-
25 циклоалкила и -C₀₋₃-алкилен-C₃₋₁₀-гетероциклила,

где указанный алкилен необязательно замещен 1 - 2 заместителями, выбранными из F и CH₃,

где 2 атома Н 1 группы $>CH_2$ указанного алкилена необязательно заменены на этиленовый $(-CH_2-CH_2-)$ мостик с образованием циклопропиленового фрагмента $>C(-CH_2-CH_2-)$,

где указанные циклоалкил и гетероциклил представляют собой
5 насыщенные моно- или бициклические кольцевые системы,

где указанный гетероциклил содержит от 1 до 2 кольцевых членов, независимо выбранных из N, NH, $>N(C_{1-4}\text{-алкила})$, $>NCO(C_{1-4}\text{-алкила})$, $>NS(=O)_2(C_{1-4}\text{-алкила})$ и O, и необязательно 1 кольцевой член, выбранный из $>C=O$ и $>S(=O)_r$, где $r = 0, 1$ или 2 ,

10 при условии, что указанный гетероциклил не содержит между кольцевыми членами каких-либо связей гетероатом-гетероатом, других, чем N-N, N-O и $N-S(=O)_{r=1,2}$, и

где указанные циклоалкил и гетероциклил необязательно замещены 1 - 2 атомами F и необязательно замещены 1 - 2 заместителями, независимо
15 выбранными из Cl, -CN, $-CONH_2$, $-CONH(C_{1-4}\text{-алкила})$, $-CON(C_{1-4}\text{-алкила})_2$, -COOH, $-COO-C_{1-4}\text{-алкила}$, OH, $-O-C_{1-3}\text{-алкила}$, необязательно замещенного 1 - 3 атомами F, и из $C_{1-4}\text{-алкила}$, необязательно замещенного 1 - 3 атомами F или 1 заместителем, выбранным из -CN, OH, $-O-C_{1-4}\text{-алкила}$;

или

20 R^4 выбирают из группы $R^4\text{-Glc}$, состоящей из $-C_{0-3}\text{-алкиленфенила}$ и $-C_{0-3}\text{-алкиленгетероарила}$,

где указанный алкилен необязательно замещен 1 - 2 заместителями, выбранными из F и CH_3 ,

где 2 атома Н 1 группы $>CH_2$ указанного алкилена необязательно заменены
25 на этиленовый $(-CH_2-CH_2-)$ мостик с образованием циклопропиленового фрагмента $>C(-CH_2-CH_2-)$,

где указанный гетероарил представляет собой 5-членный моноцикл, содержащий 1 кольцевой член, выбранный из N, NH, O и S, и необязательно дополнительно содержащий от 1 до 2 кольцевых членов N, или 6-членный
30 моноцикл, содержащий от 1 до 2 кольцевых членов N, и

где указанные фенил и гетероарил необязательно замещены 1 - 3 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, Br, $C_{3-4}\text{-циклоалкила}$, -CN, $-CONH_2$, $-CONH(C_{1-4}\text{-алкила})$, $-CON(C_{1-4}\text{-алкила})_2$, -COOH, $-COO-C_{1-4}\text{-алкила}$, $-NHCO-C_{1-4}\text{-алкила}$, $-NHS(=O)_2-C_{1-4}\text{-алкила}$, $-S(=O)_r-C_{1-4}\text{-алкила}$, где $r = 0, 1$ или 2 ,

из -O-C₁₋₄-алкила, необязательно замещенного 1 - 3 атомами F, и из C₁₋₄-алкила, необязательно замещенного 1 - 3 атомами F или 1 заместителем, выбранным из -CN, OH и -O-C₁₋₄-алкила;

или

5 R³ и R⁴ выбирают из группы R^{3/4}-G1a, в которой R³ и R⁴, вместе с амидным атомом N, к которому они присоединены, образуют насыщенный 3-8-членный моноциклический гетероцикл,

необязательно дополнительно содержащий от 1 до 2 кольцевых членов, независимо выбранных из >NH, >N(C₁₋₄-алкила), >N(CO-C₁₋₃-алкила),

10 >N(S(=O)₂-C₁₋₃-алкила) и O, и

необязательно содержащий 1 кольцевой член, выбранный из >C=O и >S(=O)_г, где г = 0, 1 или 2,

при условии, что указанный гетероцикл не содержит между кольцевыми членами каких-либо связей гетероатом-гетероатом, других, чем N-N, N-O и N-

15 S(=O)_{г=1,2},

где указанный гетероцикл необязательно замещен 1 - 4 атомами F,

необязательно замещен 1 - 4 C₁₋₃-алкильными группами, необязательно замещенными 1 - 3 атомами F, и

необязательно замещен 1 - 2 заместителями, выбранными из Cl, -CN, -
20 CONH₂, -CONH(C₁₋₄-алкила), -CON(C₁₋₄-алкила)₂, -COOH, -COO-C₁₋₄-алкила, HO-C₁₋₃-алкилена-, C₁₋₃-алкил-O-C₁₋₃-алкилена-, C₁₋₃-алкил-CO-NH-, C₁₋₃-алкил-S(=O)₂-NH-, OH и C₁₋₃-алкил-O-, необязательно замещенного 1 - 3 атомами F;

или

25 R³ и R⁴ выбирают из группы R^{3/4}-G1b, в которой R³ и R⁴, вместе с амидным атомом N, к которому они присоединены, образуют насыщенный 5-12-членный бициклический гетероцикл,

необязательно дополнительно содержащий от 1 до 3 кольцевых членов, независимо выбранных из >N-, >NH, >N(C₁₋₄-алкила), >N(CO-C₁₋₃-алкила), >N(S(=O)₂-C₁₋₃-алкила) и O, и

30 необязательно содержащий 1 кольцевой член, выбранный из >C=O и >S(=O)_г, где г = 0, 1 или 2,

при условии, что указанный гетероцикл не содержит между кольцевыми членами каких-либо связей гетероатом-гетероатом, других, чем N-N, N-O и N-S(=O)_{г=1,2},

где указанный гетероциклil необязательно замещен 1 - 6 атомами F,
необязательно замещен 1 - 4 C₁₋₃-алкильными группами, необязательно
замещенными 1 - 3 атомами F, и

необязательно замещен 1 - 2 заместителями, выбранными из Cl, -CN, -
5 CONH₂, -CONH(C₁₋₄-алкила), -CON(C₁₋₄-алкила)₂, -COOH, -COO-C₁₋₄-алкила,
HO-C₁₋₃-алкилена-, C₁₋₃-алкил-O-C₁₋₃-алкилена-, C₁₋₃-алкил-CO-NH-, C₁₋₃-алкил-
S(=O)₂-NH-, OH и C₁₋₃-алкил-O-;

или

R³ и R⁴ выбирают из группы R^{3/4}-Glc, в которой R³ и R⁴, вместе с амидным
10 атомом N, к которому они присоединены, образуют 7-12-членную
конденсированную бициклическую кольцевую систему,

где указанная бициклическая кольцевая система представляет собой
гетероциклil или гетероарил, состоящий из

одного неароматического кольца, содержащего указанный амидный атом N
15 и необязательно дополнительно содержащего от 1 до 2 кольцевых членов,
независимо выбранных из =N-, >N-, >NH, >N(C₁₋₄-алкила), >N(CO-C₁₋₃-алкила),
>N(S(=O)₂-C₁₋₃-алкила) и O, и

необязательно содержащего 1 кольцевой член, выбранный из >C=O и
>S(=O)_г, где г = 0, 1 или 2, при условии, что между членами указанного
20 неароматического кольца отсутствуют какие-либо связи гетероатом-гетероатом,
другие, чем N-N, N-O и N-S(=O)_{г=1,2},

и

одного ароматического кольца, выбранного из 5-членных моноциклов,
содержащих 1 кольцевой член, выбранный из NH, N, O и S, и необязательно
25 дополнительно содержащих от 1 до 2 кольцевых членов N, и 6-членных
моноциклов, содержащих 0, 1 или 2 кольцевых члена N,

где указанная бициклическая кольцевая система необязательно замещена 1
- 4 атомами F,

необязательно замещена 1 - 4 C₁₋₃-алкильными группами, необязательно
30 замещенными 1 - 3 атомами F, и

необязательно замещена 1 - 2 заместителями, выбранными из Cl, -CN, -
CONH₂, -CONH(C₁₋₄-алкила), -CON(C₁₋₄-алкила)₂, -COOH, -COO-C₁₋₄-алкила,
HO-C₁₋₃-алкилена-, C₁₋₃-алкил-O-C₁₋₃-алкилена-, C₁₋₃-алкил-CO-NH-, C₁₋₃-алкил-
S(=O)₂-NH-, OH и C₁₋₃-алкил-O-, необязательно замещенного 1 - 3 атомами F;

или его соль.

2. Соединение по пункту 1, где

R^1 выбирают из группы R^1 -G2, состоящей из CH_3 , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$,

5 CHF_2 , CF_3 и циклопропила;

или его соль.

3. Соединение по одному или нескольким из пунктов 1 - 2, где

R^2 выбирают из группы R^2 -G2, состоящей из

10 F , Cl , Br , C_{1-3} -алкила, необязательно замещенного 2 или 3 атомами F , кроме того, состоящей из циклопропила, $-CN$, $-C_{1-3}$ -алкилен-ОН, $-C_{1-2}$ -алкилен-О- C_{1-2} -алкила, ОН, $-O-C_{1-3}$ -алкила, необязательно замещенного 2 или 3 атомами F , и состоящей из $-S-C_{1-3}$ -алкила;

или его соль.

15

4. Соединение по одному или нескольким из пунктов 1 - 3, где

R^3 выбирают из группы R^3 -G2, состоящей из H и C_{1-3} -алкила, необязательно замещенного 1 - 3 атомами F ; и

R^4 выбирают из группы R^4 -G2a, состоящей из C_{1-6} -алкила,

20 необязательно замещенного 1 - 3 атомами F , и

необязательно замещенного 1 заместителем, выбранным из $-CN$, $-CONH_2$, $-CONH(C_{1-2}$ -алкила), $-CON(C_{1-2}$ -алкила) $_2$, $-COOH$, $-COO-C_{1-2}$ -алкила, C_{1-2} -алкил- $CO-NH-$, C_{1-2} -алкил- $S(=O)_2-NH-$, ОН и $-O-C_{1-2}$ -алкила, необязательно замещенного 1 - 3 атомами F ;

25 или

R^4 выбирают из группы R^4 -G2b, состоящей из $-C_{0-2}$ -алкилен- C_{3-8} -циклоалкила и $-C_{0-2}$ -алкилен- C_{3-8} -гетероциклила,

где указанные циклоалкил и гетероциклил представляют собой насыщенные моно- или бициклические кольцевые системы,

30 где указанный гетероциклил содержит 1 кольцевой член, выбранный из N , NH и O , и

где указанные циклоалкил и гетероциклил необязательно замещены 1 - 2 атомами F и необязательно замещены 1 - 2 заместителями, независимо выбранными из Cl , $-CN$, OCH_3 , CH_3 и CH_2CH_3 ;

или

R^4 выбирают из группы R^4 -G2с, состоящей из $-C_{0-2}$ -алкиленфенила и $-C_{0-2}$ -алкиленгетероарила,

где указанный алкилен необязательно замещен 1 - 2 группами CH_3 ,

5 где 2 атома Н 1 группы $>CH_2$ указанного алкилена необязательно заменены на этиленовый ($-CH_2-CH_2-$) мостик с образованием циклопропиленового фрагмента $>C(-CH_2-CH_2-)$,

где указанный гетероарил представляет собой 5-членный моноцикл, содержащий 1 кольцевой член, выбранный из N, NH, O и S, и необязательно
10 дополнительно содержащий 1 кольцевой член N, или 6-членный моноцикл, содержащий от 1 до 2 кольцевых членов N, и

где указанные фенил и гетероарил необязательно замещены 1 - 3 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, Br, $-CN$, $-O-C_{1-3}$ -алкила, необязательно замещенного 1 - 3 атомами F, и из C_{1-3} -алкила, необязательно
15 замещенного 1 - 3 атомами F или 1 заместителем, выбранным из $-CN$ и $-O-C_{1-2}$ -алкила;

или

R^3 и R^4 выбирают из группы $R^{3/4}$ -G2а, в которой R^3 и R^4 , вместе с амидным атомом N, к которому они присоединены, образуют насыщенный 3-8-членный
20 моноциклический гетероцикл,

необязательно дополнительно содержащий 1 кольцевой член, выбранный из $>NH$, $>N(C_{1-4}$ -алкила), $>N(CO-C_{1-3}$ -алкила), $>N(S(=O)_2-C_{1-3}$ -алкила) и O, и необязательно содержащий 1 кольцевой член, выбранный из $>C=O$ и $>S(=O)_r$, где $r = 0, 1$ или 2 ,

25 при условии, что указанный гетероцикл не содержит между кольцевыми членами каких-либо связей гетероатом-гетероатом, других, чем $N-S(=O)_{r=1,2}$,

где указанный гетероцикл необязательно замещен 1 - 2 атомами F,

необязательно замещен 1 - 4 C_{1-3} -алкильными группами, необязательно замещенными 2 - 3 атомами F, и

30 необязательно замещен 1 - 2 заместителями, выбранными из Cl, $-CN$, $-CON(C_{1-4}$ -алкила) $_2$, $-COO-C_{1-4}$ -алкила, C_{1-3} -алкил-О- C_{1-3} -алкилена- и C_{1-3} -алкил-О-;

или

R^3 и R^4 выбирают из группы $R^{3/4}$ -G2b, в которой R^3 и R^4 , вместе с амидным атомом N, к которому они присоединены, образуют насыщенный 6-11-членный бициклический гетероцикл,

необязательно дополнительно содержащий от 1 до 2 кольцевых членов,
5 независимо выбранных из $>N-$, $>NH$, $>N(C_{1-4}$ -алкила), $>N(CO-C_{1-3}$ -алкила), $>N(S(=O)_2-C_{1-3}$ -алкила) и O, и

необязательно содержащий 1 кольцевой член, выбранный из $>C=O$ и $>S(=O)_r$, где $r = 0, 1$ или 2 ,

при условии, что указанный гетероцикл не содержит между кольцевыми
10 членами каких-либо связей гетероатом-гетероатом, других, чем N-N, N-O и N- $S(=O)_{r=1,2}$,

где указанный гетероцикл необязательно замещен 1 - 6 атомами F,

необязательно замещен 1 - 4 C_{1-3} -алкильными группами, необязательно замещенными 1 - 3 атомами F, и

15 необязательно замещен 1 - 2 заместителями, выбранными из Cl, -CN, - $CONH_2$, - $CONH(C_{1-4}$ -алкила), - $CON(C_{1-4}$ -алкила) $_2$, -COOH, - $COO-C_{1-4}$ -алкила, HO- C_{1-3} -алкилена-, C_{1-3} -алкил-O- C_{1-3} -алкилена-, C_{1-3} -алкил-CO-NH-, C_{1-3} -алкил- $S(=O)_2$ -NH-, OH и C_{1-3} -алкил-O-;

или

20 R^3 и R^4 выбирают из группы $R^{3/4}$ -G2c, в которой R^3 и R^4 , вместе с амидным атомом N, к которому они присоединены, образуют 8-10-членную конденсированную бициклическую кольцевую систему,

где указанная бициклическая кольцевая система представляет собой гетероцикл или гетероарил, состоящий из

25 одного неароматического кольца, содержащего указанный амидный атом N и необязательно содержащего 1 кольцевой член, выбранный из $=N-$, $>N-$ и O; и

одного ароматического кольца, выбранного из 5-членных моноциклов, содержащих 1 кольцевой член, выбранный из N, NH, O и S, и необязательно дополнительно содержащих 1 кольцевой член N, и фенила и пиридина,

30 где указанная бициклическая кольцевая система необязательно замещена 1 - 2 атомами F,

необязательно замещена 1 - 2 C_{1-2} -алкильными группами, необязательно замещенными 1 - 3 атомами F, и

необязательно замещена 1 - 2 заместителями, выбранными из Cl и C₁₋₂-алкил-О-, необязательно замещенного 1 - 3 атомами F;

или его соль.

5 5. Соединение по одному или нескольким из пунктов 1 - 4, где

R³ выбирают из группы R³-G2, состоящей из H и C₁₋₃-алкила, необязательно замещенного 1 - 3 атомами F; и

R⁴ выбирают из группы R⁴-G3a, состоящей из C₁₋₄-алкила, необязательно замещенного 1 - 3 атомами F, и

10 необязательно замещенного 1 заместителем, выбранным из -CN, -CONH₂, -COOH, OH и -O-C₁₋₂-алкила, необязательно замещенного 1 - 3 атомами F;

или

R⁴ выбирают из группы R⁴-G3b, состоящей из -C₀₋₁-алкилен-C₃₋₆-циклоалкила,

15 где указанный циклоалкил представляет собой насыщенную моно- или бициклическую кольцевую систему, и

где указанный циклоалкил необязательно замещен 1 - 2 атомами F и необязательно замещен 1 CH₃ или CH₂CH₃;

или

20 R⁴ выбирают из группы R⁴-G3c, состоящей из -C₀₋₁-алкиленфенила и -C₀₋₁-алкиленгетероарила,

где 2 атома H 1 группы >CH₂ указанного алкилена необязательно заменены на этиленовый (-CH₂-CH₂-) мостик с образованием циклопропиленового фрагмента >C(-CH₂-CH₂-),

25 где указанный гетероарил представляет собой 5-6-членный моноцикл, содержащий 1 кольцевой член =N- и необязательно содержащий 1 кольцевой член, выбранный из =N-, >NH, S и O, и

где указанные фенил и гетероарил необязательно замещены 1 - 3 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, -CN, OCH₃, OCHF₂, OCF₃, CH₃,

30 CHF₂ и CF₃;

или

R³ и R⁴ выбирают из группы R^{3/4}-G4a, в которой R³ и R⁴, вместе с амидным атомом N, к которому они присоединены, образуют насыщенный 4-6-членный моноциклический гетероцикл,

необязательно содержащий 1 кольцевой член O, который не расположен рядом с амидным атомом N,

где указанный гетероциклil обязательно замещен 2 атомами F и обязательно замещен 1 - 2 группами CH₃;

5 или

R³ и R⁴ выбирают из группы R^{3/4}-G4b, в которой R³ и R⁴, вместе с амидным атомом N, к которому они присоединены, образуют насыщенный 6-10-членный мостиковый или спиро бициклический гетероциклil, обязательно содержащий 1 кольцевой член O, который не расположен рядом с амидным атомом N;

10 или

R³ и R⁴ выбирают из группы R^{3/4}-G3c, в которой R³ и R⁴, вместе с амидным атомом N, к которому они присоединены, образуют 8-9-членный конденсированный бициклический гетероарил,

15 где указанный гетероарил состоит из одного неароматического кольца, содержащего указанный амидный атом N и обязательно содержащего 1 кольцевой член >N-, который не расположен рядом с амидным атомом N,

и одного пиразоло или имидазоло кольца,

где указанный гетероарил обязательно замещен 1 - 2 группами CH₃;

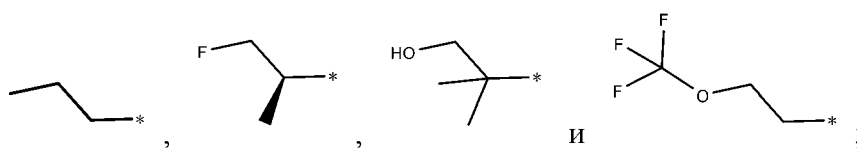
или его соль.

20

6. Соединение по одному или нескольким из пунктов 1 - 5, где

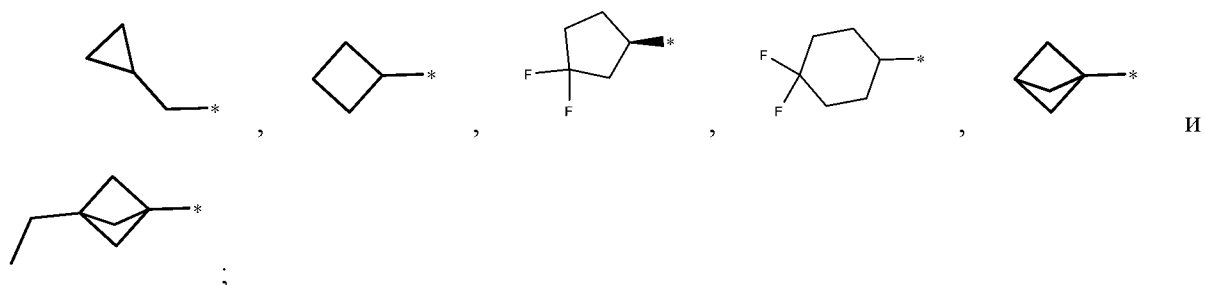
R³ выбирают из группы R³-G3, состоящей из H, CH₃ и CH₂CH₂CH₃; и

R⁴ выбирают из группы R⁴-G5a, состоящей из



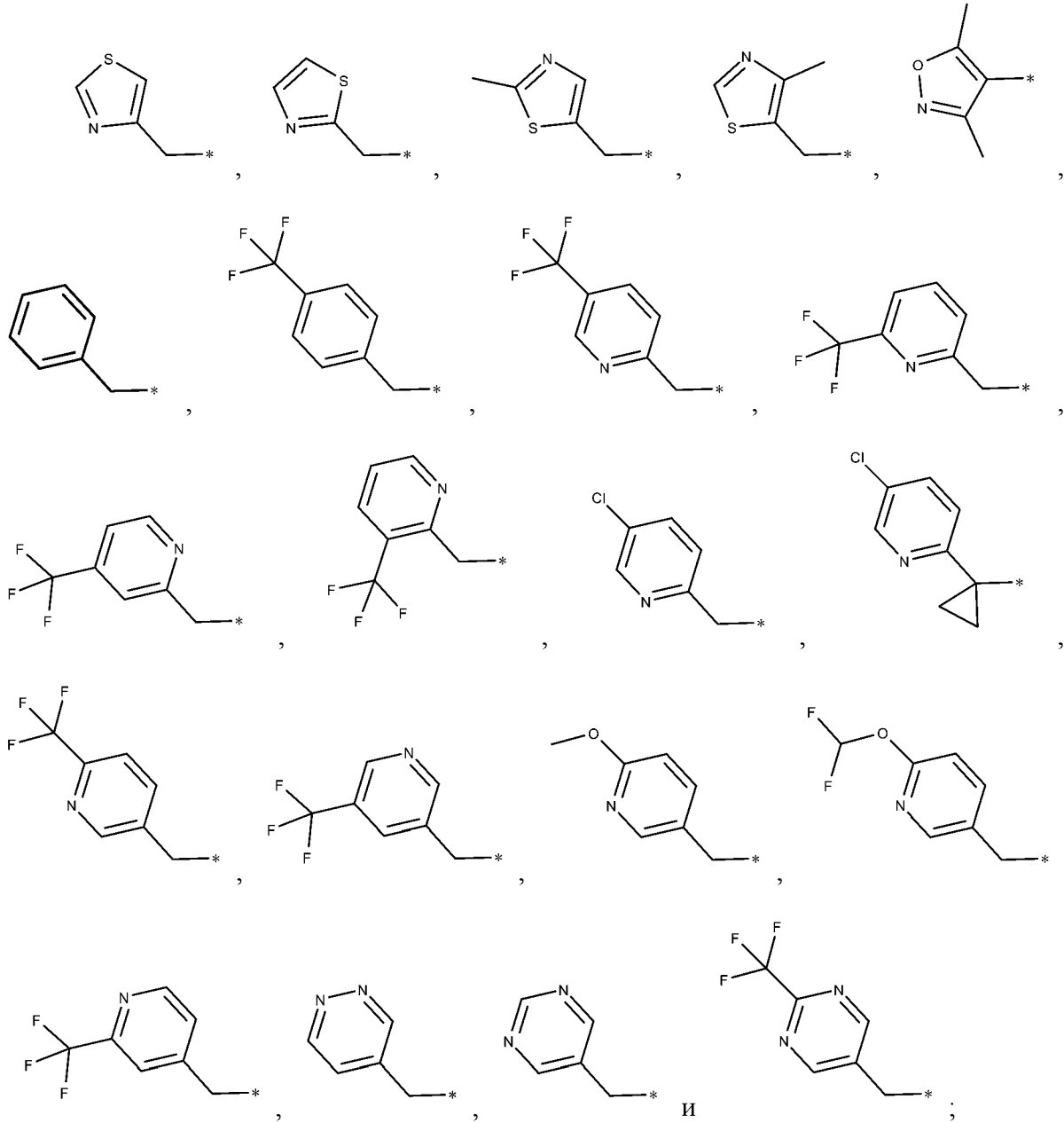
25 или

R⁴ выбирают из группы R⁴-G4b, состоящей из



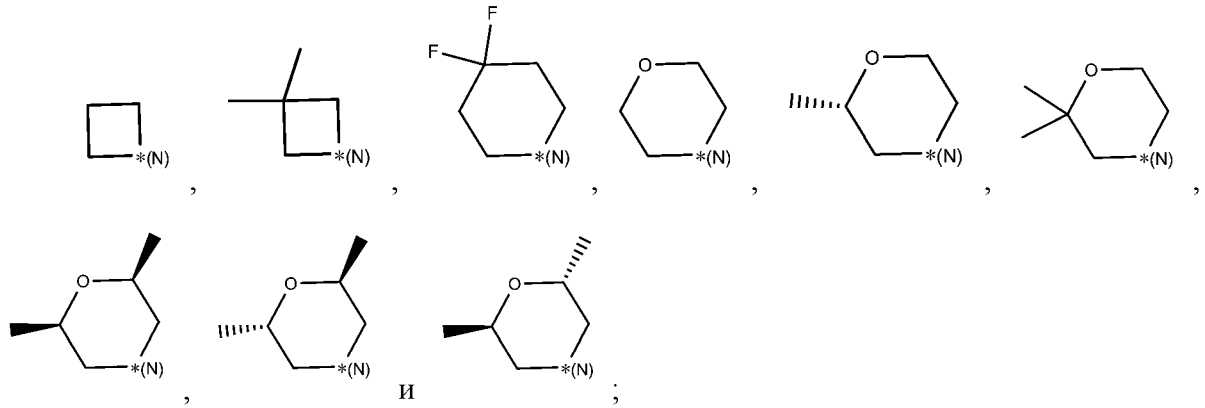
или

R⁴ выбирают из группы R⁴-G4с, состоящей из



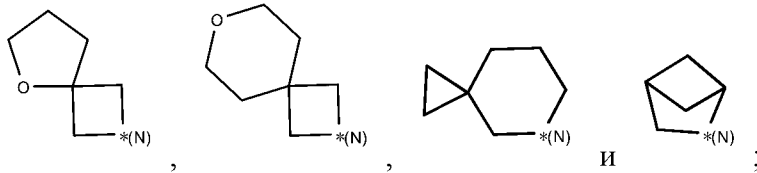
или

10 R³ и R⁴ выбирают из группы R^{3/4}-G5а, в которой R³ и R⁴, вместе с амидным атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероцикл, выбранный из группы, состоящей из



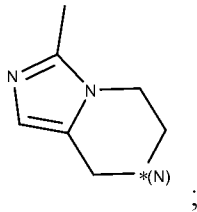
или

R^3 и R^4 выбирают из группы $R^{3/4}$ -G5b, в которой R^3 и R^4 , вместе с амидным атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероцикл, выбранный из группы, состоящей из



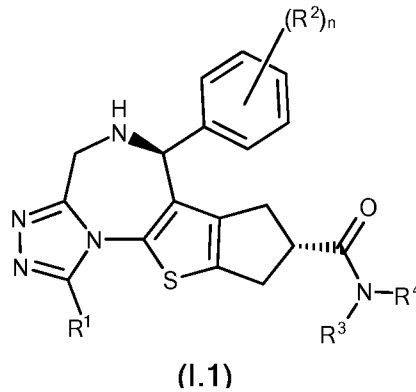
или

R^3 и R^4 выбирают из группы $R^{3/4}$ -G4с, в которой R^3 и R^4 , вместе с амидным атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероарил



или его соль.

7. Соединение по одному или нескольким из пунктов 1 - 6, где стереохимия соединения соответствует формуле (I.1)



или его соль.

5

8. Фармацевтически приемлемая соль соединения по одному или нескольким из пунктов 1 - 7.

9. Фармацевтическая композиция, содержащая одно или несколько соединений по одному или нескольким из пунктов 1 - 7 или их фармацевтически приемлемых солей, необязательно вместе с одним или несколькими инертными носителями и/или разбавителями.

10. Фармацевтическая композиция, содержащая одно или несколько соединений по одному или нескольким из пунктов 1 - 7 или их фармацевтически приемлемых солей, и одно или несколько дополнительных терапевтических средств, необязательно вместе с одним или несколькими инертными носителями и/или разбавителями.

11. Фармацевтическая композиция по пункту 10, где одно или несколько дополнительных терапевтических средств выбирают из группы, состоящей из противодиабетических средств, средств для лечения избыточной массы тела и/или ожирения, средств для лечения высокого артериального давления, сердечной недостаточности и/или атеросклероза, средств для лечения глазных болезней, и средств для лечения аллергий и состояний и заболеваний, связанных с воспалением.

12. Соединение по одному или нескольким из пунктов 1 - 7 или его фармацевтически приемлемая соль для применения в качестве лекарственного средства.

5 13. Способ лечения глазных болезней, предпочтительно диабетического отека желтого пятна, сухой и влажной возрастной дегенерации желтого пятна, географической атрофии и неэкссудативной хориоидальной неоваскуляризации, и лечения аллергий и состояний и заболеваний, связанных с воспалением, предпочтительно уртикарии и НАСГ, у нуждающегося в этом пациента, который
10 включает введение пациенту одного или нескольких соединений по одному или нескольким из пунктов 1 - 7 или их фармацевтически приемлемых солей.

14. Соединение по одному или нескольким из пунктов 1 - 7 или его фармацевтически приемлемая соль для применения в способе лечения глазных
15 болезней, предпочтительно диабетического отека желтого пятна, сухой и влажной возрастной дегенерации желтого пятна, географической атрофии и неэкссудативной хориоидальной неоваскуляризации, и лечения аллергий и состояний и заболеваний, связанных с воспалением, предпочтительно уртикарии и НАСГ, который включает введение пациенту одного или нескольких
20 соединений по одному или нескольким из пунктов 1 - 7 или их фармацевтически приемлемых солей.

15. Применение соединения по одному или нескольким из пунктов 1 - 7 или его фармацевтически приемлемой соли для приготовления лекарственного
25 средства для лечения глазных болезней, предпочтительно диабетического отека желтого пятна, сухой и влажной возрастной дегенерации желтого пятна, географической атрофии и неэкссудативной хориоидальной неоваскуляризации, и для лечения аллергий и состояний и заболеваний, связанных с воспалением, предпочтительно уртикарии и НАСГ, которое включает введение пациенту
30 одного или нескольких соединений по одному или нескольким из пунктов 1 - 7 или их фармацевтически приемлемых солей.

12. Соединение по одному или нескольким из пунктов 1 - 7 или его фармацевтически приемлемая соль для применения в качестве лекарственного средства.

5 13. Способ лечения глазных болезней, предпочтительно диабетического отека желтого пятна, сухой и влажной возрастной дегенерации желтого пятна, географической атрофии и неэкссудативной хориоидальной неоваскуляризации, и лечения аллергий и состояний и заболеваний, связанных с воспалением, предпочтительно уртикарии и НАСГ, у нуждающегося в этом пациента, который
10 включает введение пациенту одного или нескольких соединений по одному или нескольким из пунктов 1 - 7 или их фармацевтически приемлемых солей.

14. Соединение по одному или нескольким из пунктов 1 - 7 или его фармацевтически приемлемая соль для применения в способе лечения глазных
15 болезней, предпочтительно диабетического отека желтого пятна, сухой и влажной возрастной дегенерации желтого пятна, географической атрофии и неэкссудативной хориоидальной неоваскуляризации, и лечения аллергий и состояний и заболеваний, связанных с воспалением, предпочтительно уртикарии и НАСГ, который включает введение пациенту одного или нескольких
20 соединений по одному или нескольким из пунктов 1 - 7 или их фармацевтически приемлемых солей.

15. Применение соединения по одному или нескольким из пунктов 1 - 7 или его фармацевтически приемлемой соли для приготовления лекарственного
25 средства для лечения глазных болезней, предпочтительно диабетического отека желтого пятна, сухой и влажной возрастной дегенерации желтого пятна, географической атрофии и неэкссудативной хориоидальной неоваскуляризации, и для лечения аллергий и состояний и заболеваний, связанных с воспалением, предпочтительно уртикарии и НАСГ, которое включает введение пациенту
30 одного или нескольких соединений по одному или нескольким из пунктов 1 - 7 или их фармацевтически приемлемых солей.