

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202391683 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2023.10.11

(51) Int. Cl. A61K 31/496 (2006.01)  
A61K 31/497 (2006.01)  
A61P 27/06 (2006.01)  
A61K 31/4155 (2006.01)  
A61K 45/06 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
2021.12.09

(54) ПРИМЕНЕНИЕ АКТИВАТОРОВ рГЦ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

(31) 63/123,787

(72) Изобретатель:

(32) 2020.12.10

Шуберт Уильям Эрнст, Нассар Халед,  
Санднер Петер, Терюнг Карстен (DE),  
Дух Элиа, Чо Хонгкван, Ксу Женхуа,  
Ву Лийуан, Жоу Лингли (US)

(33) US

(86) PCT/EP2021/084991

(87) WO 2022/122917 2022.06.16

(71) Заявитель:

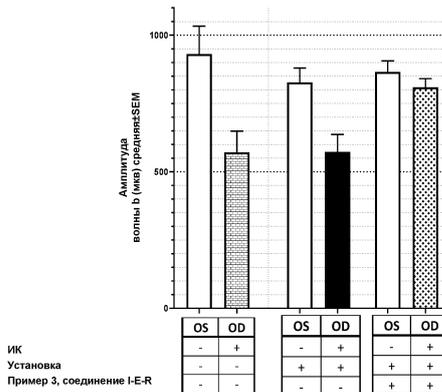
(74) Представитель:

БАЙЕР АКЦИЕНГЕЗЕЛЬШАФТ  
(DE)

Беляева Е.Н. (BY)

(57) Изобретение касается замещенных пиразолопиперидинкарбоновых кислот, их солей и их применения для получения лекарственных средств для лечения и/или профилактики заболеваний, в частности офтальмологических заболеваний, включая непролиферативную диабетическую ретинопатию (НПДР), диабетический макулярный отёк (ДМО), нейродегенерацию ганглиозных клеток сетчатки/фоторецепторов и катаракту.

Модель Ретинальной Ишемии-Реперфузии у Крыс  
считывание данных 1 недели ЭРГ



A1

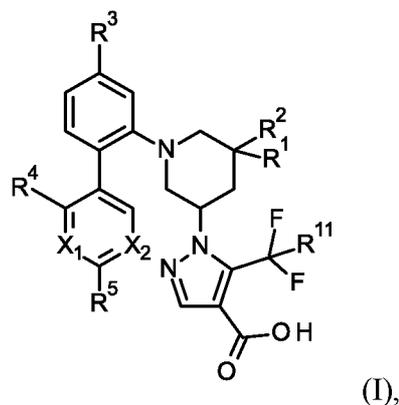
202391683

202391683

A1

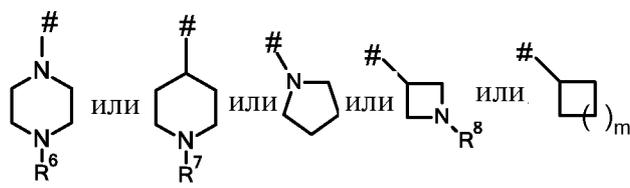
## Применение активаторов рГЦ для лечения офтальмологических заболеваний

Настоящее изобретение касается активаторов растворимой гуанилатциклазы (рГЦ) для применения при лечении и/или профилактике офтальмологических заболеваний, включая непролиферативную диабетическую ретинопатию (НПДР), диабетический макулярный отёк (ДМО), нейродегенерацию ганглиозных клеток сетчатки/фоторецепторов и катаракту, особенно в тех случаях, когда активаторы растворимой гуанилатциклазы (рГЦ) представляют собой соединения (I)



в которых

- R<sup>1</sup> представляет собой водород или галоген,
- R<sup>2</sup> представляет собой водород или галоген,
- R<sup>3</sup> представляет собой хлор или трифторметил,
- R<sup>4</sup> представляет собой хлор или трифторметил, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил,
- R<sup>5</sup> представляет собой группу формулы



где # означает точку присоединения к ароматической или гетероароматической 6-кольцевой системе; причем m означает 0 - 4

- R<sup>6</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, при необходимости, замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из метила, трифторметокси, нитрила, амидо,
- C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-галогеноалкил, при необходимости, замещенный 1 - 5 фтор-заместителями,

C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкил,

C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкил-метил, при необходимости, замещенный 1 - 5 фтор-заместителями или трифторметильной группой,

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилкарбонил, при необходимости, замещенный 1 - 3 фтор-заместителями,

C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкил-карбонил, при необходимости, замещенный 1 - 3 фтор-заместителями или

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкокси-карбонил, при необходимости, замещенный метокси, трифторметокси, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкилом,

(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-циклоалкокси-карбонил,

моно-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкиламинокарбонил,

(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкилсульфонил или

оксетанил,

спиро[2.2]пентан-2-илметил или [(3-фтор-1-бицикло[1.1.1]пентанил)-метил,

R<sup>7</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилкарбонил, при необходимости, замещенный C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкильной группой,

R<sup>8</sup> представляет собой C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>- галогеноалкил, замещенный 1 - 6 фтор-заместителями,

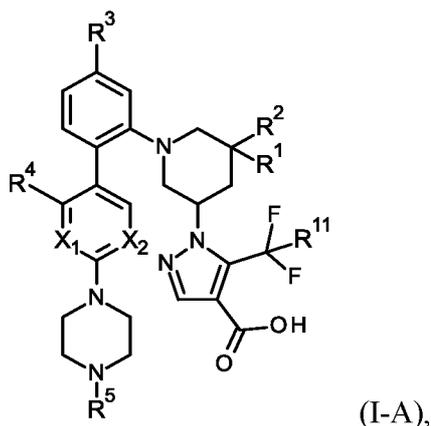
R<sup>11</sup> представляет собой водород или фтор-заместитель

X<sub>1</sub> представляет собой азот или углерод, или C-F

X<sub>2</sub> представляет собой азот или углерод

и его соли, его сольваты и сольваты его солей.

Настоящее изобретение также касается активаторов растворимой гуанилатциклазы (pГЦ) для применения при лечении и/или профилактике офтальмологических заболеваний, включая непролиферативную диабетическую ретинопатию (НПДР), диабетический макулярный отёк (ДМО), нейродегенерацию ганглиозных клеток сетчатки/фоторецепторов и катаракту, особенно в тех случаях, когда активаторы растворимой гуанилатциклазы (pГЦ) представляют собой соединения (I-A)



в которой

- $R^1$  представляет собой водород или галоген,  
 $R^2$  представляет собой водород или галоген,  
 $R^3$  представляет собой хлор или трифторметил,  
 $R^4$  представляет собой водород или  $C_1$ - $C_4$ -алкил,  
 $R^5$  представляет собой, при необходимости, замещенный  $C_1$ - $C_6$ -алкил,  
 $R^{11}$  представляет собой водород или фтор-заместитель  
 $X_1$  представляет собой азот или углерод  
 $X_2$  представляет собой азот или углерод  
и его соли, его сольваты и сольваты его солей.

Термин «замещенный» означает, что один или несколько атомов водорода в указанном атоме или группе замещены определенными атомами из указанной группы при условии, что нормальная валентность указанного атома в существующих обстоятельствах не превышена. Допускаются комбинации замещающих атомов и/или атомов с переменной валентностью.

В контексте настоящего документа, термин «один или более», *например*, в определении заместителей соединений общей формулы (I) настоящего изобретения, означает «1, 2, 3, 4 или 5, в частности, 1, 2, 3 или 4, более конкретно 1, 2 или 3, еще более конкретно 1 или 2».

В контексте настоящего изобретения, если не указано иное, заместители определены следующим образом:

Термин «галоген» или «галогено» как в комбинациях, *например*, в галогеноалкиле означает атом фтора, хлора, брома или йода, в частности, атом фтора, хлора или брома, еще более конкретно фтор или хлор.

Термин “С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкил”, “С<sub>1</sub>-С<sub>5</sub>-алкил” и “С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкил” означает линейную или разветвленную, насыщенную, одновалентную углеводородную группу, имеющую 1, 2, 3, или 4 атома углерода, 1, 2, 3, 4 или 5 атомов углерода, и 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода, *например*, метил, этил, пропил, изопропил, *n*-бутил, *втор*-бутил, изобутил, *трет*-бутил, пентил, изопентил, 2-метилбутил, 1-метилбутил, 1-этилпропил, 1,2-диметилпропил, *нео*-пентил, 1,1-диметилпропил, гексил, 1-метилпентил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 4-метилпентил, 1-этилбутил, 2-этилбутил, 1,1-диметилбутил, 2,2-диметилбутил, 3,3-диметилбутил, 2,3-диметилбутил, 1,2-диметилбутил или 1,3-диметилбутильная группа, или ее изомер. В частности, указанная группа имеет 1, 2, 3 или 4 атома углерода (“С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкил”), *например*, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, *втор*-бутил изобутил, или *трет*-бутильная группа, более конкретно 1, 2 или 3 атома углерода (“С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>-алкил”), *например*, метил, этил, *n*-пропил или изопропильная группа.

Термин “С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-галогеноалкил”, “С<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>-галогеноалкил”, “С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-галогеноалкил”, “С<sub>2</sub>-С<sub>4</sub>-галогеноалкил”, “С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>-галогеноалкил” и “С<sub>1</sub>-С<sub>2</sub>-галогеноалкил” представляет собой линейную или разветвленную, насыщенную, одновалентную углеводородную группу, в которой термин “алкил” является таким, как определено *выше*, и в которой один или более атомов водорода замещены, одинаково или различно, атомом галогена. В частности, указанный атом галогена является атомом фтора. Указанная С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-галогеноалкильная группа представляет собой, например, фторметил, дифторметил, трифторметил, 2-фторэтил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, пентафторэтил, 3,3,3-трифторпропан-1-ил, 1,1,1-трифторпропан-2-ил, 1,3-дифторпропан-2-ил, 3-фторпропан-1-ил, 1,1,1-трифторбутан-2-ил и 3,3,3-трифтор-1-метил-пропан-1-ил.

Термин “С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-галогеноалкокси” и “С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>-галогеноалкокси” представляет собой линейную или разветвленную, насыщенную, одновалентную С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкокси или С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>-алкокси-группу (где алкокси представляет собой прямоцепочечный или разветвленный, насыщенный одновалентный алкокси-радикал, имеющий 1 - 4 или 1 - 3 атома углерода, в качестве примера и предпочтительно метокси, этокси, *n*-пропокси, изопропокси), в котором один или более атомов водорода замещены, одинаково или различно, атомом галогена. В частности, указанный атом галогена является атомом фтора. Указанная С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>-галогеноалкокси-группа представляет собой, например, фторметокси, дифторметокси, трифторметокси, 2,2,2-трифторэтокси или пентафторэтокси.

Термин “(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкилкарбонил” представляет собой прямоцепочечный или разветвленный алкильный радикал, имеющий 1 - 4 атома углерода, которые присоединены через карбонильную группу [-C(=O)-] к остальной части молекулы. Можно упомянуть следующее в качестве примера и в порядке предпочтения: ацетил, пропионил, н-бутирил, изобутирил, трет-бутирил, н-пентаноил и пивалоил.

Термин “моно-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкиламинокарбонил” представляет собой аминогруппу, которая присоединена к остальной части молекулы через карбонильную группу [-C(=O)-] и которая имеет один прямоцепочечный или разветвленный алкильный заместитель, имеющий 1, 2, 3 или 4 атома углерода, такую как: например, метиламинокарбонил, этиламинокарбонил, н-пропиламинокарбонил, изопропиламинокарбонил, н-бутиламинокарбонил и трет-бутиламинокарбонил.

Термин “(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкилсульфонил” представляет собой линейную или разветвленную, насыщенную, одновалентную группу формулы (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил)-S(=O)<sub>2</sub>-, в которой термин “C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил” является таким, как определено выше, например, метилсульфонил, этилсульфонил, пропилсульфонил, изопропилсульфонил, бутилсульфонил, втор-бутилсульфонил, изобутилсульфонил, трет-бутилсульфонильную группу.

Термин “(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкокси-карбонил” представляет собой прямоцепочечную или разветвленную алкокси-группу, имеющую 1, 2, 3 или 4 атома углерода, которая присоединена к остальной части молекулы через карбонильную группу [-C(=O)-], такую как: например, метоксикарбонил, этоксикарбонил, н-пропоксикарбонил, изопропоксикарбонил, н-бутоксикарбонил и трет-бутоксикарбонил.

Термин “(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-циклоалкокси-карбонил” представляет собой насыщенное одновалентное моноциклическое углеводородное кольцо, содержащее 3, 4, 5 или 6 атомов углерода. Указанная C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкокси-группа представляет собой, например, циклопропилокси, циклобутилокси, циклопентилокси или циклогексилокси-группу, которая присоединена к остальной части молекулы через карбонильную группу [-C(=O)-], такую как: например, циклопропилоксикарбонил, циклобутилоксикарбонил, циклопентилоксикарбонил, циклогексилоксикарбонил.

Термин “C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкил” означает насыщенное одновалентное моноциклическое углеводородное кольцо, содержащее 3, 4, 5 или 6 атомов углерода. Указанная C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкильная группа представляет собой, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексильную группу.

Соединения по изобретению представляют собой соединения формулы (I) и соли, сольваты, а также сольваты их солей, равно как и соединения, предусмотренные формулой (I) и указанные ниже в качестве рабочего(-их) примера(-ов), а также соли, сольваты и сольваты их солей, при условии, что соединения, предусмотренные формулой (I) и указанные ниже, еще не являются солями, сольватами и сольватами солей.

Соединения по изобретению в зависимости от своей структуры могут существовать в различных стереоизомерных формах, т.е. в форме конфигурационных изомеров или, в соответствующих случаях, конформационных изомеров (энантиомеров и/или диастереоизомеров, в том числе ротамеров и атропоизомеров). Таким образом, настоящее изобретение охватывает энантиомеры и диастереоизомеры и их соответствующие смеси. Стереоизомерно однородные компоненты выделяются из указанных смесей энантиомеров и/или диастереоизомеров известным способом – для этого предпочтительно используют процессы хроматографии, особенно ВЭЖХ-хроматографию на ахиральной или хиральной фазе.

Настоящее изобретение включает в себя все возможные таутомеры соединения по настоящему изобретению в виде отдельных таутомеров или смеси указанных таутомеров в любом соотношении.

В контексте настоящего изобретения термин «энантиомерно чистый» означает, что рассматриваемое соединение относительно абсолютной конфигурации хирального центра присутствует в энантиомерном избытке, величина которого превышает 95%, предпочтительно 97%. В этом случае энантиомерный избыток (его величина) рассчитывается путем оценки соответствующей хроматограммы ВЭЖХ на хиральной фазе с помощью приведенной ниже формулы:

$$ee = [E^A (\% \text{ площади}) - E^B (\% \text{ площади})] \times 100\% / [E^A (\% \text{ площади}) + E^B (\% \text{ площади})]$$

( $E^A$ : избыток энантиомера,  $E^B$ : недостаток энантиомера)

Настоящее изобретение также охватывает все соответствующие изотопные варианты соединений по изобретению. Под изотопным вариантом соединения по изобретению по тексту настоящего документа понимается соединение, в котором, по меньшей мере, один атом в соединении по изобретению заменен на другой атом с тем же атомным номером, но с атомной массой, отличной от атомной массы, которая

обычно или преимущественно встречается в природе. Примерами изотопов, которые могут быть входить в соединение по изобретению, являются изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, серы, фтора, хлора, брома и йода, такие как  $^2\text{H}$  (дейтерий),  $^3\text{H}$  (третий),  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{33}\text{P}$ ,  $^{33}\text{S}$ ,  $^{34}\text{S}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{36}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{82}\text{Br}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{129}\text{I}$  и  $^{131}\text{I}$ . Отдельные изотопные варианты соединения по изобретению, особенно те, в состав которых входит один или несколько радиоактивных изотопов, могут быть полезны, например, для изучения механизма действия или распределения активного ингредиента в организме, поскольку для них характерна сравнительно легкая приготовляемость и обнаруживаемость, особенно хорошо для этого подходят соединения, маркированные изотопами  $^3\text{H}$  или  $^{14}\text{C}$ . Кроме того, включение изотопов, например, дейтерия, может привести к особым терапевтическим преимуществам вследствие большей метаболической стабильности соединения, например, продлению периода полураспада в организме или снижению необходимой активной дозы; по этой причине такие модификации соединений по изобретению могут в некоторых случаях также составлять предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения; изотопные варианты соединений по изобретению могут быть получены способами, известными специалистам в данной области техники, например, способами, дополнительно описанными ниже, и в порядке, описанном в рабочих примерах, путем использования соответствующих изотопных модификаций соответствующих реагентов и/или исходных соединений.

Предпочтительными солями в контексте настоящего изобретения являются физиологически приемлемые соли соединения по изобретению. Тем не менее, изобретение также охватывает соли, которые сами по себе непригодны для фармацевтического применения, но могут быть использованы, например, для выделения или очистки соединения по изобретению.

Физиологически приемлемые соли соединения по изобретению включают в себя кислотно-аддитивные соли минеральных кислот, карбоновых кислот и сульфоновых кислот, например, соли соляной кислоты, бромистоводородной кислоты, серной кислоты, фосфорной кислоты, метансульфоновой кислоты, этансульфоновой кислоты, толуолсульфоновой кислоты, бензолсульфоновой кислоты, нафталиндисульфоновой кислоты, уксусной кислоты, трифторуксусной кислоты, пропионовой кислоты, молочной кислоты, винной кислоты, яблочной

кислоты, лимонной кислоты, фумаровой кислоты, малеиновой кислоты и бензоиновой кислоты.

Физиологически приемлемые соли соединения по изобретению также включают в себя соли обычных оснований, в качестве примера и предпочтительно соли щелочных металлов (например, соли натрия и калия), соли щелочноземельных металлов (например, соли кальция и магния) и аммониевые соли, полученные из аммиака или органических аминов, содержащие 1 - 16 атомов углерода, в качестве примера и предпочтительно этиламин, диэтиламин, триэтиламин, этидиизопропиламин, моноэтаноламин, диэтаноламин, триэтаноламин, дициклогексиламин, диметиламиноэтанол, прокаин, дибензиламин, *N*-метилморфолин, аргинин, лизин, этилендиамин, *N*-метилпиперидин и холин.

Настоящее изобретение включает в себя все возможные соли соединения по изобретению в виде отдельных солей или смесей указанных солей в любом соотношении.

В контексте изобретения сольваты описываются как формы соединений по изобретению, которые образуют комплекс в твердом веществе или жидком состоянии путем координации молекул растворителя. Соединения по изобретению могут включать в себя полярные растворители, в частности, воду, метанол или этанол, например, в качестве структурного элемента кристаллической решетки соединения. Гидраты представляют собой особую форму сольватов, в которых координация выполняется водой. Объем полярных растворителей, в частности воды, может быть представлен стехиометрическим или нестехиометрическим соотношением. В случае со стехиометрическими сольватами, *например*, возможны гидраты, геми-, (полу-), моно-, полутора-, ди-, три-, тетра-, пента- и т.д. сольваты или гидраты соответственно. Настоящее изобретение включает в себя все указанные гидраты и сольваты.

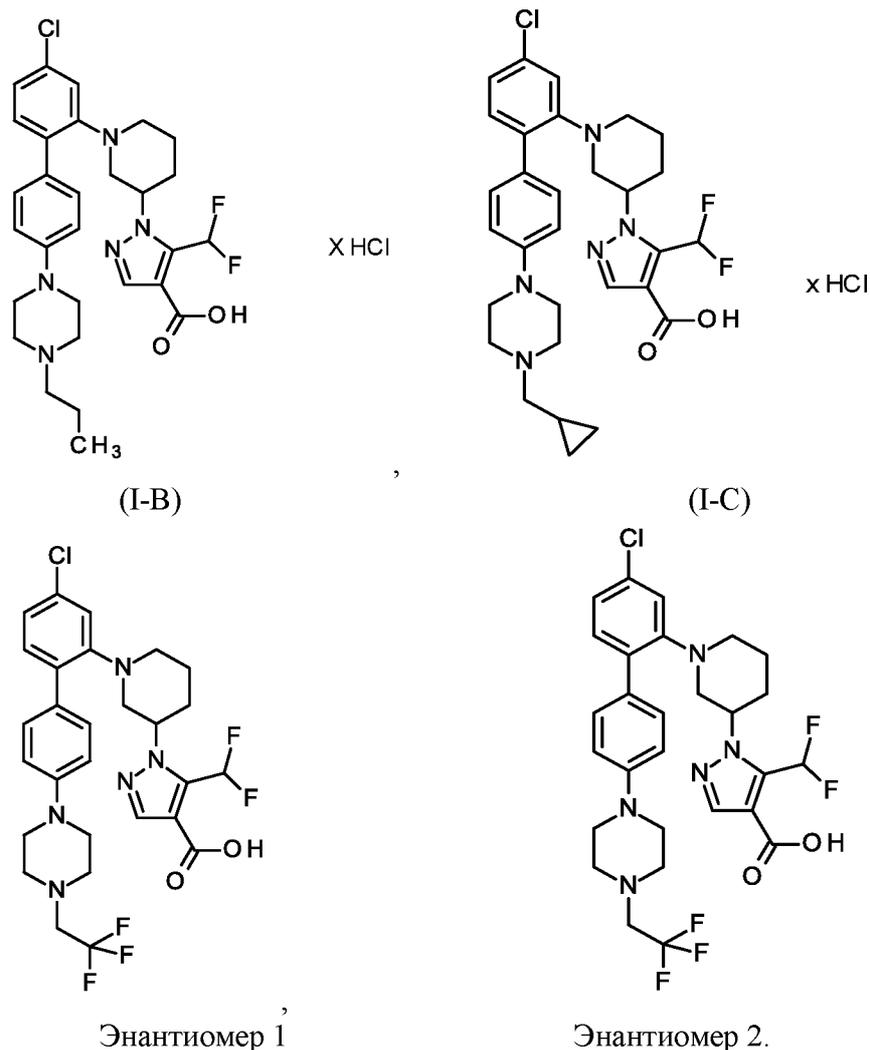
Кроме того, соединения по изобретению могут существовать в виде *N*-оксидов, определение которых сводится к тому, что, по меньшей мере, один атом азота в составе соединения по настоящему изобретению окисляется известным образом. Настоящее изобретение включает в себя все такие возможные *N*-оксиды.

Настоящее изобретение дополнительно также включает в себя неактивные лекарственные формы соединений по изобретению. Термин «неактивные

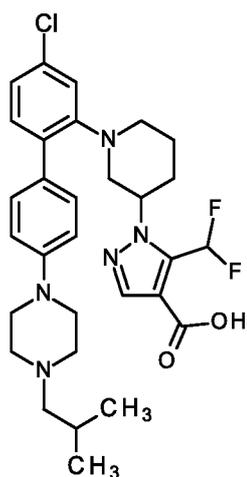
лекарственные формы» включает в себя соединения, которые, со своей стороны, могут быть биологически активными или неактивными, но во время нахождения в организме превращаются в соединения по изобретению (например, за счет метаболизма или гидролиза).

В формулах группы, которой может быть представлен  $R^5$ , конец ряда, отмеченный #, во всех случаях не представлен атомом углерода или группой  $CH_2$ , а является частью связи с атомом, к которому присоединен  $R^5$ .

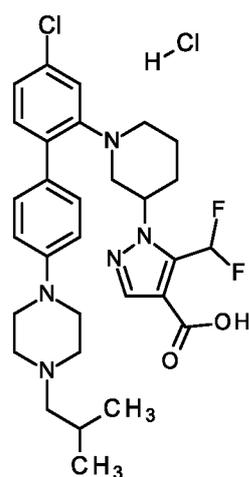
Настоящее изобретение предпочтительно касается активаторов растворимой гуанилатциклазы (pГЦ) для применения при лечении и/или профилактике офтальмологических заболеваний, включая непролиферативную диабетическую ретинопатию (НПДР), диабетический макулярный отёк (ДМО), нейродегенерацию ганглиозных клеток сетчатки/фоторецепторов и катаракту, особенно в тех случаях, когда активаторы растворимой гуанилатциклазы (pГЦ) представляют собой соединения, выбранные из группы, включающей



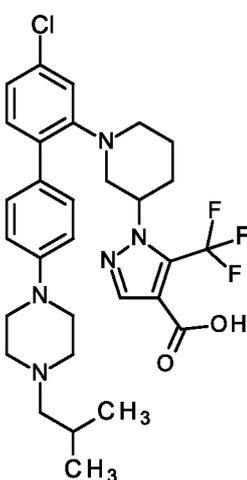
(I-F)



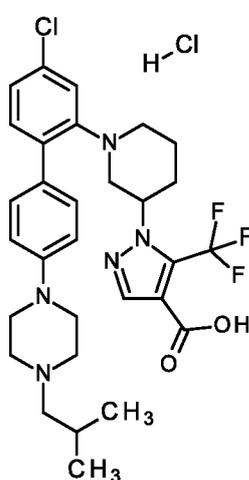
(I-G)



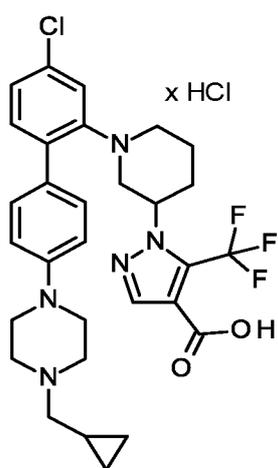
(I-D)



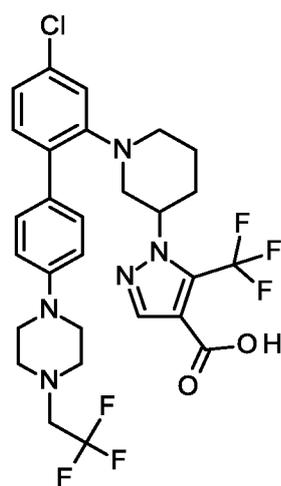
(I-E)



(I-H)



(I-I)

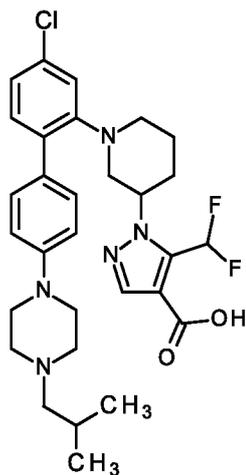


(I-J)

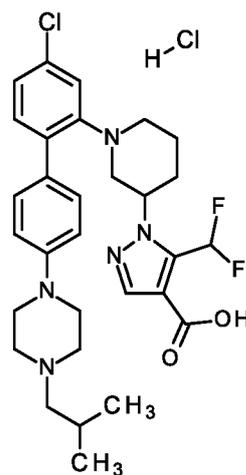
(I-K)

и его соли, его сольваты и сольваты его солей.

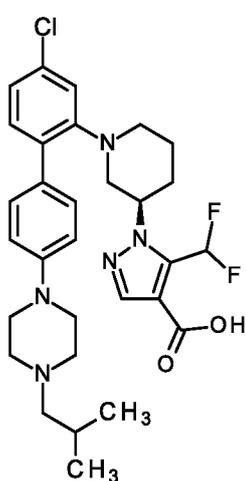
Настоящее изобретение предпочтительно также касается активаторов растворимой гуанилатциклазы (pГЦ) для применения при лечении и/или профилактике офтальмологических заболеваний, включая непролиферативную диабетическую ретинопатию (НПДР), диабетический макулярный отёк (ДМО), нейродегенерацию ганглиозных клеток сетчатки/фоторецепторов и катаракту, особенно в тех случаях, когда активаторы растворимой гуанилатциклазы (pГЦ) представляют собой соединения, выбранные из группы, включающей



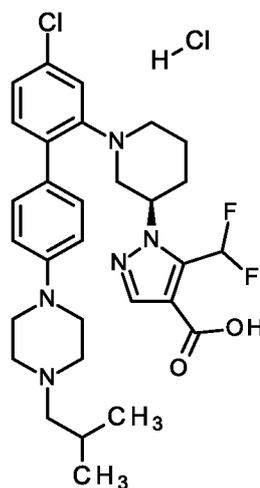
(I-D)



(I-E)



(I-D-R)



(I-E-R)

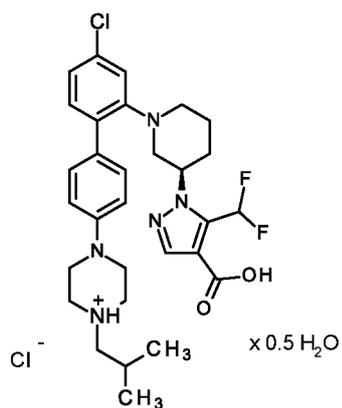






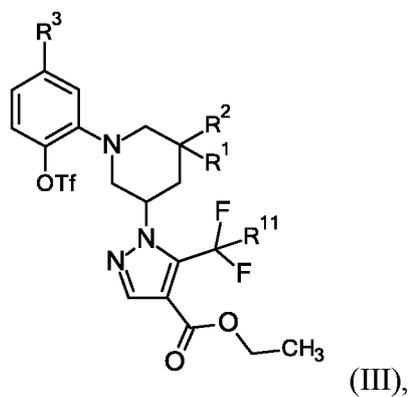


В особенности предпочтительно отдается соединению формулы



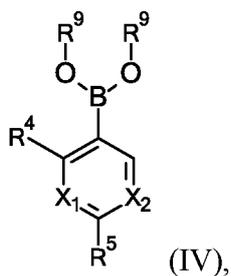
(I-E-*R* гемигидрат)

Далее изобретение касается способа приготовления соединений формулы (I), или их солей, их сольватов или сольватов их солей, причем на первом этапе [B] соединения формулы (III)



(III),

в которой  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  и  $R^{11}$  имеют значения, как определено выше, вступают в реакцию с соединениями формулы (IV)



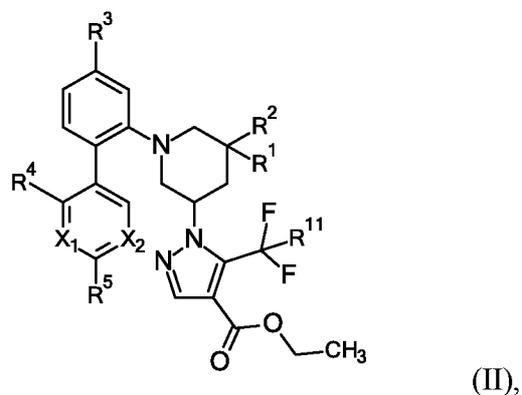
(IV),

в которой  $R^4$ ,  $R^5$ , и  $X_1$  и  $X_2$  имеют значения, как определено выше,

и

в которой  $R^9$  представляет собой водород, метил, или оба  $R^9$  образуют через соседние атомы кислорода 4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан,

в присутствии источника палладия, подходящего лиганда и основания, с получением соединений формулы (II)

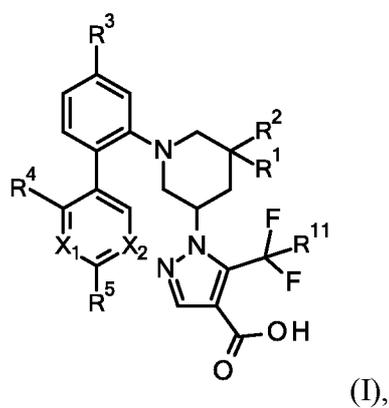


в которой  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^{11}$  и  $X_1$  и  $X_2$  имеют значения, как определено выше,

и

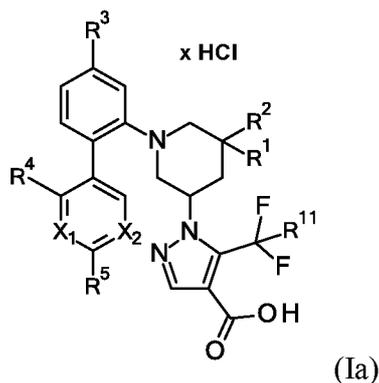
на втором этапе [A]

соединения формулы (II) вступают в реакцию с основанием, с получением соединений формулы (I),



в которой  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^{11}$  и  $X_1$  и  $X_2$  имеют значения, как определено выше,

при необходимости, соединения формулы (I) преобразуются на третьем этапе [A]\* в соответствующие соли формулы (Ia)



в присутствии подходящей кислоты в подходящем растворителе, в которой  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^{11}$  и  $X_1$  и  $X_2$  имеют значения, как определено выше.

#### Реакция [A]\* (образование соли)

Реакцию [A]\* обычно осуществляют в инертных растворителях в присутствии кислоты предпочтительно в диапазоне температур  $0^\circ\text{C}$  -  $60^\circ\text{C}$  при атмосферном давлении.

Подходящие кислоты для образования соли обычно представляют собой серную кислоту, хлороводород/соляную кислоту, бромистый водород/бромистоводородную кислоту, фосфорную кислоту, уксусную кислоту, трифторуксусную кислоту, толуолсульфоновую кислоту, метансульфоновую кислоту или трифторметансульфоновую кислоту или их смеси, при необходимости с добавлением воды. Предпочтительными являются бромистый хлороводород, толуолсульфоновая кислота, метансульфоновая кислота или серная кислота.

Подходящими инертными растворителями для образования соли являются, например, эфиры, такие как диэтиловый эфир, диоксан, тетрагидрофуран, диметилловый эфир гликоля или диметилловый эфир диэтиленгликоля, а также другие растворители, такие как ацетон, этилацетат, этанол, н-пропанол, изопропанол, ацетонитрил, диметилсульфоксид, N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, N,N'-диметилпропиленмочевина (DMPU) или N-метилпирролидон (NMP). Также есть возможность использовать смеси указанных растворителей. Предпочтение отдается диэтиловому эфиру, диоксану, тетрагидрофурану или смесям этих растворителей.

### Реакция [А] (гидролиз сложного эфира)

Гидролиз сложноэфирной группы в соединениях формулы II выполняют обычными методами, путем обработки сложных эфиров в инертных растворителях кислотами или основаниями, причем в последнем варианте первоначально образовавшиеся соли, за счет обработки кислотой, превращаются в свободные карбоновые кислоты. В случае с трет-бутиловыми эфирами сложныйэфирный гидролиз предпочтительно выполняют с помощью кислот.

Подходящими инертными растворителями для таких реакций являются вода или органические растворители, которые обычно используются для расщепления сложного эфира. К ним предпочтительно относятся спирты, такие как метанол, этанол, *n*-пропанол, изопропанол, *n*-бутанол или *трет*-бутанол, такие эфиры как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан или 1,2-диметоксиэтан или другие растворители, такие как дихлорметан, ацетон, метилэтилкетон, *N,N*-диметилформамид или диметилсульфоксид. Точно также можно использовать смеси указанных растворителей. В случае гидролиза основного эфира предпочтение отдается использованию смесей воды с диоксаном, тетрагидрофураном, метанолом, этанолом и/или диметилформамидом или смесями тетрагидрофурана и метанола или этанола. В случае реакции с трифторуксусной кислотой предпочтение отдается использованию дихлорметана, а в случае реакции с хлороводородом предпочтение отдается тетрагидрофурану, диэтиловому эфиру, диоксану или воде.

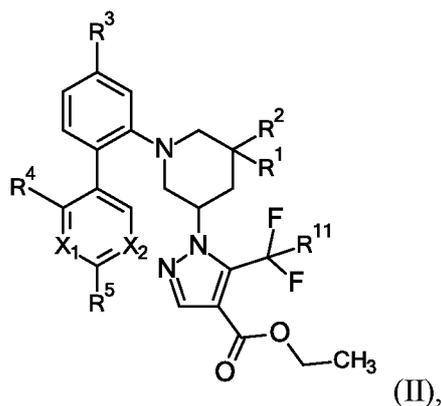
В качестве подходящих оснований используются обычные неорганические основания. Они, в частности, включают в себя гидроксиды щелочных или щелочноземельных металлов, например, гидроксид лития, гидроксид натрия, гидроксид калия или гидроксид бария, или карбонаты щелочных или щелочноземельных металлов, такие как карбонат натрия, карбонат калия или карбонат кальция. Предпочтение отдается гидроксиду лития, гидроксиду натрия или гидроксиду калия.

Подходящими кислотами для сложноэфирного гидролиза обычно являются серная кислота, хлороводород/соляная кислота, бромистый водород/бромистоводородная кислота, фосфорная кислота, уксусная кислота, трифторуксусная кислота, толуолсульфоновая кислота, метансульфоновая кислота или трифторметансульфоновая кислота, а также их смеси, при необходимости с

добавлением воды. Предпочтение отдается хлороводородной или трифторуксусной кислоте в случае с трет-бутиловым эфиром и соляной кислоте в случае с метиловым эфиром.

Сложноэфирный гидролиз обычно осуществляют в диапазоне температур  $-20^{\circ}\text{C}$  -  $+120^{\circ}\text{C}$ , предпочтительно при  $0^{\circ}\text{C}$  -  $+80^{\circ}\text{C}$ .

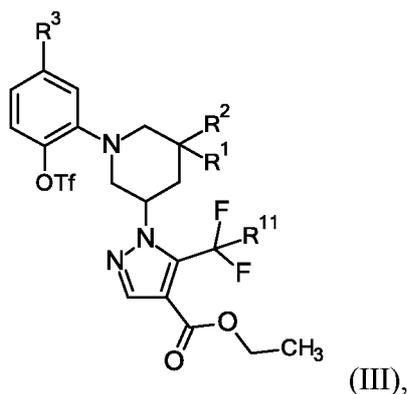
Соединения формулы (II)



в которой  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^{11}$  и  $X_1$  и  $X_2$  имеют значения, как определено выше, являются новыми.

Соединения формулы (II) могут быть синтезированы из соответствующих исходных соединений формулы (III) путем

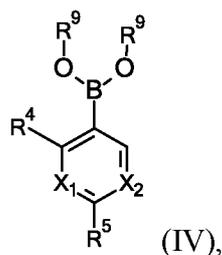
[B] вступления в реакцию соединения формулы (III)



в которой  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  и  $R^{11}$  имеют значения, как определено выше,

в присутствии подходящего палладиевого катализатора, основания и подходящего растворителя,

с соединениями формулы (IV)



в которой  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^9$  и  $X_1$  и  $X_2$  имеют значения, как определено выше,

в присутствии источника палладия, подходящего лиганда и основания, с получением соединений формулы (II).

#### Реакция [B] (реакция перекрёстного сочетания Сузуки)

Реакцию [B] обычно осуществляют в присутствии подходящего палладиевого катализатора и подходящего основания в инертных растворителях, предпочтительно при температуре в диапазоне от комнатной температуры до температуры кипения растворителей при атмосферном давлении.

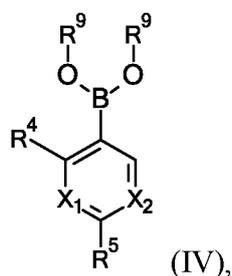
Инертными растворителями для стадии реакции [B] являются, например, спирты, такие как метанол, этанол, *n*-пропанол, изопропанол, *n*-бутанол или трет-бутанол, простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, диоксан, тетрагидрофуран, гликольдиметиловый эфир или диэтиленгликольдиметиловый эфир, углеводороды, такие как бензол, ксилол, толуол, гексан, циклогексан или минеральное масло или другие растворители, такие как диметилформамид (DMF), диметилсульфоксид (DMSO), *N,N'*-диметилпропиленмочевина (DMPU), *N*-метилпирролидон (NMP), пиридин, ацетонитрил, а также вода. Также можно использовать смеси указанных растворителей. Предпочтительной является смесь диметилформамид/вода и толуол/этанол.

Подходящими основаниями для стадий реакции являются обычные неорганические основания. К ним, в частности, относятся гидроксиды щелочных или щелочноземельных металлов, например, гидроксид лития, гидроксид натрия, гидроксид калия или гидроксид бария, водородные карбонаты щелочных металлов, такие как карбонаты натрия или калия, или карбонаты щелочных или щелочноземельных металлов, таких как карбонат литий, натрий, калий, кальций или карбонаты щелочных металлов, такие как карбонат цезия или гидрофосфаты щелочных металлов, такие как гидрофосфат динатрия или дикалия. Предпочтительными основаниями являются карбонаты натрия или калия.

Примерами подходящих палладиевых катализаторов для этапов реакции ["реакция перекрёстного сочетания Сузуки"] являются, например, палладиевая чернь, палладий(II)-ацетат, тетраakis-(трифенилфосфин)-палладий(0), бис-(трифенилфосфин)-палладий(II)-хлорид, бис-(ацетонитрил)-палладий(II)-хлорид и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II)-дихлорметан-комплекс [ср. например, Hassan J. et al., *Chem. Rev.* 102, 1359-1469 (2002)].

Этапы реакции обычно осуществляют в диапазоне температур +20°C - +150°C, предпочтительно при +50°C - +100°C.

Соединения формулы (IV)

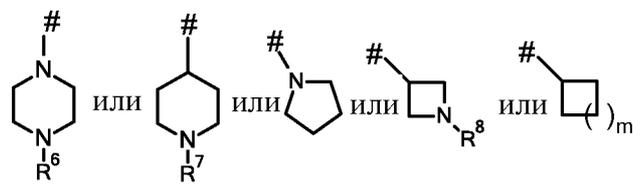


в которой  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^9$  и  $X_1$  и  $X_2$  имеют значения, как определено выше,

и

в которой

$R^5$  представляет собой группу формулы



где # означает точку присоединения к ароматической или гетероароматической 6-кольцевой системе; причем  $m$  означает 0 - 4

$R^6$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ -алкил, при необходимости, замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из метила, трифторметокси, нитрила, амидо,  $C_2$ - $C_6$ -галогеноалкил, замещенный 1 - 5 фтор-заместителями,  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил,  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил-метил, при необходимости, замещенный 1 - 5 фтор-заместителями или трифторметильной группой,  $C_1$ - $C_6$ -алкилкарбонил, при необходимости, замещенный 1 - 3 фтор-

заместителями,

C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкил-карбонил, при необходимости, замещенный 1 - 3 фтор-заместителями,

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкокси-карбонил, при необходимости, замещенным метокси, трифторметокси, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкил,

(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-циклоалкокси-карбонил,

моно-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкиламинокарбонил,

(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкилсульфонил оксетанил,

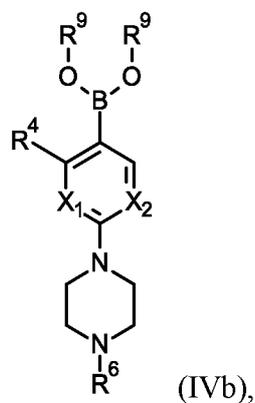
спиро[2.2]пентан-2-илметил или [(3-фтор-1-бицикло[1.1.1]пентанил)-метил,

R<sup>7</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилкарбонил, при необходимости, замещенный C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкильной группой,

R<sup>8</sup> представляет собой C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>- галогеноалкил, замещенный 1 - 6 фтор-заместителями,

являются новыми.

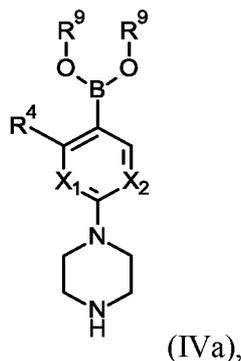
Соединения формулы (IVb)



в которой R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>9</sup> и X<sub>1</sub> и X<sub>2</sub> имеют значения, как определено выше, являются новыми и

могут быть получены

[C] путем вступления в реакцию соединений формулы (IVa)



в которой  $R^4$ ,  $R^9$  и  $X_1$  и  $X_2$  имеют значения, как определено выше,  
с соединениями формулы (XV)

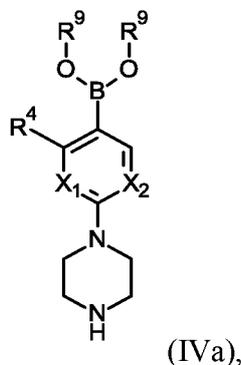


в которой

$R^{6a}$  представляет собой  $C_1$ - $C_5$ -алкил, при необходимости, замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из метила, трифторметокси, нитрила, амидо,  $C_2$ - $C_5$ -галогеноалкил, замещенный 1 - 5 фтор-заместителями,  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил, при необходимости, замещенный 1 - 5 фтор-заместителями или трифторметильной группой, спиро[2.2]бутан-2-илметил или [(3-фтор-1-бицикло[1.1.1]бутанил)-метил,

в присутствии восстановителя, основания и подходящего растворителя,  
или в качестве альтернативы

[D] путем вступления в реакцию соединений формулы (IVa)



в которой  $R^4$ ,  $R^9$  и  $X_1$  и  $X_2$  имеют значения, как определено выше,  
с соединениями формулы (XVI)

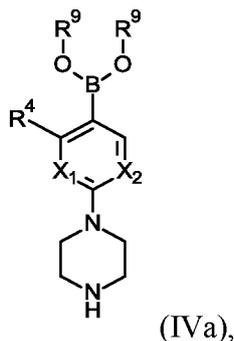


в которой  $R^6$  является таким, как определено выше, и X представляет собой Br, OTs, OTf,

в присутствии основания и подходящего растворителя,

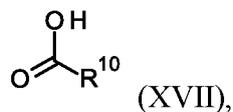
или в качестве альтернативы

[F] сначала путем вступления в реакцию соединений формулы (IVa)



в которой  $R^4$ ,  $R^9$  и  $X_1$  и  $X_2$  имеют значения, как определено выше,

с соединениями формулы (XVII)

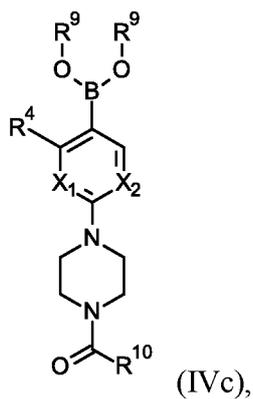


в которой

$R^{10}$  представляет собой  $C_1$ - $C_5$ -алкил, при необходимости, замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из метила, трифторметокси, нитрила, амидо,  $C_2$ - $C_5$ -галогеноалкил, замещенный 1 - 5 фтор-заместителями,  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил, при необходимости, замещенный 1 - 5 фтор-заместителями или трифторметильной группой, спиро[2.2]бутан-2-илметил или [(3-фтор-1-бицикло[1.1.1]бутанил)-метил,

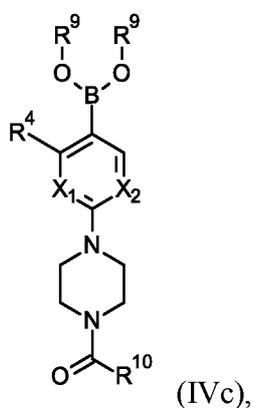
в присутствии основания и подходящего растворителя,

с получением соединений формулы (IVc)



в которой  $R^4$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$  и  $X_1$  и  $X_2$  являются такими, как определено выше, и

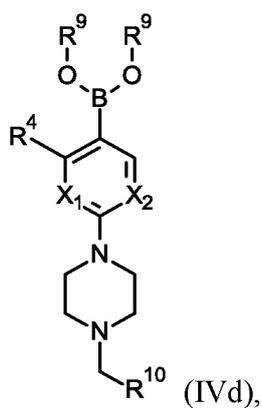
[E] путем дальнейшего вступления в реакцию соединений формулы (IVc)



в которой  $R^4$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$  и  $X_1$  и  $X_2$  являются такими, как определено выше,

в присутствии восстановителя и подходящего растворителя,

с получением соединений формулы (IVd)



в которой  $R^4$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$  и  $X_1$  и  $X_2$  являются такими, как определено выше,

Соединения формулы (IVc) будут также использованы в реакции [B] (реакция перекрёстного сочетания Сузуки), упомянутой выше.

### Реакция [С] (восстановительное аминирование)

Реакция [С] обычно проводится в инертных растворителях в присутствии восстановителя, если это необходимо, в присутствии основания и/или дегидратирующего агента, предпочтительно в диапазоне температур 0°C - 60°C при атмосферном давлении.

Подходящими восстановителями для восстановительного аминирования являются обычные для таких целей боргидриды щелочных металлов, такие как боргидрид натрия, цианоборгидрид натрия или триацетоксиборгидрид натрия; предпочтение отдается использованию триацетоксиборгидрида натрия.

В рамках указанных реакций может представляться целесообразным добавление кислоты, такой как, в частности, уксусная кислота, и/или дегидратирующего агента, например, молекулярного сита или триметилтоформиата или триэтилортоформиата.

В качестве оснований выступают, например, органические основания, такие как триалкиламины, например, триэтиламин, N-метилморфолин, N-метилпиперидин, 4-диметиламинопиридин или диизопропилэтиламин или пиридин. В рамках указанных реакций может быть целесообразно применение оснований, таких как N,N-диизопропилэтиламин и, в частности, триэтиламин.

Подходящими растворителями для таких реакций являются, в частности, спирты, такие как метанол, этанол, n-пропанол или изопропанол, простые эфиры, такие как диизопропиловый эфир, метил-*трет*-бутиловый эфир, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан или 1,2-диметоксиэтан, полярные апротонные растворители, такие как ацетонитрил или N,N-диметилформамид (DMF) или смеси таких растворителей, при этом предпочтение отдается использованию тетрагидрофурана.

Реакции обычно осуществляют в температурном диапазоне 0°C - +60°C.

Альдегиды формулы (XV) являются коммерчески доступными или могут быть синтезированы из известных исходных материалов с помощью известных способов.

Исходный материал формулы (IVa) является либо коммерчески доступным, известным, либо доступным с помощью известных способов.

### Реакция [D] (алкилирование)

Реакция [D] обычно протекает в диапазоне температур от 0°C до +120°C, предпочтительно в диапазоне температур от +20°C до +80°C, при необходимости в микроволновой печи. Реакцию можно проводить при атмосферном, повышенном или пониженном давлении (например, от 0,5 до 5 бар).

Подходящими инертными растворителями для алкилирования являются, например, галогенированные углеводороды, такие как дихлорметан, трихлорметан, тетрахлорид углерода, трихлорэтилен или хлорбензол, простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, диоксан, тетрагидрофуран, диметиловый эфир гликоля или диметиловый эфир диэтиленгликоля, углеводороды, такие как бензол, толуол, ксилол, гексан, циклогексан или фракции минерального масла или другие растворители, такие как ацетон, метилэтилкетон, этилацетат, ацетонитрил, N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, диметилсульфоксид, N,N'-диметилпропиленмочевина (DMPU), N-метилпирролидон (NMP) или пиридин. Также есть возможность использовать смеси указанных растворителей. Предпочтение отдается использованию диметилформамида, диметилсульфоксида или тетрагидрофурана.

Подходящими основаниями для реакций алкилирования являются обычные неорганические или органические основания. К ним предпочтительно относятся гидроксиды щелочных металлов, например, гидроксид лития, гидроксид натрия или гидроксид калия, карбонаты щелочных металлов или карбонаты щелочных металлов, такие как карбонат лития, карбонат натрия, карбонат калия, карбонат кальция или карбонат цезия, при необходимости с добавлением йодида щелочного металла, например, йодид натрия или йодид калия, алкоксиды щелочных металлов, такие как метоксид натрия или метилат калия, этоксид натрия или этоксид калия или трет-бутоксид натрия или трет-бутоксид калия, гидриды щелочных металлов, такие как гидрид натрия или гидрид калия, амиды, такие как амид натрия, бис(триметилсилил)амид лития или бис(триметилсилил)амид калия или диизопропиламид лития, или органические амины, такие как триэтиламин, N-метилморфолин, N-метилпиперидин, N,N-диизопропилэтиламин, пиридин, 1,5-диазабицикло[4.3.0]нон-5-ен (DBN), 4-(N,N-диметиламино)пиридин (DMAP), 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU) или 1,4-диазабицикло[2.2.2]октан

(DABCO®). Предпочтение отдается использованию карбоната калия, карбоната цезия или N,N-диизопропилэтиламина.

Алкилирующие агенты формулы ((XVI) являются известными, коммерчески доступными или могут быть получены известными способами.

Исходный материал формулы (IVa) является либо коммерчески доступным, известным, либо доступным с помощью известных способов.

#### Реакция [E] (восстановление)

Реакцию [E] обычно осуществляют в инертных растворителях, предпочтительно в диапазоне температур 0°C - +65°C, предпочтительно в диапазоне температур 0°C до +40°C, при необходимости в микроволновой печи. Реакцию можно проводить при атмосферном, повышенном или пониженном давлении (например, от 0,5 до 5 бар).

Подходящими инертными растворителями для восстановления являются, например, галогенированные углеводороды, такие как дихлорметан, трихлорметан, тетрахлорид углерода, трихлорэтилен или хлорбензол, простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, диоксан, тетрагидрофуран, углеводороды, такие как бензол, толуол, ксилол, гексан, циклогексан или фракции минерального масла. Также есть возможность использовать смеси указанных растворителей. Предпочтение отдается использованию тетрагидрофурана.

Подходящими восстановителями для восстановления амидов на этапах процесса являются, например, алюмогидрид лития или тетрагидрофуран-борановый комплекс. Предпочтение отдается использованию тетрагидрофуран-боранового комплекса.

Исходный материал формулы (IVc) является либо коммерчески доступным, известным, либо доступным с помощью известных способов или реакции [F].

#### Реакция [F] (получение амида)

Реакцию [F] обычно осуществляют в инертных растворителях, в присутствии конденсирующего агента предпочтительно при температуре от -20°C до +100°C, при температуре от 0°C до +60°C. Реакцию можно проводить при атмосферном, повышенном или пониженном давлении (например, от 0,5 до 5 бар). Обычно реакция проводится при атмосферном давлении.

Инертными растворителями для получения амида являются, например, простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, диоксан, тетрагидрофуран, диметиловый эфир гликоля или диметиловый эфир диэтиленгликоля, углеводороды, такие как бензол, толуол, ксилол, гексан, циклогексан или фракции минерального масла, галогенированные углеводороды, такие как дихлорметан, трихлорметан, тетрахлорид углерода, 1,2-дихлорэтан, трихлорэтилен или хлорбензол или другие растворители, такие как ацетон, этилацетат, ацетонитрил, пиридин, диметилсульфоксид, N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, N,N'-диметилпропиленмочевина (DMPU) или N-метилпирролидон (NMP). Также есть возможность использовать смеси указанных растворителей. Предпочтение отдается дихлорметану, тетрагидрофурану, диметилформамиду или смесям этих растворителей.

Подходящими конденсирующими агентами для получения амида являются, например, карбодиимиды, такие как N,N'-диэтил-, N,N'-дипропил-, N,N'-диизопропил-, N,N'-дициклогексилкарбодиимид (DCC) или N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимид гидрохлорид (EDC), производные фосгена, такие как N,N'-карбонилдиимидазол (CDI), соединения 1,2-оксазолия, такие как 2-этил-5-фенил-1,2-оксазолий-3-сульфат или перхлорат 2-трет-бутил-5-метилизоксазолия, ациламиносоединения, такие как 2-этокси-1-этоксикарбонил-1,2-дигидрохиолин или изобутилхлорформиат, пропанфосфоновый ангидрид (ТЗР), 1-хлор-N,N,2-триметилпроп1-ен-1-амин, диэтилцианофосфонат, бис-(2-оксо-3-оксазолидинил)фосфорил хлорид, бензотриазол-1-илокситрис(диметиламино)-фосфоний гексафторфосфат, бензотриазол-1-илокситрис(пирролидино)фосфоний гексафторфосфат (PyBOP), O-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония тетрафторборат (TBTU), O-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуроний гексафторфосфат (HBTU), 2-(2-оксо-1-(2H)-пиридил)-1,1,3,3-тетраметилурония тетрафторборат (TPTU), O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат (HATU) или O-(1H-6-хлорбензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония тетрафторборат (TCTU), при необходимости в сочетании с дополнительными вспомогательными веществами, такими как 1-гидрокси-бензотриазол (HOBT) или N-гидроксисукцинимид (HOSu), а также в качестве оснований используются карбонаты щелочных металлов, например, карбонат натрия или карбонат калия, или бикарбонат натрия, или бикарбонат калия, или

органические основания, такие как триалкиламины, например, триэтиламин, N-метилморфолин, N-метилпиперидин или N,N-диизопропилэтиламин. Предпочтение отдается использованию TBTU в сочетании с N-метилморфолином, 1-хлор-N,N,2-триметилпроп-1-ен-1-амином или NATU в сочетании с N,N-диизопропилэтиламином.

Возможен вариант, когда карбоновые кислоты изначально превращаются в соответствующий карбонилхлорид, после чего он реагирует непосредственно или в рамках отдельной реакции с амином позволяет получить соединения по изобретению. Получение карбонилхлоридов из карбоновых кислот осуществляют способами, известными специалисту в данной области техники, например, путем обработки тионилхлоридом, сульфурилхлоридом или оксалилхлоридом в присутствии соответствующего основания, например, например, в присутствии пиридина, а также, при необходимости, с добавлением диметилформамида, при необходимости, в соответствующий инертный растворитель.

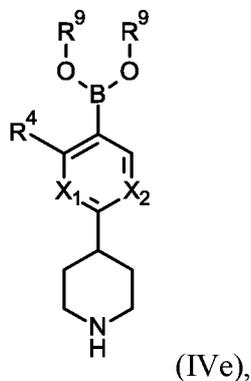
#### Реакция [G] (ацилирование)

Реакция [G] обычно протекает в инертных растворителях, в присутствии основания и дегидратирующего агента, предпочтительно в диапазоне температур от 0°C до +100°C, предпочтительно при температуре от 0°C до +40°C, при необходимости в микроволновой печи. Реакция может проходить при атмосферном, повышенном или пониженном давлении (например, от 0,5 до 5 бар).

В качестве подходящих инертных растворителей для ацилирования выступают, например, галогенированные углеводороды, такие как дихлорметан, трихлорметан, тетрахлорид углерода, трихлорэтилен или хлорбензол, простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, диоксан, тетрагидрофуран, диметиловый эфир гликоля или диметиловый эфир диэтиленгликоля, углеводороды, такие как бензол, толуол, ксилол, гексан, циклогексан, фракции минерального масла или другие растворители, такие как ацетон, метилэтилкетон, этилацетат, ацетонитрил, N,N-диметилформаид, N,N-диметилацетаид, диметилсульфоксид, N,N'-диметилпропиленмочевина (DMPU), N-метилпирролидон (NMP) или пиридин. Также можно использовать смеси указанных растворителей. Предпочтение отдается использованию диметилформаида или дихлорметана.

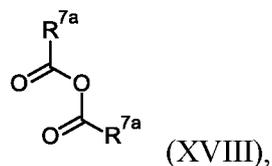
Подходящими основаниями для реакций алкилирования являются обычные неорганические или органические основания. К ним предпочтительно относятся гидроксиды щелочных металлов, гидроксид лития, гидроксид натрия или гидроксид калия, карбонаты щелочных металлов или карбонаты щелочных металлов, такие как карбонат лития, карбонат натрия, карбонат калия, карбонат кальция или карбонат цезия, при необходимости с добавлением йодида щелочного металла, например, йодида натрия или йодида калия, алкоксиды щелочных металлов, такие как метоксид натрия или метилат калия, этоксид натрия или этоксид калия, или трет-бутоксид натрия, или трет-бутоксид калия, гидриды щелочных металлов, такие как гидрид натрия или гидрид калия, амиды, такие как амид натрия, бис(триметилсилил)амид лития или бис(триметилсилил)амид калия или диизопропиламид лития, или органические амины, такие как триэтиламин, N-метилморфолин, N-метилпиперидин, N,N-диизопропилэтиламин, пиридин, 1,5-диазабицикло[4.3.0]нон-5-ен (DBN), 4-(N,N-диметиламино)пиридин (DMAP), 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU) или 1,4-диазабицикло[2.2.2]октан (DABCO®). Предпочтение отдается использованию пиридина, триэтиламина или N,N-диизопропилэтиламина.

Соединения формулы (IVe)



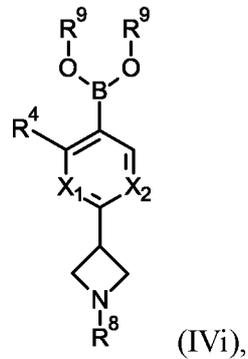
в которой  $R^4$ ,  $R^9$  и  $X_1$  и  $X_2$  имеют значения, как определено выше, известны, коммерчески доступны или могут быть получены известными способами.

Соединения формулы (XVIII)



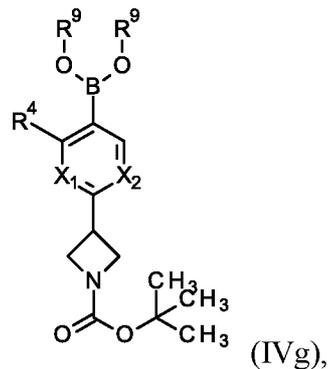
в которой  $R^{7a}$  имеет значение, как определено выше,  
известны, коммерчески доступны или могут быть получены известными  
способами.

Соединения формулы (IVi)

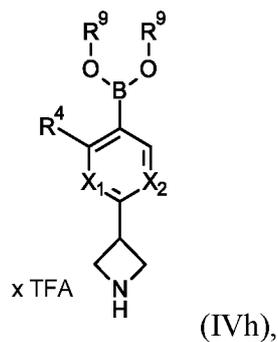


в которой  $R^4$ ,  $R^8$ ,  $R^9$  и  $X_1$  и  $X_2$  имеют значения, как определено выше, являются  
новыми и могут быть получены путем

[I] сначала вступления в реакцию соединений формулы (IVg)



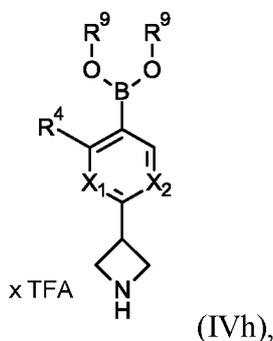
в которой  $R^4$ ,  $R^9$  и  $X_1$  и  $X_2$  имеют значения, как определено выше,  
с кислотой в подходящем растворителе,  
с получением соединений формулы (IVh)



в которой  $R^4$ ,  $R^9$  и  $X_1$  и  $X_2$  имеют значения, как определено выше,

и

[H] во-вторых, вступления в реакцию соединений формулы (IVh)



в которой  $R^4$ ,  $R^9$  и  $X_1$  и  $X_2$  имеют значения, как определено выше

с соединениями формулы ((XVIII)

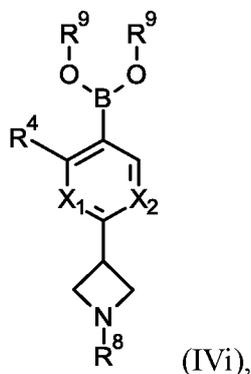


в которой X представляет собой I, OTf,

и в которой  $R^8$  является таким, как определено выше,

в присутствии основания и подходящего растворителя

с получением соединений формулы (IVi)



в которой  $R^4$ ,  $R^8$ ,  $R^9$  и  $X_1$  и  $X_2$  имеют значения, как определено выше.

#### Реакция [H] (алкилирование)

Реакция [H] обычно протекает в диапазоне температур от  $0^\circ\text{C}$  до  $+120^\circ\text{C}$ , предпочтительно в диапазоне температур от  $+20^\circ\text{C}$  до  $+80^\circ\text{C}$ , при необходимости в микроволновой печи. Реакция может проходить при атмосферном, повышенном или пониженном давлении (например, от 0,5 до 5 бар).

В качестве подходящих инертных растворителей для алкилирования выступают, например, галогенированные углеводороды, такие как дихлорметан, трихлорметан, тетрахлорид углерода, трихлорэтилен или хлорбензол, простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, диоксан, тетрагидрофуран, диметиловый эфир гликоля или диметиловый эфир диэтиленгликоля, углеводороды, такие как бензол, толуол, ксилол, гексан, циклогексан или фракции минерального масла, а также другие растворители, такие как ацетон, метилэтилкетон, этилацетат, ацетонитрил, N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, диметилсульфоксид, N,N'-диметилпропиленмочевина (DMPU), N-метилпирролидон (NMP) или пиридин. Также можно использовать смеси указанных растворителей. Предпочтение отдается использованию диметилформамида, диметилсульфоксида или тетрагидрофурана.

Подходящими основаниями для реакций алкилирования являются обычные неорганические или органические основания. К ним предпочтительно относятся гидроксиды щелочных металлов, гидроксид лития, гидроксид натрия или гидроксид калия, карбонаты щелочных металлов или карбонаты щелочных металлов, такие как карбонат лития, карбонат натрия, карбонат калия, карбонат кальция или карбонат цезия, при необходимости с добавлением йодида щелочного металла, например, йодида натрия или йодида калия, алкоксиды щелочных металлов, такие как метоксид натрия или метилат калия, этоксид натрия или этоксид калия, или трет-бутоксид натрия, или трет-бутоксид калия, гидриды щелочных металлов, такие как гидрид натрия или гидрид калия, амиды, такие как амид натрия, бис(триметилсилил)амид лития или бис(триметилсилил)амид калия или диизопропиламид лития, или органические амины, такие как триэтиламин, N-метилморфолин, N-метилпиперидин, N,N-диизопропилэтиламин, пиридин, 1,5-диазабицикло[4.3.0]нон-5-ен (DBN), 4-(N,N-диметиламино)пиридин (DMAP), 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU) или 1,4-диазабицикло[2.2.2]октан (DABCO®). Предпочтение отдается использованию карбоната калия, карбоната цезия или N,N-диизопропилэтиламина.

#### Реакция [I] (удаление защиты)

Реакцию [I] обычно осуществляют в инертных растворителях в присутствии подходящей кислоты, предпочтительно в диапазоне температур 0°C - 60°C при атмосферном давлении.

В качестве кислот выступают, например, органические или неорганические кислоты, такие как серная кислота, хлороводород/соляная кислота, бромистый водород/бромистоводородная кислота, фосфорная кислота, уксусная кислота, трифторуксусная кислота, толуолсульфоновая кислота, метансульфоновая кислота или трифторметансульфоновая кислота, либо их смеси, при необходимости с добавлением воды. Предпочтение отдается хлороводороду или трифторуксусной кислоте.

Подходящими растворителями для таких реакций являются, в частности, спирты, такие как метанол, этанол, *n*-пропанол или изопропанол, простые эфиры, такие как диизопропиловый эфир, метил-трет-бутиловый эфир, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан или 1,2-диметоксиэтан, полярные апротонные растворители, такие как ацетонитрил или *N,N*-диметилформамид (DMF) или их смеси; при этом предпочтение отдается использованию тетрагидрофурана.

Реакции обычно осуществляют в температурном диапазоне 0°C - +60°C.

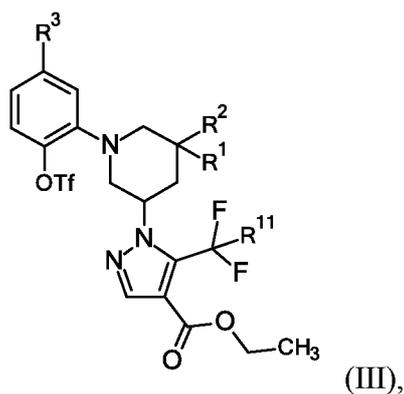
Алкилирующие агенты формулы ((XVI) являются известными, коммерчески доступными или могут быть получены известными способами.

Исходный материал формулы (IVa) является либо коммерчески доступным, известным, либо доступным с помощью известных способов.

Соединения формулы (IVg) являются известными, коммерчески доступными или которые могут быть получены из известных исходных материалов известными способами.

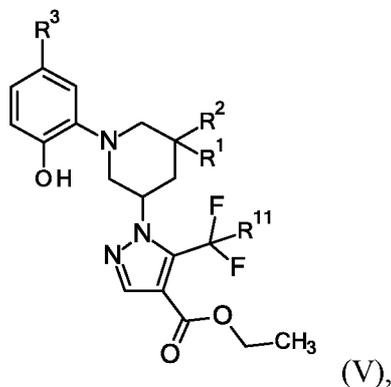
Соединения формулы (XIX) являются известными, коммерчески доступными или которые могут быть получены из известных исходных материалов известными способами.

Соединения формулы (III)



в которой  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  и  $R^{11}$  имеют значения, как определено выше, являются новыми и могут быть получены

[J] путем вступления в реакцию соединений формулы (V)



в которой  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  и  $R^{11}$  являются такими, как определено выше, с ангидридом трифликовой кислоты в присутствии основания и инертного растворителя.

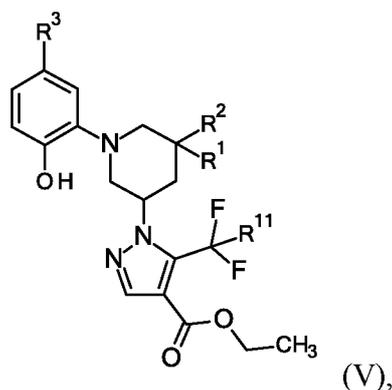
#### Реакция [J] (трифлатизация)

Реакцию [J] обычно осуществляют в инертных растворителях, предпочтительно в диапазоне температур от комнатной до температуры кипения растворителей при атмосферном давлении.

В качестве оснований выступают, например, органические основания, такие как щелочные амины или пиридины, или неорганические основания, такие как гидроксид натрия, гидроксид лития или гидроксид калия, или карбонаты щелочных металлов, такие как карбонат цезия, карбонат натрия или карбонат калия, либо алкоксиды, такие как трет-бутоксид калия или трет-бутоксид натрия или пиридины, такие как пиридин или 2,6-лутидин, или амины щелочных металлов, такие как триэтиламин или N,N-диизопропилэтиламин, при этом предпочтение отдается триэтилмину.

В качестве инертных растворителей выступают, например, простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, метил-трет-бутиловый эфир, 1,2-диметоксиэтан, диоксан или тетрагидрофуран, или другие растворители, такие как дихлорметан, диметилформамид, диметилацетамид, ацетонитрил или пиридин, либо смеси растворителей, при этом предпочтение отдается дихлорметану.

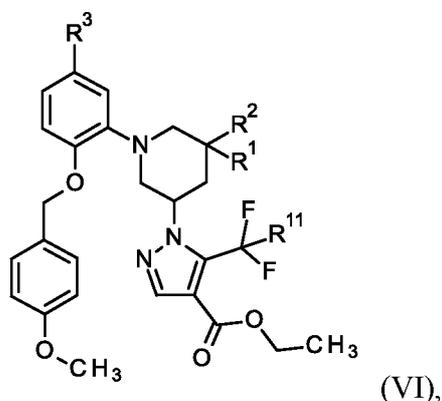
Соединения формулы (V) являются новыми



в которой  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  и  $R^{11}$  имеют значения, как определено выше.

Соединения формулы (V) могут быть получены

[К] путем вступления в реакцию соединений формулы (VI)



в которой  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  и  $R^{11}$  являются такими, как определено выше,

с кислотой, при необходимости, в инертном растворителе.

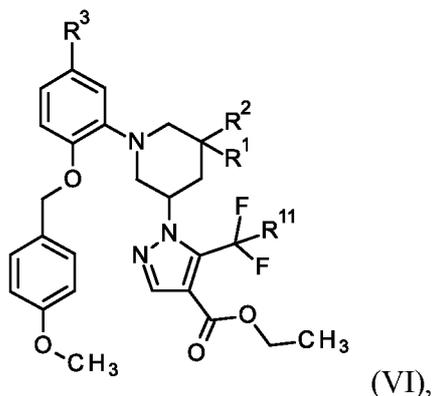
#### Реакция [К] (кислотное удаление защиты)

Реакцию [К] обычно осуществляют в инертных растворителях или без растворителя, предпочтительно в диапазоне температур от  $0^\circ\text{C}$  до температуры кипения растворителей при атмосферном давлении.

В качестве инертных растворителей выступают, например, галогенированные углеводороды, такие как дихлорметан, трихлорметан, тетрахлорид углерода или 1,2-дихлорэтан, спирты, такие как метанол или этанол, эфиры, такие как диэтиловый эфир, метил-трет-бутиловый эфир, 1,2-диметоксиэтан, диоксан или тетрагидрофуран или другие растворители, такие как диметилформаид, диметоксиэтан, N-метилпирролидон, диметилацетамид, ацетонитрил, ацетон или пиридин, или смеси растворителей, при этом предпочтение отдается дихлорметану или диоксану.

В качестве соответствующих кислот для кислотного удаления защиты обычно выступают серная кислота, хлороводород/соляная кислота, бромистый водород/бромистоводородная кислота, фосфорная кислота, уксусная кислота, трифторуксусная кислота, толуолсульфоновая кислота, метансульфоновая кислота или трифторметансульфоновая кислота, либо их смеси, при необходимости с добавлением воды. Предпочтение отдается хлороводороду или трифторуксусной кислоте.

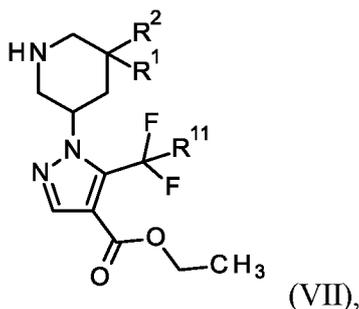
Соединения формулы (VI)



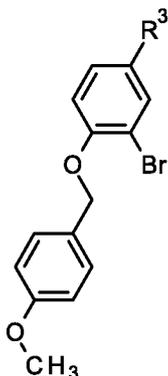
в которой  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  и  $R^{11}$  являются такими, как определено выше, являются новыми.

Соединения формулы (VI) могут быть получены

[L] путем вступления в реакцию соединений формулы (VII)



в которой  $R^1$ ,  $R^2$  и  $R^{11}$  являются такими, как определено выше,  
с соединениями формулы (VIII)



(VIII),

в которой  $R^3$  является таким, как определено выше,

в присутствии источника палладия, подходящего лиганда и основания.

#### Реакция [L] (реакция сочетания Бухвальда-Хартвига)

Реакцию [L] обычно проводят в присутствии источника палладия, подходящего лиганда и основания в инертных растворителях, предпочтительно в диапазоне температур от комнатной до температуры кипения растворителей при атмосферном давлении.

В качестве источника палладия и подходящего лиганда выступает, например, палладиевая чернь, палладий(II)-ацетат, трис(добензилиденацетон)палладий(0), тетраakis-(трифенилфосфин)-палладий(0), бис-(трифенилфосфин)-палладий(II) хлорид, бис-(ацетонитрил)-палладий(II) хлорид, [1,1'-бис(дифенилфосфино)-ферроцен]дихлорпалладий (II) и соответствующий дихлорметан-комплекс, при необходимости в сочетании с дополнительными фосфановыми лигандами, такими как например, 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил (BINAP), (2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II) метансульфонат (XPhos-Pd-G3, номер CAS: 1445085-55-1), (2-бифенил)ди-*tert*-бутилфосфин, дициклогексил[2',4',6'-трис(1-метилэтил)-бифенил-2-ил]фосфан (XPhos, номер CAS: номер CAS: 564483-18-7), бис(2-фенилфосфинофенил)эфир (DPEphos) или 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксанзацем (Xantphos: номер CAS: 161265-03-8) [ср. например, Дж. Хассан и др., *Chem. Ред.* 2002, 102, 1359-1469], 2-(дициклогексилфосфин)-3,6-диметокси-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил (BrettPhos, номер CAS: 1070663-78). -3), 2-

дициклогексилфосфино-2',6'-диметоксибифенил (SPhos, номер CAS: 657408-07-6), 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропоксибифенил (RuPhos, номер CAS: 787618-22-8), 2-(ди-трет-бутилфосфино)-3-метокси-6-метил-2',4',6'-три-и-пропил-1,1'-бифенил (RockPhos) и 2-ди-трет-бутилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил (трет-БутилXPhos). Также можно использовать соответствующие предкатализаторы, такие как хлор-[2-(дициклогексилфосфин)-3,6-диметокси-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил][2-(2-аминоэтил)-фенил]палладий(II) (прекатализаторы BrettPhos) [ср. например, С.Л. Бухвальд и др., *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 916] при необходимости может использоваться в сочетании с дополнительными фосфиновыми лигандами, такими как 2-(дициклогексилфосфин)-3,6-диметокси-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил (BrettPhos).

Предпочтение отдается 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтилу (BINAP), трис(дибензилиденацетон)палладию(0) или в сочетании с 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксанзатем (Xantphos) или дициклогексил[2',4',6'-трис(1-метилэтил)бифенил-2-ил]фосфаном (XPhos).

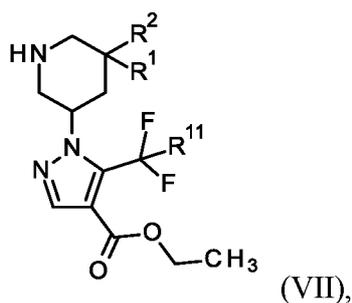
В качестве оснований выступают, например, подходящие неорганические или органические основания, такие как, например, карбонаты щелочных или земельно-щелочных металлов, такие как карбонаты лития, натрия, калия, кальция или цезия, или бикарбонат натрия или бикарбонат калия, водородокарбонаты щелочных металлов, такие как гидрокарбонат или гидрокарбонат калия, гидроксиды щелочных металлов или щелочноземельных металлов, такие как гидроксид натрия, бария или калия; фосфаты щелочных металлов или щелочноземельных металлов, такие как фосфат калия; алкоголяты щелочных металлов, такие как трет-бутилат натрия или калия и метанолат натрия, феноляты щелочных металлов, такие как фенолят натрия, ацетат калия, амиды, такие как амид натрия, лития, натрия или калия, бис(триметилсилил)амид или диизопропиламид лития, или органические амины, такие как 1,5-диазабицикло[4.3.0]нон-5-ен (DBN), 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU). Предпочтение отдается карбонату цезия, карбонату натрия, карбонату калия или гидрокарбонату.

В качестве инертных растворителей выступают, например, простые эфиры, такие как диоксан, диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, 2-метил-тетрагидрофуран, ди-н-бутиловый эфир, циклопентилметиловый эфир, гликольдиметиловый эфир или диэтиленгликольдиметиловый эфир, спирты, такие как трет-бутанол или амиловые

спирты, или диметилформамид, диметилацетамид, диметилсульфоксид, N-метилпирролидон, толуол или ацетонитрил или смеси растворителей, при этом предпочтение отдается трет-бутанолу, 1,4-диоксану и толуолу.

Соединения формулы (VIII) являются известными или могут быть синтезированы из соответствующих коммерчески доступных исходных соединений с помощью известных способов.

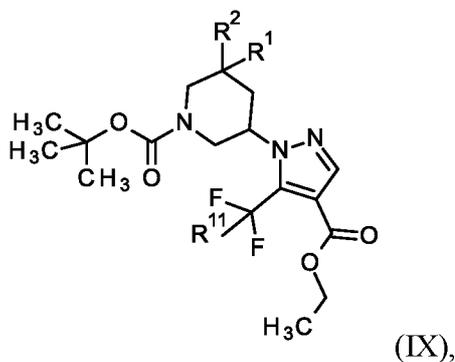
Соединения формулы (VII)



в которой  $R^1$ ,  $R^2$  и  $R^{11}$  являются такими, как определено выше, являются новыми.

Соединения формулы (VII) могут быть получены

[M] путем вступления в реакцию соединений формулы (IX)



в которой  $R^1$ ,  $R^2$  и  $R^{11}$  являются такими, как определено выше, с кислотой в инертном растворителе.

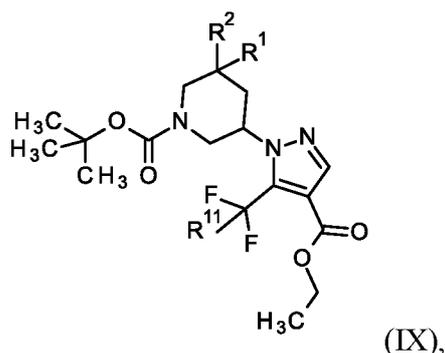
#### Реакция [M] (дебоцилирование)

Реакцию [M] обычно осуществляют в инертных растворителях в присутствии подходящей кислоты, предпочтительно в диапазоне температур  $0^\circ\text{C}$  -  $60^\circ\text{C}$  при атмосферном давлении.

В качестве кислот используются, например, органические и неорганические кислоты, такие как серная кислота, хлороводород/соляная кислота, бромистоводородная/гидробромистая кислота, фосфорная кислота, уксусная кислота, трифторуксусная кислота, толуолсульфоновая кислота, метансульфоновая кислота или трифторметансульфоновая кислота, или их смеси, при необходимости добавлением воды. Предпочтение отдается хлороводороду или трифторуксусной кислоте.

В качестве инертных растворителей выступают спирты, такие как метанол, этанол или изопропанол, простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, метил-трет-бутиловый эфир, тетрагидрофуран или 1,4-диоксан, дихлорметан, полярные апротонные растворители, такие как ацетонитрил или *N,N*-диметилформамид (DMF) или смеси указанных растворителей, при этом предпочтение отдается использованию 1,4-диоксана.

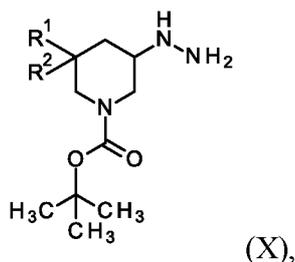
Соединения формулы (IX)



в которой  $R^1$ ,  $R^2$  и  $R^{11}$  являются такими, как определено выше, являются новыми.

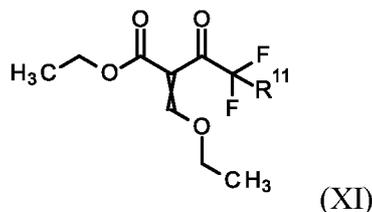
Соединения формулы (IX) могут быть получены

[N] путем вступления в реакцию соединений формулы (X)



в которой  $R^1$  и  $R^2$  являются такими, как определено выше,

с соединениями формулы (XI)



в растворителе.

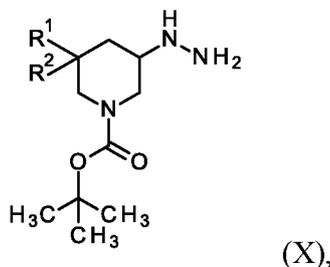
Реакция [N] (получение пиразола)

Реакцию [L] обычно осуществляют в растворителе при температуре от комнатной температуры до температуры рефлюкса.

В качестве подходящих растворителей выступают спирты, такие как метанол, этанол или изопропанол, простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, метил-трет-бутиловый эфир, тетрагидрофуран или 1,4-диоксан, дихлорметан, полярные апротонные растворители, такие как ацетонитрил или *N,N*-диметилформамид (DMF) или смеси указанных растворителей, при этом предпочтение отдается использованию этанола.

Соединение формулы (XI) являются известными или могут быть синтезированы из соответствующих исходных соединений с помощью известных способов.

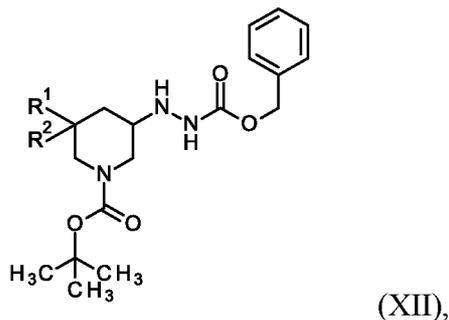
Соединения формулы (X)



в которой R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> являются такими, как определено выше, являются новыми.

Соединения формулы (X) могут быть получены

[O] путем вступления в реакцию соединений формулы (XII)



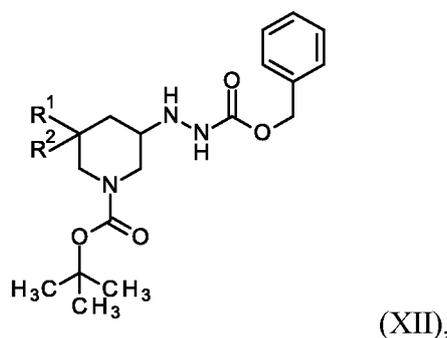
в которой  $R^1$  и  $R^2$  являются такими, как определено выше,  
с палладиевой чернью в присутствии водорода в подходящем растворителе.

Реакция [O] (удаление защиты Z)

Реакцию [O] обычно осуществляют в присутствии палладиевой черни в подходящем растворителе при температуре от комнатной до температуры рефлюкса, предпочтительно при давлении в 1 бар.

В качестве подходящих растворителей выступают спирты, такие как метанол, этанол или изопропанол, простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, метил-трет-бутиловый эфир, тетрагидрофуран или 1,4-диоксан, дихлорметан, полярные растворители, такие как ацетонитрил, *N,N*-диметилформамид (DMF), нмр, уксусная кислота или вода, или смеси указанных растворителей, при этом предпочтение отдается этанолу/уксусной кислоте.

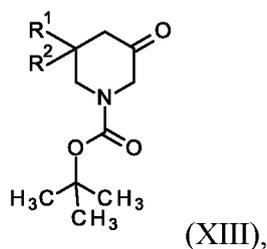
Соединения формулы (XII)



в которой  $R^1$  и  $R^2$  являются такими, как определено выше, являются новыми.

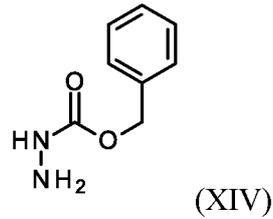
Соединения формулы (XII) могут быть получены

[P] путем вступления в реакцию соединений формулы (XIII)



в которой  $R^1$  и  $R^2$  являются такими, как определено выше,

с соединением формулы (XIV)



в присутствии восстановителя и подходящего растворителя.

Соединение формулы (XIV) является известным и коммерчески доступным или может быть синтезировано из соответствующих исходных соединений с помощью известных способов.

Соединение формулы (XIII) является известным и коммерчески доступным или может быть синтезировано из соответствующих исходных соединений с помощью известных способов.

Способ получения исходных соединений и соединений формулы (I) можно проиллюстрировать приведенными ниже Схемами синтеза 1 - 4.

### Схема 1

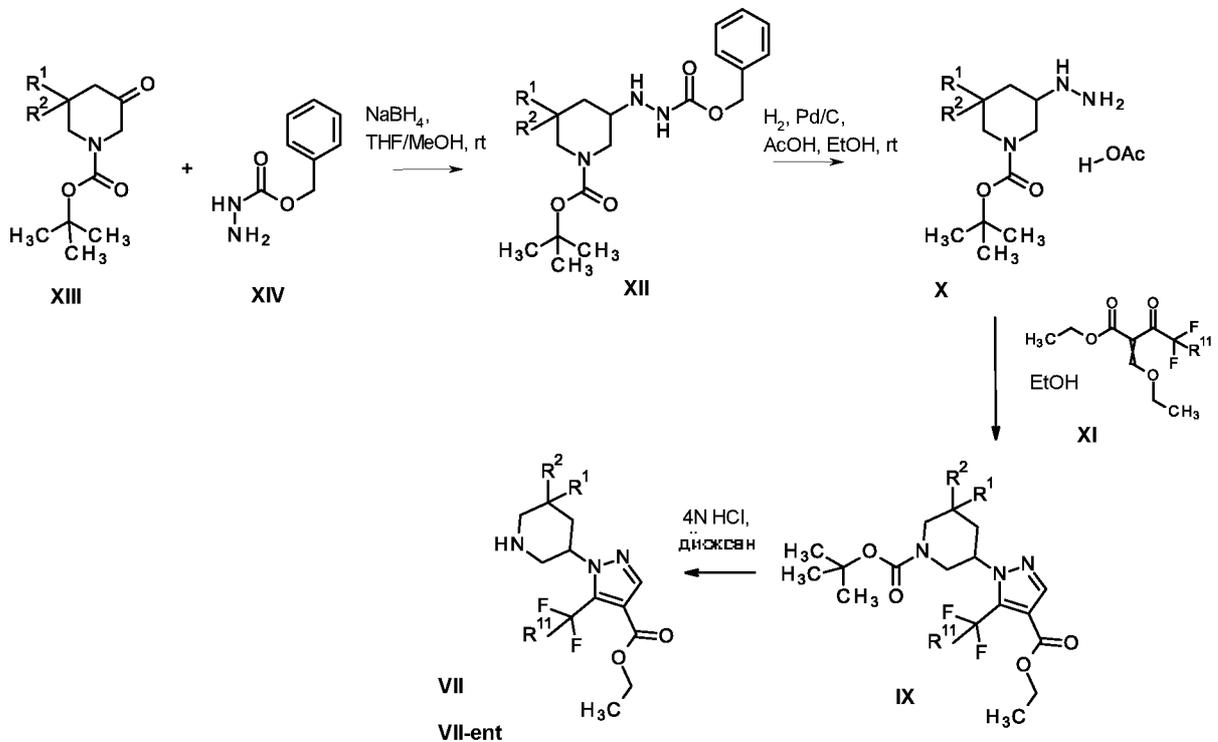


Схема 2

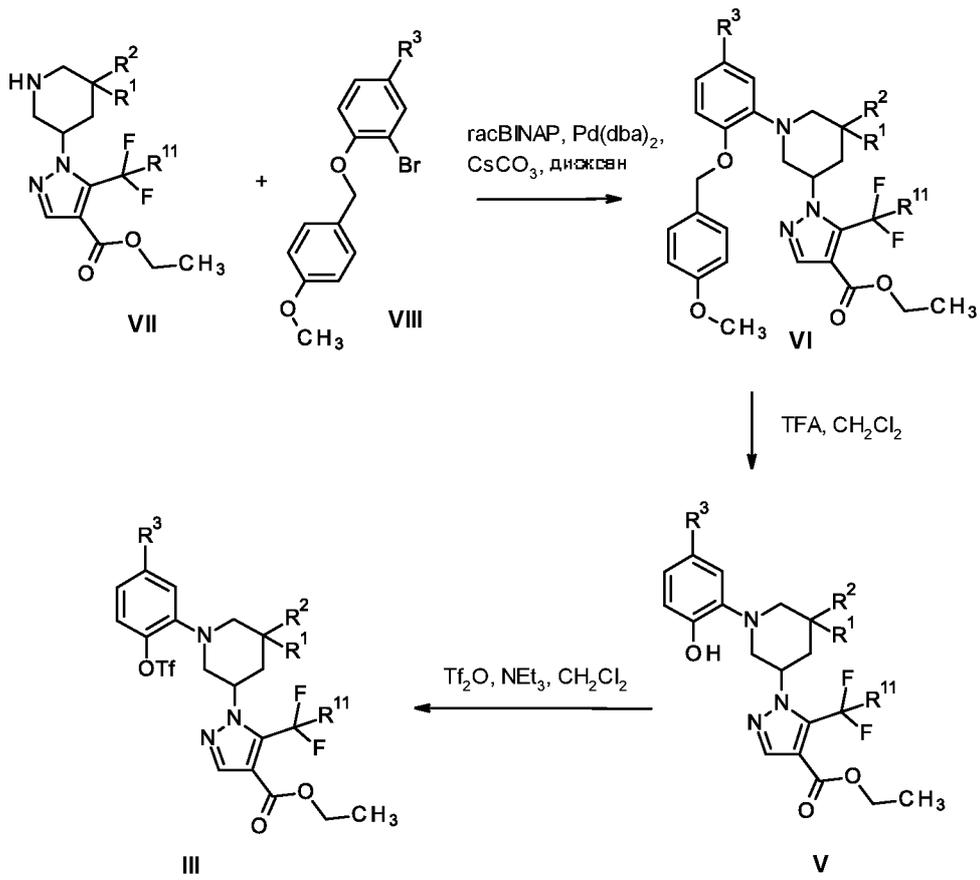
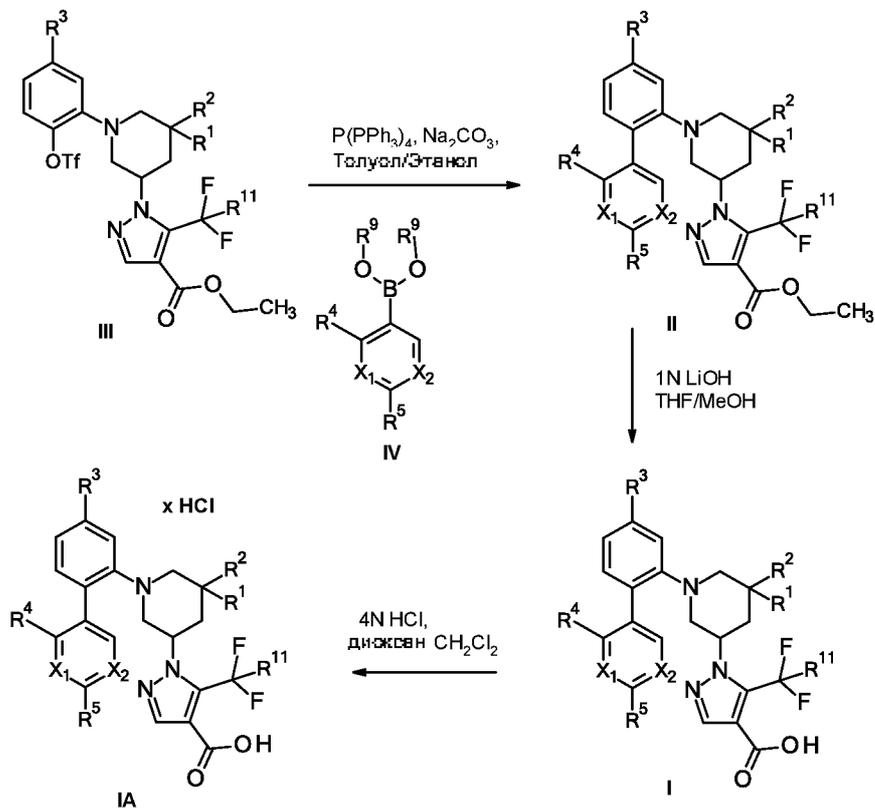
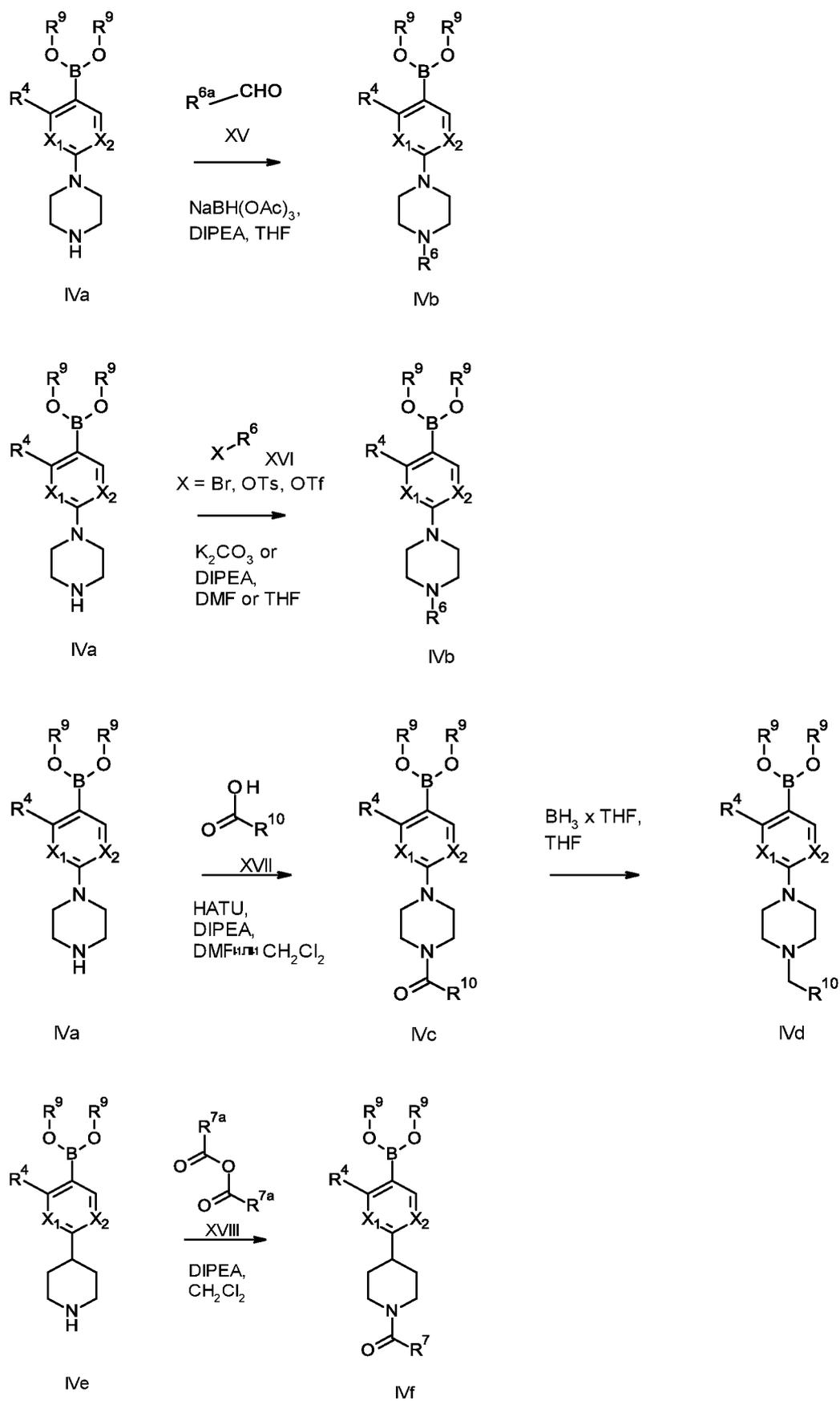
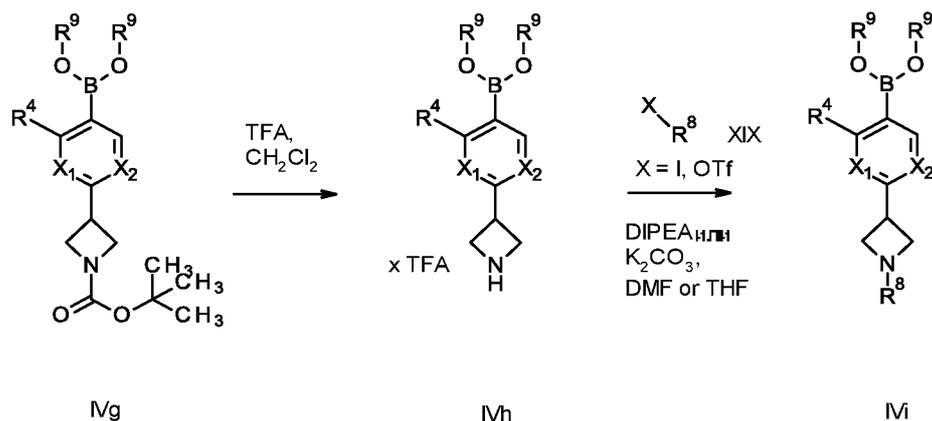


Схема 3



## Схема 4





Соединения по настоящему изобретению обладают ценными фармакологическими свойствами и могут быть использованы для профилактики и лечения заболеваний у людей и животных.

Соединения по изобретению являются мощными активаторами растворимой гуанилатциклазы. Они приводят к вазорелаксации, торможению агрегации тромбоцитов, снижению артериального давления и увеличению коронарного кровотока. Указанные эффекты опосредованы прямой гем-независимой активацией растворимой гуанилатциклазы и увеличением внутриклеточного цГМФ.

Кроме того, соединения по изобретению обладают полезными фармакокинетическими свойствами, в частности, в плане их биодоступности и/или продолжительности действия после внутривенного или перорального введения.

Соединения по изобретению обладают непредвиденным полезным спектром фармакологической активности и хорошим фармакокинетическим поведением, в частности, достаточной продолжительностью воздействия такого соединения в крови при превышении минимальной эффективной концентрации в течение заданного интервала дозирования после перорального введения. Указанный профиль позволяет обеспечить улучшенное соотношение максимальной и минимальной концентрации (соотношение максимальной и минимальной концентрации) в пределах данного интервала дозирования, и это обеспечивает преимущество в том плане, что для достижения эффекта соединение можно вводить реже и в значительно меньшей дозировке. Указанные соединения представляют собой соединения, которые активируют растворимую гуанилатциклазу.

Диабетическая ретинопатия (ДР) является наиболее частой причиной новых случаев слепоты среди взрослых в возрасте 20 – 74 лет в развитых странах.

Действительно, общая глобальная распространенность слепоты и нарушений зрения заметно снизилась в период с 1990 по 2015 год по всем основным факторам, которые ее вызывают, за исключением диабетической ретинопатии, по которой отмечен рост.

В целом развитие ДР начинается с легких непролиферативных нарушений, характеризующихся увеличением количества микроаневризм, которые могут то увеличиваться, то уменьшаться. С увеличением степени поражения наблюдается увеличение проницаемости сосудов и окклюзии, а также прогрессирование от непролиферативной диабетической ретинопатии (легкая, умеренная и тяжелая НПДР) к пролиферативной диабетической ретинопатии (ПДР) (Соломон и др., 2017). Поражение нервно-сосудистой единицы сетчатки играет важную роль в патогенезе заболевания. Нервно-сосудистая единица сетчатки включает в себя сосудистые клетки (эндотелиальные клетки и перициты), а также несосудистые клетки, включая нейроны, макроглию и микроглию. Тесная связь между этими популяциями клеток позволяет учитывать важную информацию о кровотоке и метаболической активности для поддержания нормального функционирования сетчатки. Несмотря на то, что взаимодействие между указанными популяциями клеток в диабетической сетчатке до конца не изучено, есть убедительные доказательства того, что возникают явные изменения в состоянии и функционировании данных типов клеток, которые влияют на формирование ДР. Дегенерация капилляров (бесклеточных капилляров), состоящих из апоптотических эндотелиальных клеток сосудов и перицитов, а также утолщение базальной мембраны приводит к повреждению нейро-сосудистых единиц, а это является признаком НПДР (Метеа и др. 2007; Гарднер и Давила, 2017).

В настоящее время варианты медикаментозного лечения ДР включают в себя контроль уровня сахара в крови и/или лечение антителами к фактору роста эндотелия сосудов (антитела против VEGF). Оба варианта имеют ряд ограничений, которые описаны ниже.

По результатам двух авторитетных клинических исследований – «Исследования по контролю диабета и его осложнений» (DCCT) и «Изучения влияния гликемического контроля на развитие осложнений у пациентов с диабетом в Великобритании» (UKPDS) – были выявлены положительные эффекты интенсивного контроля гликемии у пациентов с сахарным диабетом (СД) 1-го и 2-го типа соответственно, а также отмечено снижение заболеваемости и прогрессирования ДР. Тем не менее, недостатком жесткого гликемического

контроля было раннее первоначальное ухудшение ситуации с ДР, которое было отмечено в отчете DCST, при этом случаи гипогликемии также были распространены (Чациралли, 2018).

В последнее время было реализовано несколько клинических программ с ограниченным размером выборки по антителам против VEGF, а также отмечено снижение распространения заболевания (Гросс и др., 2018). Тем не менее, лечение антителами против VEGF имеет определенные ограничения. За раз можно лечить только один глаз. При этом оба глаза могут одновременно нуждаться в лечении. Терапия доставляется в глаз путем внутриглазной инъекции с риском глазного кровоизлияния, повреждения сетчатки и инфекции. Другие побочные эффекты включают в себя резь в глазах, катаракту, отслойку стекловидного тела, плавающие помутнения стекловидного тела и глазную гипертензию. Кроме того, необходимы регулярные повторные инъекции. Таким образом, в целях профилактики в рамках НПДР (предотвращение перехода заболевания от НПДР к ПДР или диабетическому отеку зоны желтого пятна т.е. на стадии, когда возникает риск потери зрения), оценка соотношения «польза-риск» является, по крайней мере, пограничной.

Несмотря на то, что авторы значительного количества публикаций выступают за использование антител против VEGF в качестве варианта лечения пролиферативной стадии заболевания ПДР (Чжао и др., 2018, Шивапрасад и др., 2017, Гросс и др. 2018), изученность НПДР на ранней стадии является ограниченной (Гросс и др., 2018). Отсутствует неинвазивное лечение, которое могло бы остановить развитие заболевания от НПДР к ПДР и восстановить потерю зрения (Чжао и др., 2018, Болинджер и др., 2016)

Таким образом, существует значительная необходимость в пероральном лечении, которое позволяет одновременно лечить оба глаза без рисков, связанных с повторной внутриглазной инъекцией обоих глаз для предотвращения развития НПДР до более поздних стадий. В первую очередь существует потребность в таком лечении, которое может остановить развитие заболевания и потерю зрения.

Растворимая гуанилатциклаза (pГЦ) играет ключевую роль в ряде физиологических процессов, таких как вазодилатация, агрегация тромбоцитов, пролиферация гладкомышечных клеток и передача сигналов нейронам. Фермент превращает ГТФ во вторичный мессенджер цГМФ. Диабет характеризуется повышенным уровнем активных форм кислорода (АФК), которые разрушают

биологическую активность оксида азота (NO) и ограничивают образование цГМФ. Крысы с диабетом демонстрируют окислительный стресс и нарушение регуляции передачи сигналов NO/рГЦ в сетчатке (Шефер и др., 2003). Мыши с диабетом с нарушенной передачей сигналов NO/рГЦ демонстрируют более тяжелую форму ДР по сравнению с мышами дикого типа с диабетом (Ли и др., 2010).

С открытием препарата ВАУ 58-2667 (Цинацигуат) было установлено новое химическое вещество, которое способно активировать апо-рГЦ, которая не содержит гем. Данный класс определяется как NO-независимый и гем-независимый активатор рГЦ. Общим свойством указанных веществ является то, что в сочетании с NO они оказывают лишь аддитивное действие на активацию ферментов, причем активация окисленного фермента или фермента, который не содержит гем, заметно выше, чем гемсодержащего фермента (Евгенов О.В. и др., 2006; Сташ Дж.П. и др., 2002, Сташ Дж.П. и др., 2006). Спектроскопические исследования показывают, что цинацигуат вытесняет окисленную гемовую группу в субъединице бета1, которая в результате ослабления связи между железом и гистидином слабо прикреплена к рГЦ. Также было продемонстрировано, что характерный для рГЦ гем-связывающий мотив Tug-x-Ser-x-Arg абсолютно необходим как для взаимодействия отрицательно заряженных пропионовых кислот гемовой группы, так и для того, чтобы препарат Цинацигуат подействовал. Таким образом, предполагается, что сайт связывания Цинацигуата на рГЦ идентичен сайту связывания гемовой группы в субъединице бета1. (Сташ Дж.П. и др., 2006). Совсем недавно были обнаружены другие классы активаторов рГЦ, которые отличаются не только по фармакокинетике, но и по распределению в органах, что может повлиять на их лечебный потенциал.

WO 2012/139888 и WO 2012/076466 раскрывают активаторы рГЦ, их синтез, а также применение при лечении сердечно-сосудистых и почечных заболеваний. В большом списке различных возможных показаний указана и ДР. В документах не указано применение при лечении диабетического макулярного отека (ДМО), нейродегенерации ганглиозных клеток сетчатки/фоторецепторов или катаракты.

WO 2012/058132 раскрывает замещенные пиразолпиридинкарбоновые кислоты в качестве активаторов рГЦ. В отличие от соединений по настоящему изобретению указанные соединения имеют гетероароматический пиридиновый фрагмент, связывающий пиразолкарбоновую кислоту с остальной частью молекулярной структуры. Кроме того, азот пиридина имеет положение, которое

отличается от положения азота пиперидина соединений по настоящему изобретению. Тем не менее, отсутствует информация о том, что данные соединения подходят для применения при лечении и/или профилактике офтальмологических заболеваний, включая непролиферативную диабетическую ретинопатию (НПДР), диабетический макулярный отек (ДМО), нейродегенерацию ганглиозных клеток сетчатки/фоторецепторов и катаракту.

Таким образом, целью настоящего изобретения является получение новых соединений-активаторов рГЦ для лечения и/или профилактики заболеваний, в том числе офтальмологических заболеваний, включая непролиферативную диабетическую ретинопатию (НПДР), диабетический макулярный отек (ДМО), нейродегенерацию ганглиозных структур клеток сетчатки/фоторецепторов и катаракты, у людей и животных; данные соединения которых имеют широкий терапевтический диапазон и, кроме того, хорошее фармакокинетическое поведение, а также обладают полезными физико-химическими свойствами (например, растворимостью).

Неожиданно было обнаружено, что некоторые замещенные пирозолопиперидинкарбоновые кислоты, а также их соответствующие соли представляют собой высокоэффективные активаторы рГЦ с хорошим фармакокинетическим поведением, а также полезными физико-химическими свойствами (например, растворимостью).

Как указывалось выше, ПДР и НПДР – это разные заболевания. Тот факт, что ранние стадии ДР, такие как НПДР, могут подлежать лечению, не учитывался, поскольку они в большинстве своем протекают бессимптомно. Таким образом, специалист в данной области, пытающийся найти лечение ДР, рассмотрел бы возможность лечения поздних стадий, таких как ПДР. Неожиданным образом соединения по изобретению останавливают прогрессирование заболевания, что подтверждается исследованиями *in vivo* ED001-2020 («модельные исследования стрептозоцина»).

Как указывалось ранее, нервно-сосудистая единица сетчатки включает в себя сосудистые клетки (эндотелиальные клетки и перициты), а также несосудистые клетки, включая нейроны, макроглию и микроглию. Сетчатка всех позвоночных состоит из трех слоев тел нервных клеток и двух слоев синапсов. Наружный слой ядра включает в себя тела палочек и колбочек, внутренний слой ядра содержит тела

биполярных, горизонтальных и амакриновых клеток, а слой ганглиозных клеток содержит тела ганглиозных клеток и смещенных амакриновых клеток. Эти слои нервных клеток разделяют два нейропиля, в которых происходят синаптические контакты. Первой областью нейропиля является наружный плексиформный слой (НПС), где возникают связи между палочкой и колбочками, а также вертикально идущими биполярными клетками и горизонтально ориентированными горизонтальными клетками. Второй нейропиль сетчатки – это внутренний плексиформный слой (ВПС), который функционирует как ретрансляционная станция для нервных клеток, передающих вертикальную информацию и расположенных вертикально, биполярных клеток, для соединения с ганглиозными клетками. Именно на пике процесса нейронной обработки в ВПС информация, касающаяся зрительного изображения, передается через ганглиозные клетки по зрительному нерву в мозг. Уменьшение толщины ВПС рассматривается как показатель нейродегенерации сетчатки (Колб и др., 1995).

В каждой сетчатке имеется 1,2 миллиона ганглионарных клеток сетчатки (ГКС). Аксоны таких клеток немиелинизированы. Аксоны приобретают миелин за пределами глаза и образуют зрительный нерв. (Прасад С., 2011)

Оптические невропатии – это дегенеративные заболевания сетчатки, возникающие в результате дегенерации ганглиозных клеток (Дана Блумберг, 2015). Оптических невропатии могут быть наследственными (Ньюман, 2004), а также приобретенными (О'Нил, 2010). Глаукоматозная оптическая невропатия – это особая форма оптической невропатии с повышенным внутриглазным давлением как основным фактором риска. Она характеризуется прогрессирующей потерей ганглиозных клеток сетчатки (ГКС) и их аксонов и приводит к измеримым структурным и функциональным повреждениям зрительного нерва, нарушениям зрения и слепоте (Марианна Л. Шахсуварян, 2013). Неартеритическая передняя ишемическая оптическая невропатия (NAION) – наиболее распространенная форма ишемической оптической невропатии и вторая по распространенности оптическая невропатия (Берри С., 2017).

Окислительный стресс представляет собой нарушение баланса между выработкой и выведением активных форм кислорода (АФК), который связан рядом форм гибели нервных клеток в центральной нервной системе (ЦНС) и в глазу (Койл Дж.Т., 1993). Конечный общий путь гибели в результате воздействия окислительного

стресса предложен в рамках гибели ГКС. Терапия, предотвращающая окислительный стресс в ГКС, может быть нейропротекторной независимо от первоначальной причины окислительного стресса и основной причины оптической нейропатии (Памела Майер, 2005). Как указывалось ранее, повышенный уровень активных форм кислорода (АФК) приводит к снижению биологической активности оксида азота (NO) и ограничивает образование цГМФ из-за нарушения регулирования передачи сигналов NO/pГЦ в сетчатке (Шефер и др., 2003).

В перспективе прослеживается появление нейропротекторных и регенеративных средств, которые помогут бороться с оптическими невропатиями. Методы и подходы направлены на омоложение ГКС и восстановление структур зрительного нерва, за счет чего происходит улучшение функции зрительной системы у пациентов с глаукомой. Доказано, что глазная гипертензия является важным фактором риска возникновения и развития глаукоматозной оптической нейропатии. Однако, анализ истории болезни выборки в размере 592 пациента с глаукомой, получавших препараты, снижающие внутриглазное давление, показал, что во время последнего визита 42,2% из них были слепы на один глаз и 16,4% были слепы на оба глаза. Эти данные подтверждают гипотезу о том, что патогенез повреждения нейронов при глаукоме обусловлен факторами риска, отличными от ВГД. В случае с более чем 100 кандидатами на нейропротекторные препараты не была зафиксирована эффективность, приемлемая безопасность или польза для пациентов. Фактически, большинство из них, несмотря на успешные доклинические данные, не смогли пройти большую часть клинических испытаний фазы 2 и практически все клинические испытания фазы 3. Например, мемантин, неконкурентный подтип антагониста глутаматных рецепторов N-метил-D-аспартата (NMDA) (Нуччи и др., 2018). Аналогичным образом, несколько нейропротекторных агентов при ишемическом инсульте и различных типах оптических невропатий были тщательно исследованы в экспериментальных исследованиях на животных, а также были заявлены их преимущества. Тем не менее, перенос терапевтических стратегий нейропротекции от экспериментальных исследований на людей был неизменно чреват неудачей (Хайрен и др., 2019). Таким образом, существует высокая необходимость в пероральном лечении, которое может устранить неэффективность нейропротекторных стратегий.

Неожиданно мы обнаружили, что соединения по настоящему изобретению защищают несосудистый нейрональный элемент нейрососудистой единицы, как показано в исследовании Б-9 «Оценка изменений в структуре сетчатки крысы после индуцированной стрептозотоцином модели ДР у крысы (модельные исследования стрептозоцина для крыс)» и исследованиях Б-7 и Б-8 «Оценка изменений структуры сетчатки крыс после реперфузии ишемии сетчатки (И/Р)». В обоих экспериментах был защищен внутренний плексиформный слой (ВПС), выполняющий функции ретрансляционной станции для нервных клеток, передающих информацию и расположенных вертикально, биполярных клеток, для соединения с ганглиозными клетками. Благодаря этому неожиданному открытию становится возможным, что соединения по настоящему изобретению защищают от оптических невропатий и могут предотвращать развитие нейродегенеративных заболеваний сетчатки, таких как глаукомная оптическая нейропатия, ишемическая оптическая нейропатия, травматическая оптическая нейропатия, не связанная с артериитом передняя ишемическая оптическая нейропатия, оптическая нейропатия, наследственная оптическая нейропатия Лебера, метанол-индуцированная оптическая нейропатия и возрастная макулярная дегенерация.

Согласно отчетам специалистов, два модулятора рГЦ (активатор рГЦ мгV354 и стимулятор рГЦ IW-6463) были протестированы при лечении глаукомы и расстройств ЦНС. Оба соединения отличаются от настоящего изобретения тем, что мгV354 применялся местно, в то время как IW-6463 выступал в качестве стимулятора рГЦ.

MGV354 представляет собой активатор рГЦ местного применения (Эхара, 2018), который, по сообщениям специалистов, увеличивает отток водянистой жидкости через трабекулярную сетку и венозную пазуху склеры за счет увеличения выработки циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) в таких тканях в доклинических моделях (Ганеш Прасанна, 2018). Тем не менее, данный эффект невозможно было перенести на человеческий глаз (Ребекка Стейси, 2018). IW-6463 представляет собой пероральный стимулятор рГЦ, проникающий в ЦНС, который был протестирован на предмет лечения заболеваний центральной нервной системы (Байз Е.С., 2018).

Катаракта представляет собой помутнение прозрачной хрусталика внутри глаза, которое уменьшает количество поступающего света и приводит к ухудшению

зрения. Натуральный хрусталик представляет собой кристаллическое вещество и точную структуру из воды и белка, обеспечивающую свободное прохождение света. Катаракту часто описывают как взгляд сквозь водопад или воцеленную бумагу. Старческая катаракта в результате старения распространена больше, чем другие типы катаракты. Помимо старения, значимыми факторами риска развития катаракты являются: недостаточность питания, метаболические и наследственные дефекты, ультрафиолетовое излучение и курение относятся к существенным факторам риска развития катаракты. Очевидно, что непосредственные экспериментальные исследования *in vivo* и *in vitro* позволяют предположить, что диабет является причиной катаракты. Неконтролируемый сахарный диабет приводит к гипергликемии, которая связана в тканях глаза с неферментативным гликированием белков, осмотическим стрессом и окислительным стрессом (Гупта В.Б., 2014).

Даже несмотря на то, что хирургия катаракты, наиболее распространенная хирургическая офтальмологическая процедура во всем мире, является эффективным методом лечения, выяснение патомеханизмов задержки или предотвращения развития катаракты у пациентов с диабетом остается сложной задачей (Поллрейш А. и Шмидт-Ерфурт У., 2010). В экспериментальных исследованиях *in vitro* и *in vivo* было доказано, что ингибиторы альдозоредуктазы и антиоксиданты полезны для профилактики или лечения данного угрожающего зрению состояния. (Робинсон и др., 1996, Чжао и др., 2000). Несмотря на то, что доклинические доказательства эффекта присутствовали в животных моделях, данный эффект не удалось трансформировать в клинические наблюдения на людях (Майер С.Х. и Секундо В., 2005). И диабет, и катаракта создают огромную нагрузку на здравоохранение и экономику, особенно в развивающихся странах, где объемы лечения диабета недостаточны, а хирургия катаракты часто недоступна (Табин и др., 2008). Таким образом, существует высокая необходимость в пероральном лечении, которое позволит замедлить или предотвратить развитие катаракты, когда хирургическое вмешательство невозможно или связано с высоким риском осложнений у пациентов с диабетом.

Соответственно, предметом настоящего изобретения является предоставление подходящих соединений, комбинаций соединений и фармацевтических композиций для применения при лечении и/или профилактике заболеваний глаз, особенно при пероральном лечении и/или профилактике заболеваний глаз.

Еще одним предметом настоящего изобретения является предоставление подходящих соединений, комбинаций соединений и фармацевтических композиций для применения при лечении и/или профилактике заболеваний глаз, вызванных повреждением нейроваскулярной единицы.

Еще одним предметом настоящего изобретения является предоставление подходящих соединений, комбинаций соединений и фармацевтических композиций для применения при лечении и/или профилактике заболеваний глаз, вызванных повреждением нейроваскулярной единицы, или нейродегенерацией ганглиозных клеток сетчатки/фоторецепторов.

Еще одним предметом настоящего изобретения является предоставление подходящих соединений, комбинаций соединений и фармацевтических композиций для применения при лечении и/или профилактике заболеваний глаз, выбранных из группы, состоящей из непролиферативной диабетической ретинопатии (НПДР), диабетического макулярного отека (ДМО), окклюзии центральной вены сетчатки, окклюзии ветки вены сетчатки, окклюзии артерии сетчатки, ретинопатии недоношенных, глазного ишемического синдрома, радиационной ретинопатии, передней ишемической нейропатии зрительного нерва, ишемии, обусловленной анти-VEGF-терапией, оптических невритов и ишемических заболеваний сосудистой оболочки глаз, например, диабетической хориоидопатии.

Еще одним предпочтительным предметом настоящего изобретения является предоставление подходящих соединений, комбинаций соединений и фармацевтических композиций для применения при лечении и/или профилактике непролиферативной диабетической ретинопатии (НПДР) и диабетического макулярного отека (ДМО).

Еще одним наиболее предпочтительным предметом настоящего изобретения является предоставление подходящих соединений, комбинаций соединений и фармацевтических композиций для применения при лечении и/или профилактике непролиферативной диабетической ретинопатии (НПДР).

В значении настоящего изобретения термин «лечить» или «лечение», используемый по тексту настоящего документа, используется условно, например, в значении организации лечения или ухода за пациентом для целей борьбы, облегчения, уменьшения, снятия болевого синдрома, улучшения состояния при

заболевании или расстройстве, такого как острота зрения, например, острота зрения, связанная с НППДР, и любое связанное с ней состояние.

В значении настоящего изобретения термины «предупреждение», «профилактика» и «предотвращение» используются в контексте настоящего изобретения как синонимы и относятся к предотвращению или снижению риска заражения, возникновения или наличия заболевания, состояния, расстройства, травмы или проблемы со здоровьем, а также предотвращению развития или прогрессирования таких состояний и/или их симптомов.

Лечение или профилактика заболевания, состояния, расстройства, травмы или проблемы со здоровьем могут быть частичными или полными.

В контексте настоящего документа, термин «активатор растворимой гуанилилциклазы (pГЦ)» или «активатор pГЦ» обозначает активное соединение, которое взаимодействует с окисленной или негемовой формой pГЦ и позволяет активировать окисленную или негемовую форму pГЦ и катализировать образование цГМФ (Шмидт и др., 2009).

В контексте настоящего документа, термин «активация» обозначает увеличение измеренной выработки цГМФ, по меньшей мере, на 5% по сравнению с контрольным замером, например, контрольным замером в отсутствие лечения, предпочтительно не менее чем на 10%, более предпочтительно, по меньшей мере, на 15%, еще более предпочтительно, по меньшей мере, на 20%, еще более предпочтительно, по меньшей мере, на 25%, еще более предпочтительно, по меньшей мере, на 30% или, по меньшей мере, на 40% или, по меньшей мере, на 50%. При рассмотрении основной идеи настоящего изобретения соответствующие средства контроля очевидны специалистам в данной области. Соответствующие варианты анализа для определения указанной активации специалист может без труда найти в соответствующей литературе. В одном из вариантов осуществления изобретения эксперимент 12 «Стимуляция и активация рекомбинантной растворимой гуанилатциклазы (pГЦ)» *in vitro* используется для определения указанной активации.

Термин «заболевание глаз» обозначает состояние здоровья, которое препятствует реализации физиологической функции различных компонентов глаза.

Термин «повреждение сосудисто-нервной единицы» обозначает состояние здоровья, которое описывает повреждение сосудисто-нервной единицы. В нормальной здоровой сетчатке присутствует функциональная связь и взаимозависимость нейронов, глиальных элементов, включая клетки Мюллера, а также сосудистых клеток с соответствующими иммунными клетками, такими как микроглия. Диабетическая ретинопатия приводит к нарушению взаимодействия эндотелиальных и пристеночных клеток, повреждению базальной мембраны сосудов, глиоз клеток Мюллера и активации иммунных клеток. В совокупности такие изменения приводят к нарушению нейроваскулярной связи, что приводит к разрушению гемато-ретиального барьера и нарушению регуляции ретиального кровотока, которое описывается как повреждение нейрососудистой единицы (Ду и др., 2017).

Термин «непролиферативная диабетическая ретинопатия» или «НПДР» обозначает состояние здоровья, для которого характерны сетчаточные проявления сахарного диабета до развития неоваскуляризации. Клинически, отличительной чертой непролиферативной фазы являются микроаневризмы и интравитреальные аномалии. Различные стадии диабетической ретинопатии можно дифференцировать и количественно оценить с помощью шкалы тяжести диабетической ретинопатии (DRSS), как показано в Таблице 1 (отчет по изучению раннего лечения диабетической ретинопатии №12, 1991).

НПДР фиксируется при уровнях от 35 до 53, при этом уровень 35 определяется как «легкая НПДР», уровень 43 – как «умеренная НПДР», уровень 47 – как «умеренно тяжелая НПДР» и уровень 53 – как «тяжелая НПДР». Подробное описание каждого уровня было предоставлено в отчете по изучению раннего лечения диабетической ретинопатии №12 (отчет по изучению раннего лечения диабетической ретинопатии №12, 1991 г.).

Таблица 1

Уровень	Описание	Определение
10	ДР отсутствует	Микроаневризмы и другие характеристики отсутствуют.
14-20	ДР под вопросом	ТЭ, МЭ или ИРМА выражены; микроаневризмы отсутствуют
15	ДР под вопросом	Кровоизлияния выражены; микроаневризмы отсутствуют
20	Только микроаневризмы	Микроаневризмы выражены, другие характеристики отсутствуют.
35†	Легкая НПДР	Один или несколько из следующих симптомов: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Сосудистые петли <math>\geq D/1</math></li> <li>• МЭ, ИРМА или сегментарное расширение вен сетчатки=<math>Q</math></li> <li>• Присутствуют кровоизлияния в сетчатку</li> <li>• ТЭ <math>\geq D/1</math></li> <li>• МЭ <math>\geq D/1</math></li> </ul>
43	Умеренная НПДД	Кровоизлияния/микроаневризмы= $M/4-5$ — $S/1$ или ИРМА= $D/1-3$ (не оба)
47	НПДР средней тяжести	Оба симптома L43 и/или (только) 1 из следующих признаков: <ul style="list-style-type: none"> <li>• ИРМА=<math>D4-5</math></li> <li>• Кровоизлияния/микроаневризмы=<math>S/2-3</math></li> <li>• Сегментарное расширение вен сетчатки=<math>D/1</math></li> </ul>
53	Тяжелая НПДД*	Один или несколько из следующих симптомов: <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq 2</math> из 3 признаков, перечисленных в L47</li> <li>• Кровоизлияния/микроаневризмы <math>\geq S/4-5</math></li> <li>• ИРМА <math>\geq M/1</math></li> <li>• Сегментарное расширение вен сетчатки <math>\geq D/2-3</math></li> </ul>
61	Легкая ПДР	ФПД или ФПДМ присутствуют вместе с НСД и НСДМ; или НСДМ= $D$
65	Умеренная ПДР	Любой из следующих признаков: <ul style="list-style-type: none"> <li>• НСДМ <math>\geq M/1</math> или НСД=<math>D</math> и КСТ или ПРК=<math>A</math> или <math>Q</math></li> <li>• КСТ или ПРК=<math>D</math> и НСДМ <math>&lt; M/1</math> и НСД отсутствуют</li> </ul>
71	ПДР высокого риска	Любой из следующих признаков: <ul style="list-style-type: none"> <li>• КСТ или ПРК <math>\geq M/1</math></li> <li>• НСДМ <math>\geq M/1</math> и КСТ или ПРК <math>\geq D/1</math></li> <li>• НСД=<math>2</math> и КСТ или ПРК <math>\geq D/1</math></li> <li>• НСД <math>\geq M</math></li> </ul>
75	ПДР высокого риска	НСД $\geq M$ и КСТ или ПРК $\geq D/1$

81	Прогрессирующая ПДР: глазное дно частично закрыто, центр макулы прикреплен	НСД = невозможно оценить, или НСД < D и НСДМ = невозможно оценить в 1 поле и отсутствует во всех остальных; и отслоение сетчатки в центре макулы < D
85	Прогрессирующая ПДР: задняя часть глазного дна не видна или центр макулы отслоился	КСТ = VS в полях 1 и 2; или отслоение сетчатки в центре макулы = D
90	Невозможно оценить, в достаточном объеме даже для уровня 81 или 85.	

Условные обозначения, используемые в Таблице 1: ИРЛДР – изучение раннего лечения диабетической ретинопатии; ДР – диабетическая ретинопатия; ФПД – фиброзные пролиферации в диске; ФПДМ – фиброзные пролиферации в других местах; ТЭ – твердый экссудат; Кр/Ма – кровоизлияния/микроаневризмы; ИРМА – интратретинальные микрососудистые аномалии; НПДР – непролиферативная ДР; НСД – новые сосуды в диске (в пределах одного диаметра диска от края диска); НСДМ – новые сосуды в других местах (диаметр диска >1 от диска); ПДР, пролиферативная ДР; МЭ – мягкий экссудат; СРВС – сегментарное расширение вен сетчатки; КСТ – кровоизлияние в стекловидное тело; ПРГ ПРК – преретинальное кровоизлияние. \*Уровни НПДР 35 и выше предполагают обязательное наличие микроаневризм.

Термин «диабетический макулярный отек» или «ДМО» обозначает заболевание, которое описывает проявления сахарного диабета на сетчатке, при которых скопление жидкости (отек) присутствует в области сетчатки, которая отвечает за центральное зрение (макула).

Термин «оптические невропатии» обозначает заболевание, которое характеризуется дегенеративным заболеванием сетчатки, возникающим в результате дегенерации ганглиозных клеток.

Термин «катаракта» обозначает заболевание, которое характеризуется помутнением хрусталика внутри глаза, в результате чего уменьшается количество поступающего света и ухудшается зрение.

Одним вариантом осуществления изобретения является, по меньшей мере, один активатор рГЦ, предпочтительно формулы I, (I-A), (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-F), (I-G), (I-H), (I-I), (I-J) или (I-K) для применения при лечении и/или профилактике

заболевания глаз, особенно для применения в пероральном лечении и/или профилактике заболеваний глаз.

Еще одним вариантом осуществления изобретения является, по меньшей мере, один активатор рГЦ, предпочтительно из I, (I-A), (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-F), (I-G), (I-H), (I-I), (I-J) или (I-K) при лечении и/или профилактике заболевания глаз, связанного с повреждением нейроваскулярной единицы.

Еще одним вариантом осуществления изобретения является, по меньшей мере, один активатор рГЦ, предпочтительно из I, (I-A), (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-F), (I-G), (I-H), (I-I), (I-J) или (I-K) для применения при лечении и/или профилактике заболевания глаз, связанного с повреждением нейроваскулярной единицы или нейродегенерацию ганглиозных клеток сетчатки/фоторецепторов.

Еще одним вариантом осуществления изобретения является, по меньшей мере, один активатор рГЦ, предпочтительно формулы I, (I-A), (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-F), (I-G), (I-H), (I-I), (I-J) или (I-K) для применения при лечении и/или профилактике ишемической болезни глаз.

Еще одним вариантом осуществления изобретения является, по меньшей мере, один активатор рГЦ, предпочтительно формулы I, (I-A), (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-F), (I-G), (I-H), (I-I), (I-J) или (I-K) для применения при лечении и/или профилактике заболевания глаз, выбранного из группы, состоящей из непролиферативной диабетической ретинопатии (НПДР), диабетического макулярного отека (ДМО), окклюзии центральной вены сетчатки, окклюзии ветки вены сетчатки, окклюзии артерии сетчатки, ретинопатии недоношенных, глазного ишемического синдрома, радиационной ретинопатии, передней ишемической нейропатии зрительного нерва, ишемии, обусловленной анти-VEGF-терапией, оптических невритов и ишемических заболеваний сосудистой оболочки глаз, например, диабетической хориоидопатии.

Еще одним вариантом осуществления изобретения является, по меньшей мере, один активатор рГЦ, предпочтительно из I, (I-A), (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-F), (I-G), (I-H), (I-I), (I-J) или (I-K) для применения при лечении и/или профилактике заболевания глаз, выбранного из группы, состоящей из непролиферативной диабетической ретинопатии (НПДР) и диабетического макулярного отека (ДМО).

Еще одним вариантом осуществления изобретения является, по меньшей мере, один активатор рГЦ, предпочтительно формулы I, (I-A), (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-F), (I-G), (I-H), (I-I), (I-J) или (I-K) для применения при лечении и/или профилактике заболевания глаз, которое представляет собой непролиферативную диабетическую ретинопатию (НПДР).

Еще одним вариантом осуществления изобретения является, по меньшей мере, один активатор рГЦ, предпочтительно формулы I, I, (I-A), (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-F), (I-G), (I-H), (I-I), (I-J) или (I-K) для применения при лечении и/или профилактике заболевания глаз, которое представляет собой непролиферативную диабетическую ретинопатию (НПДР), причем шкала тяжести диабетической ретинопатии (ШТДР) составляет 35 - 53.

Еще одним вариантом осуществления изобретения является, по меньшей мере, один активатор рГЦ, предпочтительно формулы I, I, (I-A), (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-F), (I-G), (I-H), (I-I), (I-J) или (I-K) для применения при лечении и/или профилактике заболевания глаз, которое представляет собой непролиферативную диабетическую ретинопатию (НПДР), причем шкала тяжести диабетической ретинопатии (ШТДР) составляет 43 -53 (НПДР).

Еще одним вариантом осуществления изобретения является, по меньшей мере, один активатор рГЦ, предпочтительно формулы I, I, (I-A), (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-F), (I-G), (I-H), (I-I), (I-J) или (I-K) для применения при лечении и/или профилактике заболевания глаз, которое представляет собой непролиферативную диабетическую ретинопатию (НПДР), причем шкала тяжести диабетической ретинопатии (ШТДР) составляет 35, 43, 47 или 53.

Еще одним вариантом осуществления изобретения является, по меньшей мере, один активатор рГЦ, предпочтительно формулы I, I, (I-A), (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-F), (I-G), (I-H), (I-I), (I-J) или (I-K) для применения при лечении и/или профилактике заболевания глаз, которое представляет собой непролиферативную диабетическую ретинопатию, отличающийся тем, что прогрессирование заболевания прекращается, и функция сетчатки восстанавливается до более здорового состояния (отмена прогрессирования заболевания).

Еще одним вариантом осуществления изобретения является, по меньшей мере, один активатор рГЦ, предпочтительно формулы I, I, (I-A), (I-B), (I-C), (I-D), (I-

Е), (I-F), (I-G), (I-H), (I-I), (I-J) или (I-K) для применения при лечении и/или профилактике заболевания глаз, которое представляет собой непролиферативную диабетическую ретинопатию, при этом непролиферативная диабетическая ретинопатия связана с ишемическим макулярным отёком.

Еще одним вариантом осуществления изобретения является, по меньшей мере, один активатор рГЦ, предпочтительно формулы I, I, (I-A), (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-F), (I-G), (I-H), (I-I), (I-J) или (I-K) для применения при лечении и/или профилактике заболевания глаз, которое представляет собой непролиферативную диабетическую ретинопатию, при этом ишемический макулярный отёк вызван ДР, окклюзией ветки вены сетчатки или радиационной ретинопатией.

Еще одним вариантом осуществления изобретения является, по меньшей мере, один активатор рГЦ, предпочтительно формулы I, I, (I-A), (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-F), (I-G), (I-H), (I-I), (I-J) или (I-K) для применения при лечении и/или профилактике заболевания глаз, которое представляет собой оптическую нейропатию.

Еще одним вариантом осуществления изобретения является, по меньшей мере, один активатор рГЦ, предпочтительно формулы I, I, (I-A), (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-F), (I-G), (I-H), (I-I), (I-J) или (I-K) для применения при лечении и/или профилактике заболевания глаз, которое представляет собой оптическую нейропатию, причем оптическая нейропатия выбрана из группы, включающей глаукомную оптическую нейропатию, ишемическую оптическую нейропатию, травматическую оптическую нейропатию, не связанную с артериитом передней ишемической оптической нейропатии, оптическую нейропатию, наследственную оптическую нейропатию Лебера, метанол-индуцированную оптическую нейропатию и возрастную макулярную дегенерацию.

Еще одним вариантом осуществления изобретения является, по меньшей мере, один активатор рГЦ, предпочтительно формулы I, I, (I-A), (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-F), (I-G), (I-H), (I-I), (I-J) или (I-K) для применения при лечении и/или профилактике заболевания глаз, которое представляет собой глаукомную оптическую нейропатию.

Еще одним вариантом осуществления изобретения является, по меньшей мере, один активатор рГЦ, предпочтительно формулы I, I, (I-A), (I-B), (I-C), (I-D), (I-

Е), (I-F), (I-G), (I-H), (I-I), (I-J) или (I-K) для применения при лечении и/или профилактике заболевания глаз, которое представляет собой глаукомную оптическую нейропатию, вызванную острой закрытоугольной глаукомой.

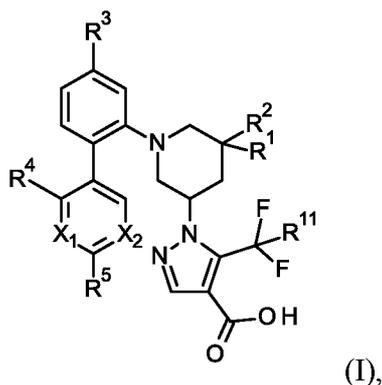
Еще одним вариантом осуществления изобретения является, по меньшей мере, один активатор рГЦ, предпочтительно формулы I, I, (I-A), (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-F), (I-G), (I-H), (I-I), (I-J) или (I-K) для применения при лечении и/или профилактике заболевания глаз, которое связано с возникновением катаракты.

Еще одним вариантом осуществления изобретения является, по меньшей мере, один активатор рГЦ, предпочтительно формулы I, I, (I-A), (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-F), (I-G), (I-H), (I-I), (I-J) или (I-K) для применения при лечении и/или профилактике заболевания глаз, которое связано с возникновением катаракты, отличающегося тем, что причина образования катаракты выбрана из перечня, включающего в себя возрастную катаракту, катаракту, вызванную диабетом (предпочтительно), катаракту, вызванную стероидами, травматическую катаракту, врожденную катаракту.

Еще одним вариантом осуществления изобретения является, по меньшей мере, один активатор рГЦ, предпочтительно формулы I, I, (I-A), (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-F), (I-G), (I-H), (I-I), (I-J) или (I-K) для применения при лечении и/или профилактике заболевания глаз, которое связано с возникновением катаракты, отличающегося тем, что причиной образования катаракты является катаракта, вызванная диабетом и являющаяся вторичной для диабета 1 или 2 типа.

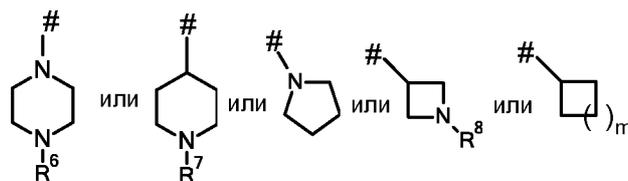
Еще одним вариантом осуществления изобретения является, по меньшей мере, один активатор рГЦ, предпочтительно формулы I, (I-A), (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-F), (I-G), (I-H), (I-I), (I-J) или (I-K) для применения при лечении и/или профилактике заболевания глаз, которое связано с возникновением катаракты, при этом причиной возникновения катаракты является катаракта, вызванная диабетом после осложнения сахарного диабета 1 типа.

Еще один вариант осуществления изобретения касается, по меньшей мере, одного активатора рГЦ для применения при лечении и/или профилактике заболевания глаз, упомянутого выше, предпочтительно НПДР, при этом, по меньшей мере, один активатор рГЦ представляет собой соединение формулы (I)



в которой

- $R^1$  представляет собой водород или галоген,  
 $R^2$  представляет собой водород или галоген,  
 $R^3$  представляет собой хлор или трифторметил,  
 $R^4$  представляет собой водород,  $C_1$ - $C_4$ -алкил,  
 $R^5$  представляет собой группу формулы



где # означает точку присоединения к ароматической или гетероароматической 6-кольцевой системе; причем  $m$  означает 0 - 4

- $R^6$  представляет собой  
 $C_1$ - $C_6$ -алкил, при необходимости, замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из метила, трифторметокси, нитрила, амидо,  
 $C_2$ - $C_6$ -галогеноалкил, при необходимости, замещенный 1 - 5 фтор-заместителями,  
 $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил,  
 $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил-метил, при необходимости, замещенный 1 - 5 фтор-заместителями или трифторметильной группой,  
 $C_1$ - $C_6$ -алкилкарбонил, при необходимости, замещенный 1 - 3 фтор-заместителями,  
 $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил-карбонил, при необходимости, замещенный 1 - 3 фтор-заместителями, или  
 $(C_1$ - $C_6$ )-алкокси-карбонил, при необходимости, замещенным метокси,

трифторметокси, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкил,  
 (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-циклоалкокси-карбонил,  
 моно-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкиламинокарбонил,  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкилсульфонил или  
 оксетанил,  
 спиро[2.2]пентан-2-илметил или [(3-фтор-1-бицикло[1.1.1]пентанил)-  
 метил,

R<sup>7</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилкарбонил, при необходимости,  
 замещенный C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкильной группой,

R<sup>8</sup> представляет собой C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>- галогеноалкил, замещенный 1 -  
 6 фтор-заместителями,

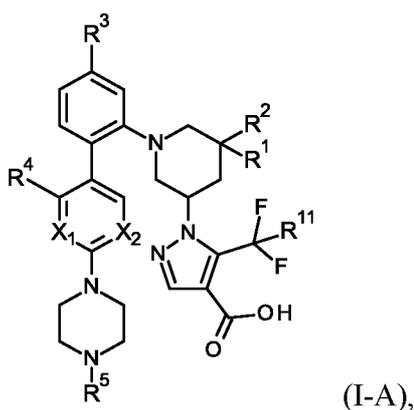
R<sup>11</sup> представляет собой водород или фтор-заместитель

X<sub>1</sub> представляет собой азот или углерод, или C-F

X<sub>2</sub> представляет собой азот или углерод

и его соли, его сольваты и сольваты его солей.

Еще один вариант осуществления изобретения касается, по меньшей мере, одного активатора рГЦ для применения при лечении и/или профилактике заболевания глаз, упомянутого выше, предпочтительно НПДР, глаукомной оптической нейропатии и/или заболевания глаз, связанного с образованием катаракты, при этом, по меньшей мере, один активатор рГЦ соответствует следующей формуле (I-A)



в которой

R<sup>1</sup> представляет собой водород или галоген,

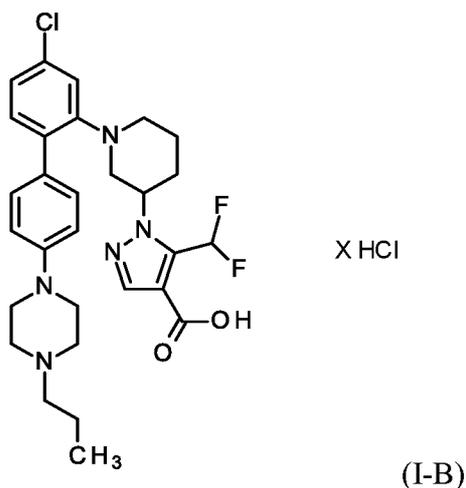
R<sup>2</sup> представляет собой водород или галоген,

R<sup>3</sup> представляет собой хлор или трифторметил,

R<sup>4</sup> представляет собой водород или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил

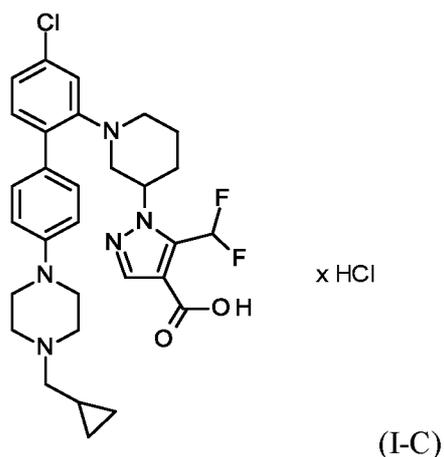
- R<sup>5</sup> представляет собой, при необходимости, замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил  
 R<sup>11</sup> представляет собой водород или фтор-заместитель  
 X<sub>1</sub> представляет собой азот или углерод  
 X<sub>2</sub> представляет собой азот или углерод  
 и его соли, его сольваты и сольваты его солей.

Еще один вариант осуществления изобретения касается, по меньшей мере, одного активатора рГЦ для применения при лечении и/или профилактике заболевания глаз, упомянутого выше, предпочтительно НПДР, глаукомной оптической нейропатии и/или заболевания глаз, связанного с образованием катаракты, при этом, по меньшей мере, один активатор рГЦ представляет собой 1-{1-[4-хлор-4'-(4-пропилпиперазин-1-ил)[бифенил]-2-ил]пиперидин-3-ил}-5-(дифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты гидрохлорид, соответствующий следующей формуле, соответствующий следующей формуле (I-B)



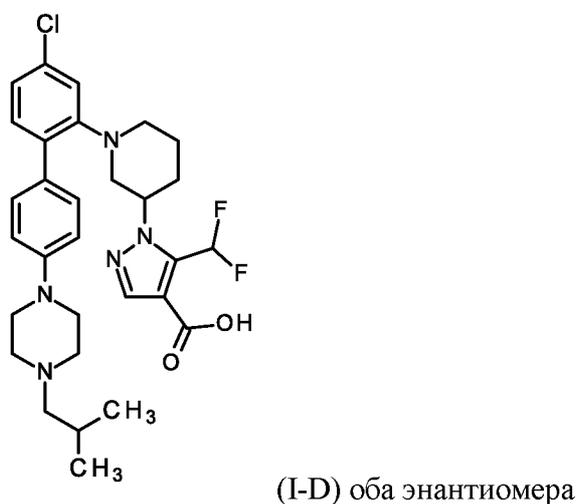
и его солей, сольватов и сольватов солей.

Еще один вариант осуществления изобретения касается, по меньшей мере, одного активатора рГЦ для применения при лечении и/или профилактике заболевания глаз, упомянутого выше, предпочтительно НПДР, глаукомной оптической нейропатии и/или заболевания глаз, связанного с образованием катаракты, при этом, по меньшей мере, один активатор рГЦ представляет собой 1-(1-{4-хлор-4'-[4-(циклопропилметил)пиперазин-1-ил][бифенил]-2-ил}пиперидин-3-ил)-5-(дифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты гидрохлорид, соответствующий следующей формуле (I-C)



и его солей, сольватов и сольватов солей.

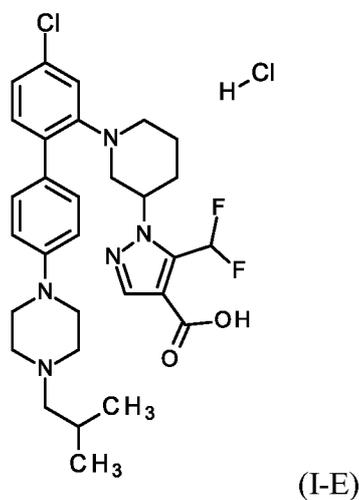
Еще один вариант осуществления изобретения касается, по меньшей мере, одного активатора рГЦ для применения при лечении и/или профилактике заболевания глаз, упомянутого выше, предпочтительно НПДР, глаукомной оптической нейропатии и/или заболевания глаз, связанного с образованием катаракты, при этом, по меньшей мере, один активатор рГЦ представляет собой 1-{1-[4-хлор-4'-(4-изобутилпиперазин-1-ил)[бифенил]-2-ил]пиперидин-3-ил}-5-(дифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновую кислоту, соответствующую следующей формуле (I-D)



и его солей, сольватов и сольватов солей.

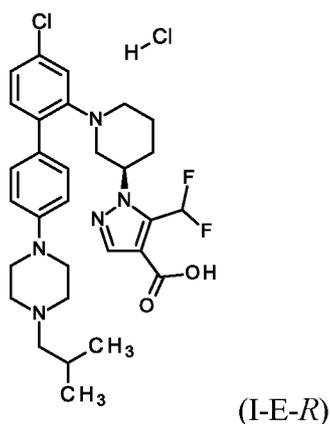
Еще один вариант осуществления изобретения касается, по меньшей мере, одного активатора рГЦ для применения при лечении и/или профилактике заболевания глаз, упомянутого выше, предпочтительно НПДР, глаукомной оптической нейропатии и/или заболевания глаз, связанного с образованием катаракты, при этом, по меньшей мере, один активатор рГЦ представляет собой 1-

{1-[4-хлор-4'-(4-изобутилпиперазин-1-ил)бифенил]-2-ил]пиперидин-3-ил}-5-(дифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты гидрохлорид, соответствующий следующей формуле (I-E)



и его сольватов.

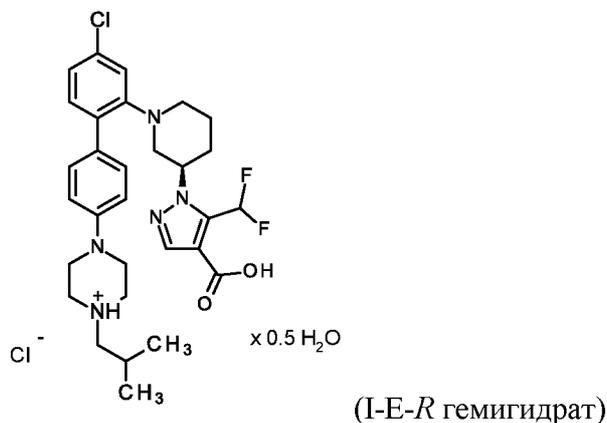
Еще один вариант осуществления изобретения касается, по меньшей мере, одного активатора рГЦ для применения при лечении и/или профилактике заболевания глаз, упомянутого выше, предпочтительно НПДР, глаукомной оптической нейропатии и/или заболевания глаз, связанного с образованием катаракты, при этом, по меньшей мере, один активатор рГЦ представляет собой 1-{1-[4-хлор-4'-(4-изобутилпиперазин-1-ил)бифенил]-2-ил]пиперидин-3-ил}-5-(дифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты гидрохлорид, соответствующий следующей формуле (I-E-R)



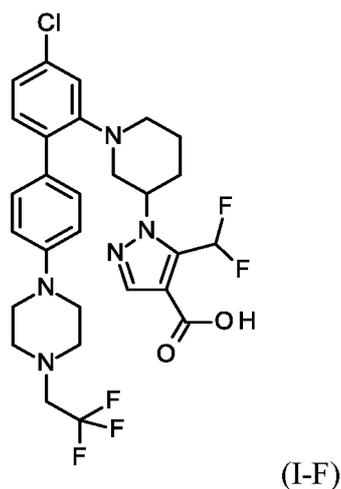
и его сольватов.

Еще один вариант осуществления изобретения касается, по меньшей мере, одного активатора рГЦ для применения при лечении и/или профилактике заболевания глаз, упомянутого выше, предпочтительно НПДР, глаукомной

оптической нейропатии и/или заболевания глаз, связанного с образованием катаракты, при этом, по меньшей мере, один активатор рГЦ представляет собой 1-{1-[4-хлор-4'-(4-изобутилпиперазин-1-ил)[бифенил]-2-ил]пиперидин-3-ил}-5-(дифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты гидрохлорид гемигидрат, соответствующий следующей формуле (I-E-R гемигидрат)



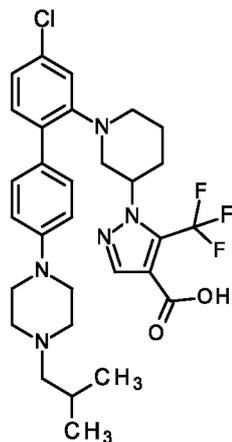
Еще один вариант осуществления изобретения касается, по меньшей мере, одного активатора рГЦ для применения при лечении и/или профилактике заболевания глаз, упомянутого выше, предпочтительно НПДР, глаукомной оптической нейропатии и/или заболевания глаз, связанного с образованием катаракты, при этом, по меньшей мере, один активатор рГЦ представляет собой 1-[1-[5-хлор-2-[4-[4-(2,2,2-трифторэтил)пиперазин-1-ил]фенил]фенил]-3-пиперидил]-5-(дифторметил)-пиразол-4-карбоновую кислоту, соответствующую следующей формуле (I-F)



и его солей, сольватов и сольватов солей.

Еще один вариант осуществления изобретения касается, по меньшей мере, одного активатора рГЦ для применения при лечении и/или профилактике заболевания глаз, упомянутого выше, предпочтительно НПДР, глаукомной оптической нейропатии

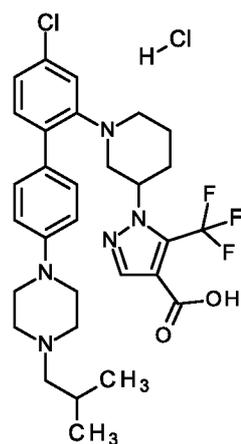
и/или заболевания глаз, связанного с образованием катаракты, при этом, по меньшей мере, один активатор рГЦ представляет собой 1-[1-{4-хлор-4'-[4-(2-метилпропил)-пиперазин-1-ил][1,1'-бифенил]-2-ил}пиперидин-3-ил]-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновую кислоту, соответствующую следующей формуле (I-H)



(I-H)

и его солей, сольватов и сольватов солей.

Еще один вариант осуществления изобретения касается, по меньшей мере, одного активатора рГЦ для применения при лечении и/или профилактике заболевания глаз, упомянутого выше, предпочтительно НППР, глаукомной оптической нейропатии и/или заболевания глаз, связанного с образованием катаракты, при этом, по меньшей мере, один активатор рГЦ представляет собой 1-[1-{4-хлор-4'-[4-(2-метилпропил)-пиперазин-1-ил][1,1'-бифенил]-2-ил}пиперидин-3-ил]-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты гидрохлорид, соответствующий следующей формуле (I-I)

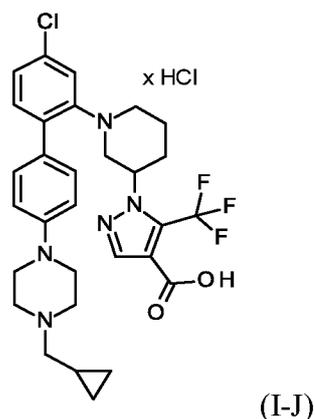


(I-I)

и его солей, сольватов и сольватов солей.

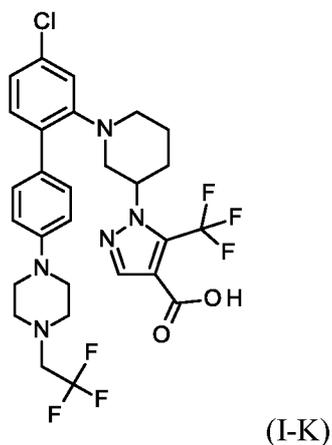
Еще один вариант осуществления изобретения касается, по меньшей мере, одного активатора рГЦ для применения при лечении и/или профилактике

заболевания глаз, упомянутого выше, предпочтительно НПДР, глаукомной оптической нейропатии и/или заболевания глаз, связанного с образованием катаракты, при этом, по меньшей мере, один активатор рГЦ представляет собой 1-[1-[5-хлор-2-[4-[4-(циклопропилметил)пиперазин-1-ил]фенил]фенил]-3-пиперидил]-5-(трифторметил)пиразол-4-карбоновой кислоты гидрохлорид, соответствующий следующей формуле (I-J)



и его солей, сольватов и сольватов солей.

Еще один вариант осуществления изобретения касается, по меньшей мере, одного активатора рГЦ для применения при лечении и/или профилактике заболевания глаз, упомянутого выше, предпочтительно НПДР, глаукомной оптической нейропатии и/или заболевания глаз, связанного с образованием катаракты, при этом, по меньшей мере, один активатор рГЦ представляет собой 1-[1-[5-хлор-2-[4-[4-(2,2,2-трифторэтил)пиперазин-1-ил]фенил]фенил]-3-пиперидил]-5-(трифторметил)-пиразол-4-карбоновую кислоту, соответствующую следующей формуле (I-K)



и его солей, сольватов и сольватов солей.

Соединения по изобретению являются мощными активаторами растворимой гуанилатциклазы. Они приводят к вазорелаксации, торможению агрегации

тромбоцитов, снижению артериального давления и увеличению коронарного кровотока. Указанные эффекты опосредованы прямой гем-независимой активацией растворимой гуанилатциклазы и увеличением внутриклеточного цГМФ.

Кроме того, соединения по изобретению обладают полезными фармакокинетическими свойствами, в частности, с точки зрения биодоступности и/или продолжительности действия после внутривенного или перорального введения.

Соединения по изобретению обладают непредвиденным спектром полезной фармакологической активности и хорошим фармакокинетическим поведением, в частности, достаточным действием такого соединения в крови при эффективной концентрации выше минимальной в течение заданного интервала дозирования после перорального введения. Указанный профиль позволяет обеспечить улучшенное соотношение максимальной и минимальной концентрации (соотношение максимальной и минимальной концентрации) в пределах данного интервала дозирования, и это обеспечивает преимущество в том плане, что соединение можно вводить реже.

Кроме того, настоящее изобретение касается применения соединения по изобретению для лечения и/или профилактики заболеваний, в частности указанных выше заболеваний.

Кроме того, настоящее изобретение касается применения соединения по изобретению для приготовления лекарственного средства для лечения и/или профилактики заболеваний, в частности указанных выше заболеваний.

Кроме того, настоящее изобретение касается лекарственного средства, содержащего, по меньшей мере, одно из соединений по изобретению для лечения и/или профилактики заболеваний, в частности указанных выше заболеваний.

Кроме того, настоящее изобретение касается применения соединения по изобретению в способе лечения и/или профилактики заболеваний, в частности указанных выше заболеваний.

Кроме того, настоящее изобретение касается способа для лечения и/или профилактики заболеваний, в частности указанных выше заболеваний с использованием, по меньшей мере, одного соединения по изобретению.

Соответственно, они пригодны для применения в качестве лекарственных средств для лечения и/или профилактики заболеваний у людей и животных.

Настоящим изобретением дополнительно предусмотрены лекарственные средства, в состав которых входит соединение по изобретению и одно или несколько дополнительных активных соединений, обычно вместе с одним или несколькими инертными, нетоксичными, фармацевтически подходящими вспомогательными веществами, а также их применение для вышеупомянутых целей.

Соединения, комбинации, фармацевтические композиции и лекарственные средства по изобретению могут действовать системно и/или местно. Для этого их можно вводить соответствующим способом, например, перорально, парентерально, легочно, назально, сублингвально, лингвально, буккально, ректально, дермально, трансдермально, конъюнктивально или ушно, а также в форме имплантата или стента.

В случае с указанными путями введения соединения по изобретению можно вводить в подходящей форме введения.

Для перорального введения можно приготовить соединения по изобретению в виде дозированных форм, известных в данной области техники, которые позволяют доставить соединения по изобретению быстро и/или модифицированным способом, как, например, таблетки (таблетки без оболочки или таблетки с оболочкой, например, с энтеросолюбильным или контролируемым высвобождением, оболочки, которые растворяются с задержкой или не растворяются совсем), таблетки, растворяющиеся при пероральном приеме, пленки/капсулы-имплантаты, пленки/лиофилизаты, капсулы (например, твердые или мягкие желатиновые капсулы), таблетки, в сахарной оболочке, гранулы, пеллеты, порошки, эмульсии, суспензии, аэрозоли или растворы. В указанные лекарственные формы можно включать соединения по изобретению в кристаллической и/или аморфизированной и/или растворенной форме.

Парентеральное введение может осуществляться без стадии абсорбции (например, внутривенно, внутриартериально, внутрисердечно, интраспинально или внутрипояснично) или с абсорбцией (например, внутримышечно, подкожно, внутрикожно, чрескожно или внутрибрюшинно). Формы введения, подходящие для парентерального введения, представляют собой, помимо прочего, препараты для

инъекций и инфузий в виде растворов, суспензий, эмульсий, лиофилизатов или стерильных порошков.

Для экстраокулярного (местного) введения подходят лекарственные формы, которые действуют в соответствии с известным уровнем техники, высвобождают активное соединение быстро и/или модифицированным или контролируемым образом и содержат активное соединение в кристаллической и/или аморфизованной и/или растворенной форме, такой как, например, глазные капли, спреи и лосьоны (например, растворы, суспензии, везикулярные/коллоидные системы, эмульсии, аэрозоли), порошки для глазных капель, спреи и лосьоны (например, измельченное активное соединение, смеси, лиофилизаты, осажденное активное соединение), полутвердые глазные препараты (например, гидрогели, гидрогели для применения в месте изначальной локализации, кремы и мази), глазные вкладыши (твердые и полутвердые препараты, например, биоадгезивы), пленки/капсулы, таблетки, контактные линзы).

Внутриглазное введение включает в себя, например, интравитреальное, субретинальное, субсклеральное, интрахориоидальное, субконъюнктивальное, ретробульбарное и субтенональное введение. Для внутриглазного введения пригодны лекарственные формы, которые действуют в соответствии с известным уровнем техники, которые высвобождают активное соединение быстро и/или модифицированным или контролируемым образом и содержат активное соединение в кристаллической, и/или аморфизованной, и/или растворенной форме, такой как, например, препараты для инъекций и концентраты препаратов для инъекций (например, растворы, суспензии, везикулярные/коллоидные системы, эмульсии), порошки для препаратов для инъекций (например, измельченное активное соединение, смеси, лиофилизаты, осажденное активное соединение), гели для инъекций, препараты для инъекций (полутвердые препараты, например, гидрогели, гидрогели для применения в месте изначальной локализации) и имплантаты (твердые препараты, например, биоразлагаемые и небiorазлагаемые имплантаты, имплантируемые помпы).

Пероральное введение является предпочтительным, особенно в форме таблетки, наиболее предпочтительно в форме таблетки, которая высвобождает соединения, комбинации, фармацевтические композиции или лекарственные средства по изобретению модифицированным образом.

Примерами, которые подходят для других путей введения, являются фармацевтические формы для ингаляции [среди прочего порошковые ингаляторы, небулайзеры], назальные капли, назальные растворы, назальные спреи; таблетки/пленки/вафли/капсулы для лингвального, сублингвального или буккального введения; суппозитории; глазные капли, глазные мази, глазные ванночки, глазные вкладыши, ушные капли, ушные спреи, ушные порошки, жидкости для полоскания ушей, ушные тампоны; вагинальные капсулы, водные суспензии (лосьоны, взбалтываемые микстуры), липофильные суспензии, эмульсии, мази, кремы, трансдермальные терапевтические системы (такие как, например, пластыри), молоко, пасты, пены, присыпки, имплантаты и стенты.

Соединения по изобретению могут быть включены в заявленные формы введения. Это можно осуществить известным способом путем смешивания с фармацевтически подходящими эксципиентами. Фармацевтически подходящие эксципиенты, помимо прочего, включают в себя

- наполнители и носители (например, целлюлоза, микрокристаллическая целлюлоза (например, Avicel®), лактоза, маннит, крахмал, фосфат кальция (например, Di-Cafos®)),
- основы мазей (например, вазелин, парафины, триглицериды, воски, шерстяной воск, спирты шерстяного воска, ланолин, гидрофильная мазь, полиэтиленгликоли),
- основы для суппозиторий (например, полиэтиленгликоли, масло какао, твердый жир),
- растворители (например, вода, этанол, изопропанол, глицерин, пропиленгликоль, жирные масла триглицеридов со средней длиной цепи, жидкие полиэтиленгликоли, парафины),
- поверхностно-активные вещества, эмульгаторы, диспергаторы или смачиватели (например, додецилсульфат натрия), лецитин, фосфолипиды, жирные спирты (такие как, например, Lanette®), сложные эфиры сорбитана и жирных кислот (такие как, например, Span®), сложные эфиры полиоксиэтиленсорбитана и жирных кислот (такие как, например, Tween®), глицериды полиоксиэтилен-жирных кислот (такие как, например, Cremophor®), сложные эфиры полиоксиэтилен-жирных кислот, простые

эфиры полиоксиэтилен-жирных спиртов, сложные эфиры глицерина и жирных кислот, полуксамеры (такие как, например, Pluronic®),

- буферы, кислоты и основания (например, фосфаты, карбонаты, лимонная кислота, уксусная кислота, соляная кислота, раствор гидроксида натрия, карбонат аммония, триметамол, триэтанолламин),
- изотонические средства (например, глюкоза, хлорид натрия),
- адсорбенты (например, высокодисперсные кремнеземы),
- агенты, повышающие вязкость, гелеобразователи, загустители и/или связующие вещества (например, поливинилпирролидон, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, натриевая карбоксиметилцеллюлоза, крахмал, карбомеры, полиакриловые кислоты (такие как, например, Carbopol®); альгинаты, желатин),
- разрыхлители (например, модифицированный крахмал, натрий-карбоксиметилцеллюлоза, натрий-гликолят крахмала (такой как, например, Explotab®), сшитый поливинилпирролидон, кроскармеллоза-натрий (такой как, например, AcDiSol®)),
- регуляторы текучести, смазочные материалы, вещества, способствующие скольжению, и антиадгезивы для форм (например, стеарат магния, стеариновая кислота, тальк, высокодисперсные диоксиды кремния (такие как, например, Aerosil®)),
- материалы оболочки (например, сахар, шеллак) и пленкообразователи для пленок или диффузионных мембран, которые растворяются быстро или модифицированным образом (например, поливинилпирролидоны (такие как, например, Kollidon®), поливиниловый спирт, гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, этилцеллюлоза, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, целлюлоза ацетат, ацетатфталат целлюлозы, полиакрилаты, полиметакрилаты, такие как, например, Eudragit®)),
- материалы капсул (например, желатин, гидроксипропилметилцеллюлоза),
- синтетические полимеры (например, полилактиды, полигликолиды, полиакрилаты, полиметакрилаты (такие как, например, Eudragit®)),

поливинилпирролидоны (такие как, например, Kollidon®), поливиниловые спирты, поливинилацетаты, полиэтиленоксиды, полиэтиленгликоли и их сополимеры и блок-сополимеры),

- пластификаторы (например, полиэтиленгликоли, пропиленгликоль, глицерин, триацетин, триацетилцитрат, дибутилфталат),
- усилители проникновения,
- стабилизаторы (например, антиоксиданты, такие как, например, аскорбиновая кислота, аскорбилпальмитат, аскорбат натрия, бутилгидроксианизол, бутилгидрокситолуол, пропилгаллат),
- консерванты (например, парабены, сорбиновая кислота, тиомерсал, хлорид бензалкония, ацетат хлоргексидина, бензоат натрия),
- красители (например, неорганические пигменты, такие как, например, оксиды железа, диоксид титана),
- ароматизаторы, подсластители, вещества, маскирующие вкус и/или запах.

Соединения, комбинации, фармацевтические композиции и лекарственные средства по изобретению могут быть преобразованы в указанные выше лекарственные формы. Это можно сделать известным способом путем смешивания с инертными, нетоксичными, фармацевтически подходящими эксципиентами. К таким эксципиентам относятся носители (например, микрокристаллическая целлюлоза, лактоза, маннит), растворители (например, жидкие полиэтиленгликоли), эмульгаторы и диспергирующие или смачивающие вещества (например, додецилсульфат натрия, полиоксисорбитанолеат), связующие вещества (например, поливинилпирролидон), синтетические и природные полимеры (например, альбумин), стабилизаторы (например, антиоксиданты, например, аскорбиновая кислота), красители (например, неорганические пигменты, например, оксиды железа) и корректоры вкуса и/или запаха.

Кроме того, настоящее изобретение включает в себя фармацевтическую композицию, которая содержит, по меньшей мере, одно соединение по изобретению, как правило, с одним или несколькими фармацевтически подходящими эксципиентами, а также их применению согласно настоящему изобретению.

Вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой фармацевтические композиции, содержащие, по меньшей мере, одно соединение формулы (I) по изобретению, вместе с как минимум одним инертным, нетоксичным, фармацевтически подходящим вспомогательным веществом, а также применение таких фармацевтических композиций для указанных выше целей.

В соответствии с другим аспектом настоящее изобретение включает в себя фармацевтические комбинации, в частности лекарственные средства, содержащие, по меньшей мере, одно соединение общей формулы (I) настоящего изобретения и, по меньшей мере, один или несколько дополнительных активных ингредиентов, в частности, для лечения и/или профилактики офтальмологических заболеваний, заболеваний, предпочтительно непролиферативной диабетической ретинопатии (НПДР), диабетического макулярного отека (ДМО), нейродегенерации ганглиозных клеток сетчатки/фоторецепторов и катаракты.

Термин «комбинация» в рамках настоящего изобретения используется в значении, известном специалистам в данной области техники, при этом комбинация может быть фиксированной комбинацией, нефиксированной комбинацией или набором частей.

«Фиксированная комбинация» в рамках настоящего изобретения используется в значении, известном специалистам в данной области техники, и обозначает комбинацию, отличающуюся тем, что, например, первый активный ингредиент, такой как одно или несколько соединений общей формулы (I) настоящего изобретения, и дополнительные активные ингредиенты присутствуют вместе в одной единице дозирования или в отдельном препарате. Одним из примеров «фиксированной комбинации» является фармацевтическая композиция, отличающаяся тем, что первый активный ингредиент и дополнительный активный ингредиент присутствуют в смеси при одновременном введении, например, в составе лекарственной формы. Еще одним примером «фиксированной комбинации» является фармацевтическая комбинация, отличающаяся тем, что первый активный ингредиент и дополнительный активный ингредиент присутствуют в одной единице, при этом не являясь смесью.

Нефиксированная комбинация или «набор частей» в рамках настоящего изобретения используется в значении, известном специалистам в данной области

техники, и обозначает комбинацию, отличающуюся тем, что первый активный ингредиент и дополнительный активный ингредиент представлены более чем в одной единице. Одним примером нефиксированной комбинации или набора частей является комбинация, отличающаяся тем, что первый активный ингредиент и дополнительный активный ингредиент представлены отдельно. Компоненты нефиксированной комбинации или набора частей можно вводить отдельно, последовательно, одновременно, параллельно или в хронологическом порядке.

Соединения изобретения можно использовать отдельно или, при необходимости, в сочетании с другими активными ингредиентами. Настоящее изобретение дополнительно предусматривает лекарственные средства, содержащие, по меньшей мере, одно из соединений по изобретению и один или несколько дополнительных активных ингредиентов, особенно для лечения и/или профилактики указанных выше заболеваний. Предпочтительными примерами соответствующих комбинаций активных ингредиентов являются:

- органические нитраты и доноры NO, например, нитропруссид натрия, нитроглицерин, изосорбидмононитрат, изосорбиддинитрат, молсидомин или SIN-1, и NO для ингаляции;
- соединения, которые замедляют расщепление циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), например, ингибиторы фосфодиэстеразы (ФДЭ) 1, 2, 5 и/или 9, особенно ингибиторы ФДЭ 5, такие как силденафил, варденафил, тадалафил, уденафил, десантафил, аванафил, мироденафил, лоденафил или PF-00489791;
- соединения, которые замедляют расщепление циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), например, ингибиторы фосфодиэстеразы (ФДЭ) 3 и 4, особенно цилостатзол, милринон, рофлумиласт, апремиласт или крисаборол;
- гипотензивные активные ингредиенты, в качестве примера и предпочтительно из группы, включающей в себя антагонисты кальция, антагонисты ангиотензина АП, ингибиторы АПФ, ингибиторы НЭП, ингибиторы вазопептидазы, антагонисты эндотелина, ингибиторы ренина, блокаторы альфа-рецепторов, блокаторы бета-рецепторов, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, ингибиторы ро-киназы и диуретики;

- антиаритмические средства, в качестве примера и предпочтительно из группы блокаторов натриевых каналов, блокаторов бета-рецепторов, блокаторов калиевых каналов, антагонистов кальция, блокаторов If-каналов, дигиталиса, парасимпатолитиков (ваголитиков), симпатомиметиков и других антиаритмических средств, таких как аденозин, агонисты аденозиновых рецепторов, а также вернакалант;
- средства с положительным инотропным действием, например, сердечный гликозид (Догоксин), бета-адренергические и дофаминергические агонисты, такие как изопреналин, адреналин, норадреналин, дофамин или добутамин;
- антагонисты рецепторов вазопрессина, в качестве примера и предпочтительно из группы кониваптана, толваптана, ликсиваптана, мозаваптана, сатаваптана, пекаваптана, SR-121463, RWJ 676070 или BAY 86-8050, а также соединения, описанные в WO 2010/105770, WO2011/104322 и WO 2016/071212;
- активные ингредиенты, которые меняют метаболизм липидов, например, из группы агонистов рецепторов щитовидной железы, ингибиторов синтеза холестерина, таких как, в качестве примера и предпочтительно, ингибиторы редуктазы HMG-CoA или ингибиторы синтеза сквалена, ингибиторы АСАТ, ингибиторы СЕТР, ингибиторы МТР, PPAR-альфа, PPAR-гамма и/или PPAR-дельта агонисты, ингибиторы абсорбции холестерина, ингибиторы липазы, полимерные адсорбенты желчных кислот, ингибиторы реабсорбции желчных кислот и антагонисты липопротеина.
- бронхолитические агенты, например, и предпочтительно агонистов бета-адренергических рецепторов, таких как, в качестве примера и предпочтительно альбутерол, изопротеренол, метапротеренол, тербуталин, формотерол или салметерол, или из группы антихолинергических средств, в качестве примера и предпочтительно – ипратропиумбромид;
- противовоспалительные средства, например, и предпочтительно из группы глюкокортикоидов, такие как, в качестве примера и предпочтительно, преднизон, преднизолон, метилпреднизолон, триамцинолон, дексаметазон, беклометазон, бетаметазон, флунизолид, будесонид или флутиказон, а

также нестероидные средства, противовоспалительные средства (НПВП), в том числе ацетилсалициловая кислота (аспирин), ибупрофен и напроксен, производные 5-аминосалициловой кислоты, антагонисты лейкотриенов, ингибиторы TNF-альфа и антагонисты хемокиновых рецепторов, такие как ингибиторы CCR1, 2 и/или 5;

- агенты, модулирующие иммунную систему, например, иммуноглобулины;
- агенты, которые ингибируют каскад сигнальных трансдукций, например, и предпочтительно из группы ингибиторов киназы, в качестве примера и предпочтительно, из группы ингибиторов тирозинкиназы- и/или серин/треонин-киназы;
- агенты, ингибирующие деградацию и модификацию внеклеточного матрикса, например, и предпочтительно из группы ингибиторов матрикс-металлопротеаз (ММП), в качестве примера и предпочтительно, ингибиторы химазеина, стромелизина, коллагеназы, желатиназы и агреканы (предпочтение отдается веществам из группы ММП-1, ММП-3, ММП-8, ММП-9, ММП-10, ММП-11 и ММП-13), а также металлоэстеразы (ММП-12) и нейтрофильной эстеразы (HNE), например, сивелестат или DX-890;
- агенты, блокирующие связывание серотонина с рецептором, например, и содержащие антагонисты 5-HT<sub>2b</sub>-рецептора;
- органические нитраты и NO-донаторы, например, и предпочтительно нитропруссид натрия, нитроглицерин, изосорбидмононитрат, изосорбиддинитрат, молсидомин или SIN-1, а также ингаляционный NO;
- NO-независимые, но при этом гем-зависимые стимуляторы растворимой гуанилатциклазы, например, и предпочтительно соединения, описанные в WO 00/06568, WO 00/06569, WO 02/42301, WO 03/095451, WO 2011/147809, WO 2012/004258, WO 2012/028647 и WO 2012/059549;
- NO-независимые и гем-независимые активаторы растворимой гуанилатциклазы, например, и предпочтительно соединения, описанные в WO 01/19355, WO 01/19776, WO 01/19778, WO 01/19780, WO 02/070462 и WO 02/070510;

- агенты, стимулирующие синтез цГМФ, такие как, например, модуляторы рГЦ, например, риоцигуат, цинацигуат, верицигуат или рункацигуат;
- аналоги простациклина, например, и предпочтительно, илопрост, берапрост, трепростинил или эпопростенол;
- агенты, ингибирующие растворимую эпоксидгидролазу (рЭГ), например, и предпочтительно, N,N'-дициклогексил мочевины, 12-(3-адамantan-1-ил-уреидо)-додекановая кислота или 1-адамantan-1-ил-3-{5-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]пентил}-мочевина;
- агенты, которые влияют на метаболизм глюкозы, например, инсулин, бигуанид, тиазолидиндион, сульфонилмочевина, акарбоза, ингибиторы DPP4, аналоги GLP-1 или ингибиторы SGLT-2, например, эмпаглифлозин, дапаглифлозин, канаглифлозин, сотаглифлозин;
- натрийуретические пептиды, например, предсердный натрийуретический пептид (ANP), натрийуретический пептид типа В (BNP, несиритид), натрийуретический пептид типа С (CNP) или уродилатин;
- активаторы сердечного миозина, например, и предпочтительно омекамтив мекарбил (СК-1827452);
- сенсibilизаторы кальция, например, и предпочтительно, левосимендан;
- агенты, влияющие на энергетический метаболизм сердца, например, и предпочтительно, этомоксир, дихлорацетат, ранолазин или триметазидин, полные или частичные агонисты аденозинового рецептора A1, такие как GS-9667 (ранее известный как CVT-3619), кападенозон, неладенозон и неладенозон биланат;
- агенты, влияющие на частоту сердечных сокращений, например, и предпочтительно, ивабрадин;
- ингибиторы циклооксигеназы, такие как, например, бромфенак и непафенак;
- ингибиторы калликреин-кининовой системы, такие как, например, сафотибант и экаллантид;
- ингибиторы сигнальных путей сфингозин-1-фосфата, такие как, например, сонепцизумаб;

- ингибиторы рецептора комплемента-C5a, такие как, например, экулизумаб;
- активаторы плазминогена (тромболитики/фибринолитики) и соединения, которые способствуют тромболизису/фибринолизу, такие как ингибиторы активатора плазминогена (ингибиторы PAI) или ингибиторы активируемого тромбином фибринолиза (ингибиторы TAFI), такие как, например, тканевые активаторы плазминогена (t-PA, например, Actilyse®), стрептокиназа, ретеплаза и урокиназа или вещества, модулирующие плазминоген, вызывающие повышенное образование плазмينا;
- антикоагулянтные вещества (антикоагулянты), такие как, например, гепарин (НФГ), низкомолекулярные гепарины (НМГ), например, тинзапарин, цертопарин, парнапарин, надропарин, ардепарин, эноксапарин, ревиварин, далтепарин, данапароид, семулопарин (AVE 5026), адомипарин (M118) и EP-42675/ORG42675;
- прямые ингибиторы тромбина (ПИТ), такие как, например, Прадакса (дабигатран), атецегатран (AZD-0837), DP-4088, SSR-182289A, аргатробан, бивалирудин и таногитран (BIBT-986 и пролекарство BIBT-1011) и гирудин;
- прямые ингибиторы фактора Ха, такие как, например, ривароксабан, аписксабан, эдоксабан (DU-176b), бетриксабан (PRT-54021), R-1663, дарексабан (YM-150), отамиксабан (FXV-673/RPR-130673), летаксабан. (ТАК-442), разаксабан (DPC-906), DX-9065a, LY-517717, таногитран (BIBT-986, пролекарство: BIBT-1011), идрапаринукс и фондапаринукс;
- ингибиторы фактора свертывания крови XI и XIa, такие как мужской, FXI ASO-LICA, фезомерсен, BAY 121-3790, MAA868, BMS986177, EP-7041 и АВ-022;
- вещества, которые ингибируют агрегацию тромбоцитов (ингибиторы агрегации кровяных пластинок, ингибиторы агрегации тромбоцитов), такие как, например, ацетилсалициловая кислота (например, аспирин), антагонисты P2Y<sub>12</sub>, такие как, например, тиклопидин (Тиклид), клопидогрел (Плавикс), прасугрел, тикагрелор, кангрелор и элиногрел, а также антагонисты PAR-1, такие как, например, ворапаксар и антагонисты PAR-4;

- ингибиторы адгезии тромбоцитов, такие как GPVI, и/или антагонисты GPIb, такие как, например, Ревацепт или каплацизумаб;
- антагонисты рецепторов фибриногена (антагонисты гликопротеина- IIb/IIIa), такие как, например, абциксимаб, эптифибатид, тирофибан, ламифибан, лефрадафибан и фрадафибан;
- рекомбинантный активированный белок С человека, такой как, например, Зигрис или рекомбинантный тромбомодулин.

Под антитромботическими средствами понимают предпочтительно соединения из группы ингибиторов агрегации тромбоцитов, антикоагулянтов или профибринолитических веществ.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения, соединения по изобретению вводят в комбинации с ингибиторами агрегации тромбоцитов, в качестве примера и предпочтительно, с аспирином, клопидогрелом, прасугрелом, тикагрелором, тиклопидином или дипиридамолом.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения, соединения по изобретению вводят в комбинации с ингибитором тромбина, в качестве примера и предпочтительно, с ксимелагатраном, дабигатраном, мелагатраном, бивалирудином или клексаном.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения, соединения по изобретению вводят в комбинации с антагонистом GPIIb/IIIa, в качестве примера и предпочтительно, тирофибаном или абциксимабом.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения, соединения по изобретению вводят в комбинации с ингибитором фактора Ха, в качестве примера и предпочтительно, ривароксабаном (BAY 59-7939), DU-176b, апиксабаном, бетриксабаном, отамиксабаном, фидексабаном, разаксабаном, летаксабаном, эрибаксабаном, фондапаринуксом, идрапаринуксом, PMD-3112, дарексабаном (YM-150), KFA-1982, EMD-503982, MCM-17, mlN-1021, DX 9065a, DPC 906, JTV 803, SSR-126512 или SSR-128428.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения, соединения по изобретению вводят в комбинации с ингибитором фактора XI в качестве примера и предпочтительно FXI ASO-LICA, фезомерсеном, BAY 121-3790, MAA868, BMS986177, EP-7041 или AB-022.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения, соединения по изобретению вводят в комбинации с гепарином или производным низкомолекулярного гепарина (НМГ).

В предпочтительном варианте осуществления изобретения, соединения по изобретению вводят в комбинации с антагонистом витамина К, в качестве примера и предпочтительно, кумарином.

Гипотензивные средства предпочтительно обозначают соединения из группы антагонистов кальция, антагонистов ангиотензина АП, ингибиторов АПФ, антагонистов эндотелина, ингибиторов ренина, блокаторов альфа-рецепторов, блокаторов бета-рецепторов, антагонистов минералокортикоидных рецепторов, ингибиторов ро-киназы и диуретиков.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения, соединения по изобретению вводят в комбинации с антагонистами кальция, в качестве примера и предпочтительно, нифедипином, амлодипином, верапамиллом или дилтиаземом.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения, соединения по изобретению вводят в комбинации с блокатором альфа-1-рецепторов, в качестве примера и предпочтительно, празозином.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения, соединения по изобретению вводят в комбинации с блокатором бета-рецепторов, в качестве примера и предпочтительно, пропранололом, атенололом, тимололом, пиндололом, алпренололом, окспренололом, пенбутололом, бупранололом, метипранололом, надололом, мепиндололом, каразалолом, соталолом, метопрололом, бетаксоллолом, целипрололом, бисопрололом, картеололом, эсмололом, лабеталолом, карведилолом, адапрололом, ландиололом, небивололом, эпаноололом или буциндоололом.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения, соединения по изобретению вводят в комбинации с антагонистом ангиотензина АП, в качестве примера и предпочтительно, лозартаном, кандесартаном, валсартаном, телмисартаном или эмбусартаном, или двойным антагонистом ангиотензина АП/ингибитором неприлизина, в качестве примера и предпочтительно LCZ696 (валсартаном/сакубитрилом).

В предпочтительном варианте осуществления изобретения, соединения по изобретению вводят в комбинации с ингибитором АПФ, в качестве примера и предпочтительно, эналаприлом, каптоприлом, лизиноприлом, рамиприлом, делаприлом, фозиноприлом, хиноприлом, периндоприлом или трандоприлом.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения, соединения по изобретению вводят в комбинации с антагонистом эндотелина, в качестве примера и предпочтительно, бозентаном, дарусентаном, амбризентаном или ситаксентаном.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения, соединения по изобретению вводят в комбинации с ингибитором ренина, в качестве примера и предпочтительно, алискиреном, SPP-600 или SPP-800.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения, соединения по изобретению вводят в комбинации с антагонистом минералокортикоидных рецепторов, в качестве примера и предпочтительно, спиронолактоном, AZD9977, фиреноном или эплереноном.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения, соединения по изобретению вводят в комбинации с петлевыми диуретиками, например, фуросемидом, торасемидом, буметанидом и пиретанидом, с калийсберегающими диуретиками, например, амилоридом и триамтереном, с антагонистами альдостерона, например, спиронолактоном, канреноатом калия и эплереноном, а также с тиазидными диуретиками, например, гидрохлортиазидом, хлорталидоном, ксипамидом и индапамидом.

Под модификаторами липидного обмена предпочтительно понимают соединения из группы ингибиторов транспортного белка холестерина эфиров, агонистов тиреоидных рецепторов, ингибиторов синтеза холестерина, таких как ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы или ингибиторы синтеза сквалена, ингибиторы ацил-СоА-холестерол-ацилтрансферазы, ингибиторы МТР, PPAR-альфа, PPAR-гамма и/или агонисты PPAR-дельта, ингибиторы абсорбции холестерина, полимерные адсорбенты желчных кислот, ингибиторы реабсорбции желчных кислот, ингибиторы липазы и антагонисты липопротеина.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения, соединения по изобретению вводят в комбинации с СЕТР-ингибитором, в качестве примера и

предпочтительно, далцетрапибом, анацетрапибом, торцетрапибом (CP-529 414), JJT-705 или СЕТР-вакциной (Avant).

В предпочтительном варианте осуществления изобретения, соединения по изобретению вводят в комбинации с агонистом тироидных рецепторов, в качестве примера и предпочтительно, D-тироксином, 3,5,3'-трийодтиронином (Т3), CGS 23425 или акситиромом (CGS 26214).

В предпочтительном варианте осуществления изобретения, соединения по изобретению вводят в комбинации с ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы из класса статинов, в качестве примера и предпочтительно, ловастатином, симвастатином, правастатином, флувастатином, аторвастатином, розувастатином или питавастатином.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения, соединения по изобретению вводят в комбинации с ингибитором синтеза сквалена, в качестве примера и предпочтительно, BMS-188494 или ТАК-475.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения, соединения по изобретению вводят в комбинации с ингибитором ацил-СоА-холестеролацилтрансферазы, в качестве примера и предпочтительно, авазимибом, мелинамидом, пакtimiбом, эфлюцимибом или SMP-797.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения, соединения по изобретению вводят в комбинации с ингибитором МТР, в качестве примера и предпочтительно, имплитапидом, BMS-201038, R-103757 или JTT-130.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения, соединения по изобретению вводят в комбинации с агонистом PPAR-гамма, в качестве примера и предпочтительно, пиоглитазоном или росиглитазоном.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения, соединения по изобретению вводят в комбинации с агонистом PPAR-дельта, в качестве примера и предпочтительно, GW 501516 или ВАУ 68-5042.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения, соединения по изобретению вводят в комбинации с ингибитором абсорбции холестерина, в качестве примера и предпочтительно, эзетимибом, тикезидом или памакезидом.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения, соединения по изобретению вводят в комбинации с ингибитором липазы, в качестве примера и предпочтительно, орлистатином.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения, соединения по изобретению вводят в комбинации с полимерным адсорбентом желчных кислот, в качестве примера и предпочтительно, холестираминол, колестиполол, колесольвамом, холестагелом или колестимидом.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения, соединения по изобретению вводят в комбинации с ингибитором реабсорбции желчных кислот, в качестве примера и предпочтительно, ингибиторами ASBT (=IBAT), например, AZD-7806, S-8921, AK-105, BARI-1741, SC-435 или SC-635.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения, соединения по изобретению вводят в комбинации с антагонистом липопротеина), в качестве примера и предпочтительно, гемкабеном кальция (CI-1027) или никотиновой кислотой.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения, соединения по изобретению вводят в комбинации с антагонистом липопротеина, в качестве примера и предпочтительно, гемкабеном кальция (CI-1027) или никотиновой кислотой.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения, соединения по изобретению вводят в комбинации с модуляторами рГЦ, в качестве примера и предпочтительно, риоцигуатом, цинацигуатом или верицигуатом.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения, соединения по изобретению вводят в комбинации с агентом, влияющим на метаболизм глюкозы, в качестве примера и предпочтительно, инсулином, сульфонилмочевинной, акарбозой, ингибиторами DPP4, аналогами GLP-1 или ингибиторами SGLT-1 эмпаглифлозином, дапаглифлозином, канаглифлозином, сотаглифлозином.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения, соединения по изобретению вводят в комбинации с антагонистом TGFbeta, в качестве примера и предпочтительно, пирфенидоном или фрезолимуабом.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения, соединения по изобретению вводят в комбинации с антагонистом CCR2, в качестве примера и предпочтительно, CCX-140.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения, соединения по изобретению вводят в комбинации с антагонистом TNFalpha, в качестве примера и предпочтительно, адалимумаб-белоком.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения, соединения по изобретению вводят в комбинации с ингибитором галектина-3, в качестве примера и предпочтительно, GCS-100.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения, соединения по изобретению вводят в комбинации с ингибитором Nrf-2, в качестве примера и предпочтительно, бардоксолоном.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения, соединения по изобретению вводят в комбинации с агонистом BMP-7, в качестве примера и предпочтительно, THR-184.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения, соединения по изобретению вводят в комбинации с ингибитором NOX1/4, в качестве примера и предпочтительно, GKT-137831.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения, соединения по изобретению вводят в комбинации с лекарственным средством, которое влияет на метаболизм витамина D, в качестве примера и предпочтительно, кальцитриолом, альфакальцидолом, доксеркальциферолом, максакальцитолом, парикальцитолом, холекальциферолом или паракальцитолом.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения, соединения по изобретению вводят в комбинации с цитостатическим агентом, в качестве примера и предпочтительно, циклофосфамидом.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения, соединения по изобретению вводят в комбинации с иммунодепрессантом, в качестве примера и предпочтительно, циклоспорином.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения, соединения по изобретению вводят в комбинации с фосфатным биндером, в качестве примера и

предпочтительно, колестиланом, севеламером гидрохлорида и севеламером карбоната, лантаном и карбонатом лантана.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения, соединения по изобретению вводят в комбинации с котранспортером натрия/ фосфата в почечных проксимальных канальцах, в качестве примера и предпочтительно, ниацином или никотинамидом.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения, соединения по изобретению вводят в комбинации с кальцимитетиком для лечения гиперпаратиреоза.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения, соединения по изобретению вводят в комбинации со средствами для лечения дефицита железа, в качестве примера и предпочтительно, железосодержащими препаратами.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения, соединения по изобретению вводят в комбинации со средствами для лечения гиперурикемии, в качестве примера и предпочтительно, аллопуринолом или расбуриказой.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения, соединения по изобретению вводят в комбинации с гликопротеиновым гормоном для лечения анемии, в качестве примера и предпочтительно, эритропозтиной, дапродустатом, молидустатом, роксадустатом, вададустатом, дезидустатом.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения, соединения по изобретению вводят в комбинации с биопрепаратами для иммунотерапии, в качестве примера и предпочтительно, абатацептом, ритуксимабом, экулизумабом или белимумабом.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения, соединения по изобретению вводят в комбинации с антагонистами вазопрессина (группа ваптанов) для лечения сердечной недостаточности, в качестве примера и предпочтительно, толваптаном, кониваптаном, ликсиваптаном, мозаваптаном, сатаваптаном, пекаваптаном или релковаптаном.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения, соединения по изобретению вводят в комбинации с ингибиторами янус-киназ, в качестве примера и предпочтительно, руксолитинибом, тофацитинибом, барицитинибом, СУТ387, GSK2586184, лестауртинибом, пакритинибом (SB1518) или TG101348.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения, соединения по изобретению вводят в комбинации с аналогами простаглицлина для лечения микротромбов.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения, соединения по изобретению вводят в комбинации со щелочной терапией, в качестве примера и предпочтительно, бикарбонатом натрия.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения, соединения по изобретению вводят в комбинации с ингибитором mTOR, в качестве примера и предпочтительно, эверолимусом или рапамицином.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения, соединения по изобретению вводят в комбинации с ингибитором NHE3, в качестве примера и предпочтительно, AZD1722 или тенапанором.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения, соединения по изобретению вводят в комбинации с модулятором eNOS, в качестве примера и предпочтительно, сапроптерином.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения, соединения по изобретению вводят в комбинации с ингибитором CTGF, в качестве примера и предпочтительно, FG-3019.

Суточное общее количество вводимого активного ингредиента обычно находится в диапазоне от около 0,001 мг/кг до около 200 мг/кг массы тела и составляет от порядка 0,01 мг/кг до порядка 50 мг/кг массы тела в сутки, более предпочтительно от порядка 0,01 мг/кг до порядка 20 мг/кг массы тела в сутки. Клинически полезные схемы дозирования варьируются от одного-трех раз в сутки до одного раза в четыре недели. Кроме того, «лекарственные каникулы», во время которых пациенту не назначают лекарство в течение определенного периода времени, могут быть полезны для общего баланса между фармакологическим эффектом и переносимостью. Единичная доза может включать в себя от порядка 0,5 мг до порядка 1500 мг активного ингредиента и вводиться один, несколько раз в день или менее одного раза в день. Средняя суточная доза для введения путем инъекции, включая внутривенные, внутримышечные, подкожные и парентеральные инъекции, а также при использовании инфузионных методов составит предпочтительно от 0,01 до 200 мг/кг общей массы тела. Среднесуточный режим дозирования при ректальном

введении составит предпочтительно от 0,01 до 200 мг/кг общей массы тела. Среднесуточный режим дозирования при вагинальном введении составит предпочтительно от 0,01 до 200 мг/кг общей массы тела. Среднесуточный режим дозирования при местном применении составит предпочтительно от 0,1 до 200 мг, с регулярностью введения от одного до четырех раз в сутки. Трансдермальная концентрация будет предпочтительно такой, которая необходима для поддержания суточной дозы на уровне от 0,01 до 200 мг/кг. Среднесуточный режим дозирования при введении ингаляционным путем составит предпочтительно от 0,01 до 100 мг/кг общей массы тела.

Само собой разумеется, что точная начальная и дальнейшая дозировка для каждого пациента будет варьироваться в зависимости от характера и тяжести состояния, определяемого лечащим врачом, активности конкретного используемого соединения, возраста и общего состояния пациента, времени введения, пути введения, скорости выведения лекарственного средства, комбинации лекарственных средств и т.д. Желаемый способ лечения и количество доз соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, эфира или композиции могут быть установлены специалистами в данной области техники с использованием обычных тестов лечения.

Тем не менее, при необходимости может потребоваться отклонение от указанной дозировки, в частности, с учетом массы тела, пути введения, индивидуальной реакции на действующее вещество, типа препарата и момента или интервала применения. Таким образом, в некоторых случаях может быть достаточно использовать меньшее количество указанного минимального количества, тогда как в других случаях необходимо превысить установленный верхний предел. При применении большего количества может быть целесообразно распределить их на несколько отдельных доз в течение дня.

В другом варианте осуществления изобретения, соединения формулы (I) по изобретению вводятся перорально один, два или три раза в день. В другом варианте осуществления изобретения, соединения формулы (I) по изобретению вводятся перорально один или два раза в день. В другом варианте осуществления изобретения, соединения формулы (I) по изобретению вводятся перорально один раз в день. Для перорального введения можно использовать лекарственную форму с быстрым высвобождением или модифицированным высвобождением.

За исключением случаев, когда указано иное, проценты в рамках приведенных ниже испытаний и примеров представляют собой массовый процент, а части – массовые части. Соотношения растворителей, коэффициенты разбавления и данные по концентрации жидкости/жидких растворов в каждом случае основаны на объеме. «м/об» означает «массово-объемное соотношение». Например, «10% м/об» означает, что: в 100 мл раствора или суспензии содержится 10 г вещества.

Настоящее изобретение также предусматривает фармацевтические композиции, которые содержат, по меньшей мере, один из указанных выше активаторов рГЦ, обычно вместе с одним или несколькими инертными, нетоксичными, фармацевтически подходящими эксципиентами, а также их применение в указанных выше целях. Этого можно добиться известным способом путем смешивания с инертными, нетоксичными, фармацевтически подходящими эксципиентами. К таким эксципиентам относятся носители (например, микрокристаллическая целлюлоза, лактоза, маннит), растворители (например, жидкие полиэтиленгликоли), эмульгаторы и диспергирующие или смачивающие вещества (например, додецилсульфат натрия, полиоксисорбитанолеат), связующие вещества (например, поливинилпирролидон), синтетические и природные полимеры (например, альбумин), стабилизаторы (например, антиоксиданты, например, аскорбиновая кислота), красители (например, неорганические пигменты, например, оксиды железа) и корректоры вкуса и/или запаха.

Другим вариантом осуществления изобретения является фармацевтическая композиция, содержащая, по меньшей мере, один из вышеупомянутых активаторов рГЦ в сочетании с одним или несколькими инертными нетоксичными фармацевтически приемлемыми эксципиентами для применения при лечении и/или профилактике офтальмологических заболеваний, выбранных из группы, включающей в себя диабетическую ретинопатию, непролиферативной диабетическую ретинопатию (НПДР) и диабетический макулярный отек (ДМО), глаукомную оптическую нейропатию и/или заболевание глаз, связанное с образованием катаракты.

Другим вариантом осуществления изобретения является фармацевтическая композиция, содержащая, по меньшей мере, один из вышеупомянутых активаторов рГЦ в сочетании с одним или несколькими инертными нетоксичными фармацевтически приемлемыми эксципиентами для применения при лечении и/или

профилактике офтальмологических заболеваний, выбранных из группы, включающей в себя диабетическую ретинопатию, непролиферативной диабетическую ретинопатию (НПДР) и диабетический макулярный отек (ДМО), глаукомную оптическую нейропатию и/или заболевание глаз, связанное с образованием катаракты.

Другим вариантом осуществления изобретения является фармацевтическая композиция, содержащая, по меньшей мере, один из вышеупомянутых активаторов рГЦ и, по меньшей мере, одно соединение, выбранное из группы, включающей в себя ингибиторы фосфодиэстеразы (PDE) 1, 2 и/или 5, для применения при лечении и/или профилактике офтальмологических заболеваний, выбранных из группы, включающей в себя диабетическую ретинопатию, непролиферативной диабетическую ретинопатию (НПДР) и диабетический макулярный отек (ДМО), глаукомную оптическую нейропатию и/или заболевание глаз, связанное с образованием катаракты.

Другим вариантом осуществления изобретения является фармацевтическая композиция, содержащая, по меньшей мере, один из вышеупомянутых активаторов рГЦ и, по меньшей мере, одно соединение, выбранное из группы, включающей в себя ингибиторы фосфодиэстеразы (PDE) 1, 2 и/или 5, для применения при лечении и/или профилактике офтальмологических заболеваний, выбранных из группы, включающей в себя диабетическую ретинопатию, непролиферативной диабетическую ретинопатию (НПДР) и диабетический макулярный отек (ДМО), глаукомную оптическую нейропатию и/или заболевание глаз, связанное с образованием катаракты.

Другим вариантом осуществления изобретения является комбинация для применения при лечении и/или профилактике заболевания глаз, выбранного из группы, состоящей из непролиферативной диабетической ретинопатии (НПДР), диабетический макулярный отёк (ДМО), окклюзии центральной вены сетчатки, окклюзии ветки вены сетчатки, окклюзии артерии сетчатки, ретинопатии недоношенных, глазного ишемического синдрома, радиационной ретинопатии, передней ишемической нейропатии зрительного нерва, ишемии, обусловленной анти-VEGF-терапией, оптических невритов и ишемических заболеваний сосудистой оболочки глаз, например, диабетической хориоидопатии, предпочтительно НПДР, содержащая, по меньшей мере, один активатор рГЦ и, по меньшей мере, одно

соединение, выбранное из группы, включающей ингибиторы фосфодиэстеразы 1, 2 и/или 5, кальций, витамин D и метаболиты витамина D, бисфосфонаты, выбранные из этидроната, клодроната, тилудроната, терипаратида, памидроната, неридроната, олапдроната, алендроната, ибандроната, ризедроната и золедроната, стронция ранелата, активные ингредиенты, подходящие для гормонозаместительной терапии при остеопорозе, выбранные из эстрогена и комбинации эстрогена и прогестерона, селективных модуляторов рецепторов эстрогена (SERMs), паратиреоидного гормона и аналогов паратиреоидного гормона, модуляторов лиганда рецептора-активатора ядерного фактора каппа-B (RANKL), ингибиторов склеростина и ингибиторов TGF- $\beta$ .

Другим вариантом осуществления изобретения является вышеупомянутая комбинация для применения при лечении и/или профилактике заболевания глаз, упомянутого выше, предпочтительно НПДР, причем, по меньшей мере, один активатор рГЦ выбран из перечня, включающего гидрохлорид 1-{1-[4-хлор-4'-(4-пропилпиперазин-1-ил)]бифенил]-2-ил}пиперидин-3-ил}-5-(дифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты (соединение формулы I-B), и/или гидрохлорид 1-(1-{4-хлор-4'-(4-(циклопропилметил)пиперазин-1-ил)]бифенил]-2-ил}пиперидин-3-ил)-5-(дифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты (соединение формулы I-C), и/или 1-{1-[4-хлор-4'-(4-изобутилпиперазин-1-ил)]бифенил]-2-ил}пиперидин-3-ил}-5-(дифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновую кислоту (соединение формулы I-D), и/или гидрохлорид 1-{1-[4-хлор-4'-(4-изобутилпиперазин-1-ил)]бифенил]-2-ил}пиперидин-3-ил}-5-(дифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты (соединение формулы I-E), и/или 1-[1-[5-хлор-2-[4-[4-(2,2,2-трифторэтил)пиперазин-1-ил]фенил]фенил]-3-пиперидил]-5-(дифторметил)пиразол-4-карбоновую кислоту (соединение формулы I-F), и/или (соединение формулы I-G), и/или 1-[1-{4-хлор-4'-(4-(2-метилпропил)пиперазин-1-ил)]бифенил]-2-ил}пиперидин-3-ил]-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновую кислоту (соединение формулы I-H), и/или гидрохлорид 1-[1-{4-хлор-4'-(4-(2-метилпропил)пиперазин-1-ил)]бифенил]-2-ил}пиперидин-3-ил]-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты (соединение формулы I-I), и/или гидрохлорид 1-[1-[5-хлор-2-[4-[4-(циклопропилметил)пиперазин-1-ил]фенил]фенил]-3-пиперидил]-5-(трифторметил)пиразол-4-карбоновой кислоты (соединение формулы I-J), и/или 1-[1-[5-хлор-2-[4-[4-(2,2,2-трифторэтил)пиперазин-1-ил]фенил]фенил]-3-пиперидил]-5-(трифторметил)пиразол-4-карбоновую кислоту

(соединение формулы I-K), предпочтительно 1-{1-[4-хлор-4'-(4-изобутилпиперазин-1-ил)]бифенил]-2-ил}пиперидин-3-ил}-5-(дифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновую кислоту (соединение формулы I-D) или гидрохлорид 1-{1-[4-хлор-4'-(4-изобутилпиперазин-1-ил)]бифенил]-2-ил}пиперидин-3-ил}-5-(дифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты (соединение формулы I-E).

Другим вариантом осуществления изобретения является вышеупомянутая комбинация для применения при лечении и/или профилактике заболевания глаз, упомянутого выше, предпочтительно НПДР, глаукомной оптической нейропатии и/или заболевания глаз, связанного с образованием катаракты причем, по меньшей мере, один активатор рГЦ выбран из перечня, включающего гидрохлорид 1-{1-[4-хлор-4'-(4-пропилпиперазин-1-ил)]бифенил]-2-ил}пиперидин-3-ил}-5-(дифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты (соединение формулы I-B), и/или гидрохлорид 1-(1-{4-хлор-4'-[4-(циклопропилметил)пиперазин-1-ил]]бифенил]-2-ил}пиперидин-3-ил)-5-(дифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты (соединение формулы I-C), и/или 1-{1-[4-хлор-4'-(4-изобутилпиперазин-1-ил)]бифенил]-2-ил}пиперидин-3-ил}-5-(дифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновую кислоту (соединение формулы I-D), и/или гидрохлорид 1-{1-[4-хлор-4'-(4-изобутилпиперазин-1-ил)]бифенил]-2-ил}пиперидин-3-ил}-5-(дифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты (соединение формулы I-E), и/или 1-[1-[5-хлор-2-[4-[4-(2,2,2-трифторэтил)пиперазин-1-ил]фенил]фенил]-3-пиперидил]-5-(дифторметил)пиразол-4-карбоновую кислоту (соединение формулы I-F), и/или (соединение формулы I-G), и/или 1-[1-{4-хлор-4'-[4-(2-метилпропил)пиперазин-1-ил]]1,1'-бифенил]-2-ил}пиперидин-3-ил]-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновую кислоту (соединение формулы I-H), и/или гидрохлорид 1-[1-{4-хлор-4'-[4-(2-метилпропил)пиперазин-1-ил]]1,1'-бифенил]-2-ил}пиперидин-3-ил]-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты (соединение формулы I-I), и/или гидрохлорид 1-[1-[5-хлор-2-[4-[4-(циклопропилметил)пиперазин-1-ил]фенил]фенил]-3-пиперидил]-5-(трифторметил)пиразол-4-карбоновой кислоты (соединение формулы I-J), и/или 1-[1-[5-хлор-2-[4-[4-(2,2,2-трифторэтил)пиперазин-1-ил]фенил]фенил]-3-пиперидил]-5-(трифторметил)пиразол-4-карбоновую кислоту (соединение формулы I-K), предпочтительно 1-{1-[4-хлор-4'-(4-изобутилпиперазин-1-ил)]бифенил]-2-ил}пиперидин-3-ил}-5-(дифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновую кислоту (соединение формулы I-D) или гидрохлорид 1-{1-[4-хлор-4'-(4-

изобутилпиперазин-1-ил)[бифенил]-2-ил]пиперидин-3-ил}-5-(дифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты (соединение формулы I-E).

Другим вариантом осуществления изобретения является одно из указанных выше комбинаций для применения при лечении и/или профилактике заболевания глаз, упомянутого выше, при этом, по меньшей мере, один ингибитор фосфодиэстеразы 5 выбран из группы, включающей в себя силденафил, варденафил, тадалафил и аванафил.

Другим вариантом осуществления изобретения является вышеупомянутая комбинация для применения при лечении и/или профилактике заболевания глаз, упомянутого выше, предпочтительно НПДР, глаукомной оптической нейропатии и/или заболевания глаз, связанного с образованием катаракты причем, по меньшей мере, один активатор рГЦ выбран из перечня, включающего гидрохлорид 1-{1-[4-хлор-4'-(4-пропилпиперазин-1-ил)[бифенил]-2-ил]пиперидин-3-ил}-5-(дифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты (соединение формулы I-B), и/или гидрохлорид 1-(1-{4-хлор-4'-(4-(циклопропилметил)пиперазин-1-ил)[бифенил]-2-ил}пиперидин-3-ил)-5-(дифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты (соединение формулы I-C), и/или 1-{1-[4-хлор-4'-(4-изобутилпиперазин-1-ил)[бифенил]-2-ил]пиперидин-3-ил}-5-(дифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновую кислоту (соединение формулы I-D), и/или гидрохлорид 1-{1-[4-хлор-4'-(4-изобутилпиперазин-1-ил)[бифенил]-2-ил]пиперидин-3-ил}-5-(дифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты (соединение формулы I-E), и/или 1-[1-[5-хлор-2-[4-[4-(2,2,2-трифторэтил)пиперазин-1-ил]фенил]фенил]-3-пиперидил]-5-(дифторметил)пиразол-4-карбоновую кислоту (соединение формулы I-F), и/или (соединение формулы I-G), и/или 1-[1-{4-хлор-4'-[4-(2-метилпропил)пиперазин-1-ил][1,1'-бифенил]-2-ил}пиперидин-3-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновую кислоту (соединение формулы I-H), и/или гидрохлорид 1-[1-{4-хлор-4'-[4-(2-метилпропил)пиперазин-1-ил][1,1'-бифенил]-2-ил}пиперидин-3-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты (соединение формулы I-I), и/или гидрохлорид 1-[1-[5-хлор-2-[4-[4-(циклопропилметил)пиперазин-1-ил]фенил]фенил]-3-пиперидил]-5-(трифторметил)пиразол-4-карбоновой кислоты (соединение формулы I-J), и/или 1-[1-[5-хлор-2-[4-[4-(2,2,2-трифторэтил)пиперазин-1-ил]фенил]фенил]-3-пиперидил]-5-(трифторметил)пиразол-4-карбоновую кислоту (соединение формулы I-K), предпочтительно 1-{1-[4-хлор-4'-(4-изобутилпиперазин-

1-ил)[бифенил]-2-ил]пиперидин-3-ил}-5-(дифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновую кислоту (соединение формулы I-D) или гидрохлорид 1-{1-[4-хлор-4'-(4-изобутилпиперазин-1-ил)[бифенил]-2-ил]пиперидин-3-ил}-5-(дифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты (соединение формулы I-E).

и при этом, по меньшей мере, один ингибитор фосфодиэстеразы 5 выбран из группы, включающей в себя силденафил, варденафил, тадалафил и аванафил.

Другим вариантом осуществления изобретения является вышеупомянутая комбинация для применения при лечении и/или профилактике заболевания глаз, упомянутого выше, предпочтительно НПДР, глаукомной оптической нейропатии и/или заболевания глаз, связанного с образованием катаракты причем, по меньшей мере, один активатор рГЦ выбран из перечня, включающего гидрохлорид 1-{1-[4-хлор-4'-(4-пропилпиперазин-1-ил)[бифенил]-2-ил]пиперидин-3-ил}-5-(дифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты (соединение формулы I-B), и/или гидрохлорид 1-(1-{4-хлор-4'-[4-(циклопропилметил)пиперазин-1-ил][бифенил]-2-ил}пиперидин-3-ил)-5-(дифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты (соединение формулы I-C), и/или 1-{1-[4-хлор-4'-(4-изобутилпиперазин-1-ил)[бифенил]-2-ил]пиперидин-3-ил}-5-(дифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновую кислоту (соединение формулы I-D), и/или гидрохлорид 1-{1-[4-хлор-4'-(4-изобутилпиперазин-1-ил)[бифенил]-2-ил]пиперидин-3-ил}-5-(дифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты (соединение формулы I-E), и/или 1-[1-[5-хлор-2-[4-[4-(2,2,2-трифторэтил)пиперазин-1-ил]фенил]фенил]-3-пиперидил]-5-(дифторметил)пиразол-4-карбоновую кислоту (соединение формулы I-F), и/или (соединение формулы I-G), и/или 1-[1-{4-хлор-4'-[4-(2-метилпропил)пиперазин-1-ил][1,1'-бифенил]-2-ил}пиперидин-3-ил]-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновую кислоту (соединение формулы I-H), и/или гидрохлорид 1-[1-{4-хлор-4'-[4-(2-метилпропил)пиперазин-1-ил][1,1'-бифенил]-2-ил}пиперидин-3-ил]-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты (соединение формулы I-I), и/или гидрохлорид 1-[1-[5-хлор-2-[4-[4-(циклопропилметил)пиперазин-1-ил]фенил]фенил]-3-пиперидил]-5-(трифторметил)пиразол-4-карбоновой кислоты (соединение формулы I-J), и/или 1-[1-[5-хлор-2-[4-[4-(2,2,2-трифторэтил)пиперазин-1-ил]фенил]фенил]-3-пиперидил]-5-(трифторметил)пиразол-4-карбоновую кислоту (соединение формулы I-K), предпочтительно гидрохлорид 1-{1-[4-хлор-4'-(4-изобутилпиперазин-1-ил)[бифенил]-2-ил]пиперидин-3-ил}-5-(дифторметил)-1Н-

пиразол-4-карбоновую кислоту (соединение формулы I-D) или 1-{1-[4-хлор-4'-(4-изобутилпиперазин-1-ил)]бифенил]-2-ил}пиперидин-3-ил}-5-(дифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты (соединение формулы I-E) и отличающийся тем, что антагонист минэралокортикоидных рецепторов выбран из группы, включающей в себя спиронолактон, эплеренон или финеренон.

Еще одним вариантом осуществления изобретения является фармацевтическая композиция для применения при лечении и/или профилактике заболевания глаз, упомянутого выше, предпочтительно НПДР и/или DME, более предпочтительно НПДР, содержащая, по меньшей мере, один активатор рГЦ, предпочтительно из 1-{1-[4-хлор-4'-(4-пропилпиперазин-1-ил)]бифенил]-2-ил}пиперидин-3-ил}-5-(дифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты гидрохлорид (соединение формулы I-B), и/или 1-(1-{4-хлор-4'-[4-(циклопропилметил)пиперазин-1-ил]]бифенил]-2-ил}пиперидин-3-ил)-5-(дифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты гидрохлорид (соединение формулы I-C), и/или 1-{1-[4-хлор-4'-(4-изобутилпиперазин-1-ил)]бифенил]-2-ил}пиперидин-3-ил}-5-(дифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновая кислота (соединение формулы I-D), и/или 1-{1-[4-хлор-4'-(4-изобутилпиперазин-1-ил)]бифенил]-2-ил}пиперидин-3-ил}-5-(дифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты гидрохлорид (соединение формулы I-E), и/или 1-[1-[5-хлор-2-[4-[4-(2,2,2-трифторэтил)пиперазин-1-ил]фенил]фенил]-3-пиперидил]-5-(дифторметил)пиразол-4-карбоновая кислота (соединение формулы I-F), и/или (соединение формулы I-G), и/или 1-[1-{4-хлор-4'-[4-(2-метилпропил)пиперазин-1-ил]]1,1'-бифенил]-2-ил}пиперидин-3-ил]-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновая кислота (соединение формулы I-H), и/или 1-[1-{4-хлор-4'-[4-(2-метилпропил)пиперазин-1-ил]]1,1'-бифенил]-2-ил}пиперидин-3-ил]-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты гидрохлорид (соединение формулы I-I), и/или 1-[1-[5-хлор-2-[4-[4-(циклопропилметил)пиперазин-1-ил]фенил]фенил]-3-пиперидил]-5-(трифторметил)пиразол-4-карбоновой кислоты гидрохлорид (соединение формулы I-J), и/или 1-[1-[5-хлор-2-[4-[4-(2,2,2-трифторэтил)пиперазин-1-ил]фенил]фенил]-3-пиперидил]-5-(трифторметил)пиразол-4-карбоновая кислота (соединение формулы I-K), предпочтительно 1-{1-[4-хлор-4'-(4-изобутилпиперазин-1-ил)]бифенил]-2-ил}пиперидин-3-ил}-5-(дифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновая кислота

(соединение формулы I-D) или 1-{1-[4-хлор-4'-(4-изобутилпиперазин-1-ил)]бифенил]-2-ил}пиперидин-3-ил}-5-(дифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты гидрохлорид (соединение формулы I-E) в комбинации с одним или более инертными нетоксичными фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами.

Еще одним вариантом осуществления изобретения является фармацевтическая композиция для применения при лечении и/или профилактике заболевания глаз, упомянутого выше, предпочтительно НПДР и/или DME, более предпочтительно НПДР, или диабетического макулярного отека (ДМО), глаукомной оптической нейропатии и/или заболевания глаз, связанного с образованием катаракты, содержащая, по меньшей мере, один активатор рГЦ, предпочтительно из 1-{1-[4-хлор-4'-(4-пропилпиперазин-1-ил)]бифенил]-2-ил}пиперидин-3-ил}-5-(дифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты гидрохлорид (соединение формулы I-B), и/или 1-(1-{4-хлор-4'-[4-(циклопропилметил)пиперазин-1-ил]бифенил]-2-ил}пиперидин-3-ил)-5-(дифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты гидрохлорид (соединение формулы I-C), и/или 1-{1-[4-хлор-4'-(4-изобутилпиперазин-1-ил)]бифенил]-2-ил}пиперидин-3-ил}-5-(дифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота (соединение формулы I-D), и/или 1-{1-[4-хлор-4'-(4-изобутилпиперазин-1-ил)]бифенил]-2-ил}пиперидин-3-ил}-5-(дифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты гидрохлорид (соединение формулы I-E), и/или 1-[1-[5-хлор-2-[4-[4-(2,2,2-трифторэтил)пиперазин-1-ил]фенил]фенил]-3-пиперидил]-5-(дифторметил)пиразол-4-карбоновая кислота (соединение формулы I-F), и/или (соединение формулы I-G), и/или 1-[1-{4-хлор-4'-[4-(2-метилпропил)пиперазин-1-ил]бифенил]-2-ил}пиперидин-3-ил]-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота (соединение формулы I-H), и/или 1-[1-{4-хлор-4'-[4-(2-метилпропил)пиперазин-1-ил]бифенил]-2-ил}пиперидин-3-ил]-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты гидрохлорид (соединение формулы I-I), и/или 1-[1-[5-хлор-2-[4-[4-(циклопропилметил)пиперазин-1-ил]фенил]фенил]-3-пиперидил]-5-(трифторметил)пиразол-4-карбоновой кислоты гидрохлорид (соединение формулы I-J), и/или 1-[1-[5-хлор-2-[4-[4-(2,2,2-трифторэтил)пиперазин-1-ил]фенил]фенил]-3-пиперидил]-5-(трифторметил)пиразол-4-карбоновая кислота (соединение формулы I-K), предпочтительно 1-{1-[4-хлор-4'-(4-изобутилпиперазин-1-ил)]бифенил]-2-

ил]пиперидин-3-ил}-5-(дифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновая кислота (соединение формулы I-D) или 1-{1-[4-хлор-4'-(4-изобутилпиперазин-1-ил)]бифенил]-2-ил}пиперидин-3-ил}-5-(дифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты гидрохлорид (соединение формулы I-E) в комбинации с одним или более инертными нетоксичными фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами.

Другим вариантом осуществления изобретения является вышеупомянутая фармацевтическая композиция для применения при лечении и/или профилактике заболевания глаз, упомянутого выше, предпочтительно НПДР и/или DME, диабетического макулярного отёка (ДМО), глаукомной оптической нейропатии и/или заболевания глаз, связанного с образованием катаракты, более предпочтительно НПДР, причем, по меньшей мере, один активатор рГЦ выбран из перечня, включающего 1-{1-[4-хлор-4'-(4-пропилпиперазин-1-ил)]бифенил]-2-ил}пиперидин-3-ил}-5-(дифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты гидрохлорид (соединение формулы I-B), и/или 1-(1-{4-хлор-4'-[4-(циклопропилметил)пиперазин-1-ил]бифенил]-2-ил}пиперидин-3-ил)-5-(дифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты гидрохлорид (соединение формулы I-C), и/или 1-{1-[4-хлор-4'-(4-изобутилпиперазин-1-ил)]бифенил]-2-ил}пиперидин-3-ил}-5-(дифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновая кислота (соединение формулы I-D), и/или 1-{1-[4-хлор-4'-(4-изобутилпиперазин-1-ил)]бифенил]-2-ил}пиперидин-3-ил}-5-(дифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты гидрохлорид (соединение формулы I-E), и/или 1-[1-[5-хлор-2-[4-[4-(2,2,2-трифторэтил)пиперазин-1-ил]фенил]фенил]-3-пиперидил]-5-(дифторметил)пиразол-4-карбоновая кислота (соединение формулы I-F), и/или (соединение формулы I-G), и/или 1-[1-{4-хлор-4'-[4-(2-метилпропил)пиперазин-1-ил][1,1'-бифенил]-2-ил}пиперидин-3-ил]-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновая кислота (соединение формулы I-H), и/или 1-[1-{4-хлор-4'-[4-(2-метилпропил)пиперазин-1-ил][1,1'-бифенил]-2-ил}пиперидин-3-ил]-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты гидрохлорид (соединение формулы I-I), и/или 1-[1-[5-хлор-2-[4-[4-(циклопропилметил)пиперазин-1-ил]фенил]фенил]-3-пиперидил]-5-(трифторметил)пиразол-4-карбоновой кислоты гидрохлорид (соединение формулы I-J), и/или 1-[1-[5-хлор-2-[4-[4-(2,2,2-трифторэтил)пиперазин-1-ил]фенил]фенил]-3-пиперидил]-5-

(трифторметил)пиразол-4-карбоновая кислота (соединение формулы I-K), предпочтительно 1-{1-[4-хлор-4'-(4-изобутилпиперазин-1-ил)]бифенил]-2-ил]пиперидин-3-ил}-5-(дифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота (соединение формулы I-D) или 1-{1-[4-хлор-4'-(4-изобутилпиперазин-1-ил)]бифенил]-2-ил]пиперидин-3-ил}-5-(дифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты гидрохлорид (соединение формулы I-E).

Еще одним вариантом осуществления изобретения является фармацевтическая композиция для применения при лечении и/или профилактике заболевания глаз, упомянутого выше, предпочтительно НПДР и/или DME, диабетического макулярного отёка (ДМО), глаукомной оптической нейропатии и/или заболевания глаз, связанного с образованием катаракты более предпочтительно НПДР, содержащая, по меньшей мере, одну из комбинаций, упомянутых выше, в комбинации с одним или более инертными нетоксичными фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами.

Способ лечения и/или профилактики заболевания глаз, упомянутого выше, предпочтительно НПДР и/или DME, диабетического макулярного отёка (ДМО), глаукомной оптической нейропатии и/или заболевания глаз, связанного с образованием катаракты более предпочтительно НПДР, у людей и животных путем введения эффективного количества, по меньшей мере, одного активатора рГЦ, упомянутого выше, предпочтительно 1-{1-[4-хлор-4'-(4-пропилпиперазин-1-ил)]бифенил]-2-ил]пиперидин-3-ил}-5-(дифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты гидрохлорид (соединение формулы I-B), и/или 1-(1-{4-хлор-4'-[4-(циклопропилметил)пиперазин-1-ил]]бифенил]-2-ил}пиперидин-3-ил)-5-(дифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты гидрохлорид (соединение формулы I-C), и/или 1-{1-[4-хлор-4'-(4-изобутилпиперазин-1-ил)]бифенил]-2-ил]пиперидин-3-ил}-5-(дифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота (соединение формулы I-D), и/или 1-{1-[4-хлор-4'-(4-изобутилпиперазин-1-ил)]бифенил]-2-ил]пиперидин-3-ил}-5-(дифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты гидрохлорид (соединение формулы I-E), и/или 1-[1-[5-хлор-2-[4-[4-(2,2,2-трифторэтил)пиперазин-1-ил]фенил]фенил]-3-пиперидил]-5-(дифторметил)пиразол-4-карбоновая кислота (соединение формулы I-F), и/или (соединение формулы I-G), и/или 1-[1-{4-хлор-4'-[4-(2-метилпропил)пиперазин-1-ил]]1,1'-бифенил]-2-ил}пиперидин-3-ил]-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-

карбоновая кислота (соединение формулы I-H), и/или 1-[1-{4-хлор-4'-[4-(2-метилпропил)пиперазин-1-ил][1,1'-бифенил]-2-ил}пиперидин-3-ил]-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты гидрохлорид (соединение формулы I-I), и/или 1-[1-[5-хлор-2-[4-[4-(циклопропилметил)пиперазин-1-ил]фенил]фенил]-3-пиперидил]-5-(трифторметил)пиразол-4-карбоновой кислоты гидрохлорид (соединение формулы I-J), и/или 1-[1-[5-хлор-2-[4-[4-(2,2,2-трифторэтил)пиперазин-1-ил]фенил]фенил]-3-пиперидил]-5-(трифторметил)пиразол-4-карбоновая кислота (соединение формулы I-K), предпочтительно 1-{1-[4-хлор-4'-(4-изобутилпиперазин-1-ил)[бифенил]-2-ил]пиперидин-3-ил}-5-(дифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота (соединение формулы I-D) или 1-{1-[4-хлор-4'-(4-изобутилпиперазин-1-ил)[бифенил]-2-ил]пиперидин-3-ил}-5-(дифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты гидрохлорид (соединение формулы I-E) или фармацевтической композиции, упомянутой выше.

В целом было обнаружено, что в случае парентерального введения для достижения хороших результатов предпочтительно вводить дозировку приблизительно от 0,001 до 1 мг/кг/день, то есть примерно от 0,01 до 0,5 мг/кг массы тела в сутки. В случае перорального введения, форма для перорального введения содержит 0,1 мг - 500 мг, предпочтительно 1 мг - 120 мг, наиболее предпочтительно 2,5 мг - 50 мг или 2,5 мг - 60 мг как минимум одного из соединений по изобретению.

В предпочтительном варианте осуществления форма для перорального введения содержит 0.1 мг - 500 мг, предпочтительно 1 мг - 120 мг, наиболее предпочтительно 2.5 мг - 50 мг или 2.5 мг - 60 мг соединения формулы 1-{1-[4-хлор-4'-(4-пропилпиперазин-1-ил)[бифенил]-2-ил]пиперидин-3-ил}-5-(дифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты гидрохлорид (соединение формулы I-B), и/или 1-(1-{4-хлор-4'-[4-(циклопропилметил)пиперазин-1-ил][бифенил]-2-ил}пиперидин-3-ил)-5-(дифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты гидрохлорид (соединение формулы I-C), и/или 1-{1-[4-хлор-4'-(4-изобутилпиперазин-1-ил)[бифенил]-2-ил]пиперидин-3-ил}-5-(дифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота (соединение формулы I-D), и/или 1-{1-[4-хлор-4'-(4-изобутилпиперазин-1-ил)[бифенил]-2-ил]пиперидин-3-ил}-5-(дифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты гидрохлорид (соединение формулы I-E), и/или 1-[1-[5-хлор-2-[4-[4-(2,2,2-трифторэтил)пиперазин-1-ил]фенил]фенил]-3-пиперидил]-5-

(дифторметил)пиразол-4-карбоновая кислота (соединение формулы I-F), и/или (соединение формулы I-G), и/или 1-[1-{4-хлор-4'-[4-(2-метилпропил)пиперазин-1-ил][1,1'-бифенил]-2-ил}пиперидин-3-ил]-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота (соединение формулы I-H), и/или 1-[1-{4-хлор-4'-[4-(2-метилпропил)пиперазин-1-ил][1,1'-бифенил]-2-ил}пиперидин-3-ил]-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты гидрохлорид (соединение формулы I-I), и/или 1-[1-[5-хлор-2-[4-[4-(циклопропилметил)пиперазин-1-ил]фенил]фенил]-3-пиперидил]-5-(трифторметил)пиразол-4-карбоновой кислоты гидрохлорид (соединение формулы I-J), и/или 1-[1-[5-хлор-2-[4-[4-(2,2,2-трифторэтил)пиперазин-1-ил]фенил]фенил]-3-пиперидил]-5-(трифторметил)пиразол-4-карбоновая кислота (соединение формулы I-K), предпочтительно 1-{1-[4-хлор-4'-(4-изобутилпиперазин-1-ил)[бифенил]-2-ил]пиперидин-3-ил}-5-(дифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота (соединение формулы I-D) или 1-{1-[4-хлор-4'-(4-изобутилпиперазин-1-ил)[бифенил]-2-ил]пиперидин-3-ил}-5-(дифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты гидрохлорид (соединение формулы I-E).

В еще одном предпочтительном варианте осуществления форма для перорального введения содержит 0.1 мг - 500 мг, предпочтительно 1 мг - 120 мг, наиболее предпочтительно 2.5 мг - 50 мг или 2.5 мг - 60 мг или 4 мг - 45 мг или 4 - 90 мг или 4 - 180 мг соединения формулы 1-{1-[4-хлор-4'-(4-пропилпиперазин-1-ил)[бифенил]-2-ил]пиперидин-3-ил}-5-(дифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты гидрохлорид (соединение формулы I-B), и/или 1-(1-{4-хлор-4'-[4-(циклопропилметил)пиперазин-1-ил][бифенил]-2-ил}пиперидин-3-ил)-5-(дифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты гидрохлорид (соединение формулы I-C), и/или 1-{1-[4-хлор-4'-(4-изобутилпиперазин-1-ил)[бифенил]-2-ил]пиперидин-3-ил}-5-(дифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота (соединение формулы I-D), и/или 1-{1-[4-хлор-4'-(4-изобутилпиперазин-1-ил)[бифенил]-2-ил]пиперидин-3-ил}-5-(дифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты гидрохлорид (соединение формулы I-E), и/или 1-[1-[5-хлор-2-[4-[4-(2,2,2-трифторэтил)пиперазин-1-ил]фенил]фенил]-3-пиперидил]-5-(дифторметил)пиразол-4-карбоновая кислота (соединение формулы I-F), и/или (соединение формулы I-G), и/или 1-[1-{4-хлор-4'-[4-(2-метилпропил)пиперазин-1-ил][1,1'-бифенил]-2-ил}пиперидин-3-ил]-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-

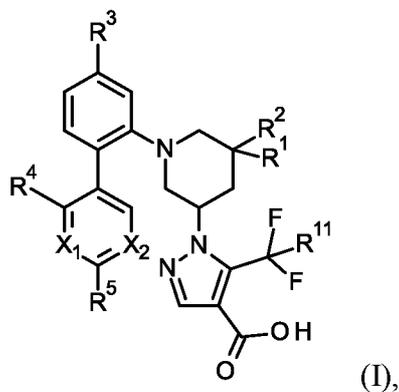
карбоновая кислота (соединение формулы I-H), и/или 1-[1-{4-хлор-4'-[4-(2-метилпропил)пиперазин-1-ил][1,1'-бифенил]-2-ил}пиперидин-3-ил]-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты гидрохлорид (соединение формулы I-I), и/или 1-[1-[5-хлор-2-[4-[4-(циклопропилметил)пиперазин-1-ил]фенил]фенил]-3-пиперидил]-5-(трифторметил)пиразол-4-карбоновой кислоты гидрохлорид (соединение формулы I-J), и/или 1-[1-[5-хлор-2-[4-[4-(2,2,2-трифторэтил)пиперазин-1-ил]фенил]фенил]-3-пиперидил]-5-(трифторметил)пиразол-4-карбоновая кислота (соединение формулы I-K), предпочтительно 1-{1-[4-хлор-4'-(4-изобутилпиперазин-1-ил)[бифенил]-2-ил]пиперидин-3-ил}-5-(дифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота (соединение формулы I-D) или 1-{1-[4-хлор-4'-(4-изобутилпиперазин-1-ил)[бифенил]-2-ил]пиперидин-3-ил}-5-(дифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты гидрохлорид (соединение формулы I-E), very предпочтительно 1-{1(3R)-[4-хлор-4'-(4-изобутилпиперазин-1-ил)[бифенил]-2-ил]пиперидин-3-ил}-5-(дифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота (соединение формулы I-D-R) или 1-{1(3R)-[4-хлор-4'-(4-изобутилпиперазин-1-ил)[бифенил]-2-ил]пиперидин-3-ил}-5-(дифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты гидрохлорид (соединение формулы I-E-R).

Подходящими дозировками для перорального введения являются, например, 1 мг, 2 мг, 2,5 мг, 3 мг, 4 мг, 5 мг, 6 мг, 7 мг, 7,5 мг, 8 мг, 9 мг, 10 мг, 12,5 мг, 15 мг, 17,5 мг, 20 мг, 25 мг, 30 мг, 35 мг, 40 мг, 45 мг, 50 мг, 60 мг, 70 мг, 75 мг, 80 мг, 90 мг, 100 мг, 120 мг, 125 мг, 150 мг, 175 мг или 200 мг, предпочтительно 4 мг, 5 мг, 6 мг, 7 мг, 7,5 мг, 8 мг, 9 мг, 10 мг, 12,5 мг, 15 мг, 17,5 мг, 20 мг, 25 мг, 30 мг, 35 мг, 40 мг, 45 мг.

Тем не менее, в соответствующих случаях может возникнуть необходимость отклониться от указанных дозировок, в частности, в зависимости от массы тела, пути введения, индивидуальной реакции на активное соединение, природы препарата и времени или интервала, в течение которого происходит введение. Например, в некоторых случаях может быть достаточно дозировки, которая меньше указанной выше минимальной дозировки, тогда как в других случаях указанный верхний предел необходимо будет превысить. В случае применения относительно больших дозировок может быть целесообразно разделить их на несколько отдельных доз в течение дня.

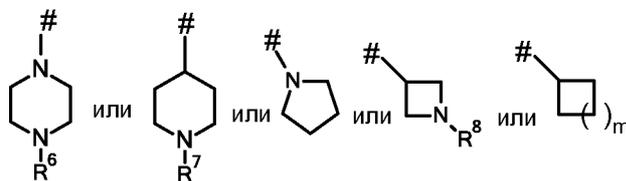
## Конкретные варианты осуществления

1. Активатор рГЦ формулы (I) для применения в пероральном лечении и/или профилактике заболеваний глаз



в которой

- R<sup>1</sup> представляет собой водород или галоген,
- R<sup>2</sup> представляет собой водород или галоген,
- R<sup>3</sup> представляет собой хлор или трифторметил,
- R<sup>4</sup> представляет собой водород, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил,
- R<sup>5</sup> представляет собой группу формулы



где # означает точку присоединения к ароматической или гетероароматической 6-кольцевой системе; причем m означает 0 - 4

- R<sup>6</sup> представляет собой
  - C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, при необходимости, замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из метила, трифторметокси, нитрила, амидо,
  - C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-галогеноалкил, при необходимости, замещенный 1 - 5 фтор-заместителями,
  - C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкил,
  - C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкил-метил, при необходимости, замещенный 1 - 5 фтор-заместителями или трифторметильной группой,
  - C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилкарбонил, при необходимости, замещенный 1 - 3 фтор-

заместителями,

C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкил-карбонил, при необходимости, замещенный 1 - 3 фтор-заместителями или

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкокси-карбонил, при необходимости, замещенным метокси, трифторметокси, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкил,

(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-циклоалкокси-карбонил,

моно-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкиламинокарбонил,

(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкилсульфонил или

оксетанил,

спиро[2.2]пентан-2-илметил или [(3-фтор-1-бицикло[1.1.1]пентанил)-метил,

R<sup>7</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилкарбонил, при необходимости, замещенный C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкильной группой,

R<sup>8</sup> представляет собой C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-галогеноалкил, замещенный 1 - 6 фтор-заместителями,

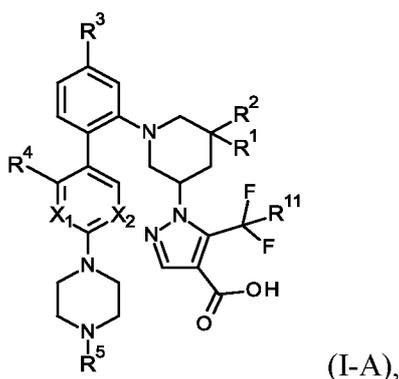
R<sup>11</sup> представляет собой водород или фтор-заместитель

X<sub>1</sub> представляет собой азот или углерод, или C-F

X<sub>2</sub> представляет собой азот или углерод

и его соли, сольваты и сольваты солей.

2. Активатор рГЦ для применения по п. 1, отличающийся тем, что активатор рГЦ соответствует следующей формуле (I-A)



в которой

R<sup>1</sup> представляет собой водород или галоген,

R<sup>2</sup> представляет собой водород или галоген,

R<sup>3</sup> представляет собой хлор или трифторметил,

R<sup>4</sup> представляет собой водород или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил

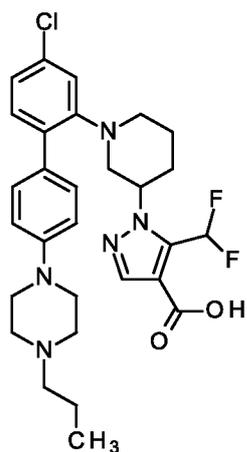
$R^5$  представляет собой, при необходимости, замещенный  $C_1$ - $C_6$ -алкил

$R^{11}$  представляет собой водород или фтор-заместитель

$X_1$  представляет собой азот или углерод

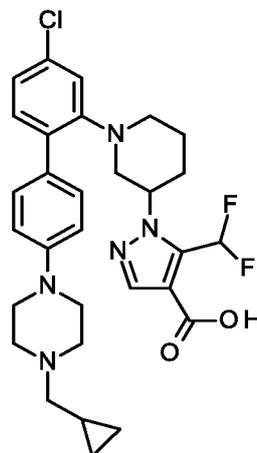
$X_2$  представляет собой азот или углерод и его соли, его сольваты и сольваты его солей.

3. Активатор рГЦ для применения по п. 1, отличающийся тем, что активатор рГЦ выбран из группы, включающей



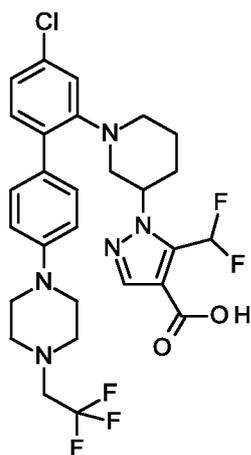
(I-B)

x HCl



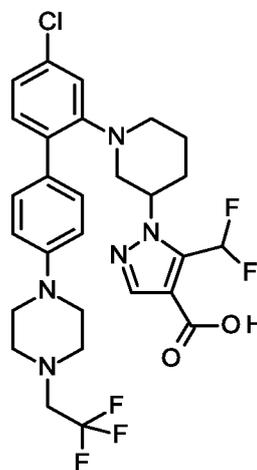
(I-C)

x HCl



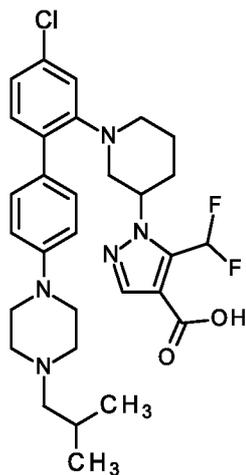
Энантиомер 1

(I-F)

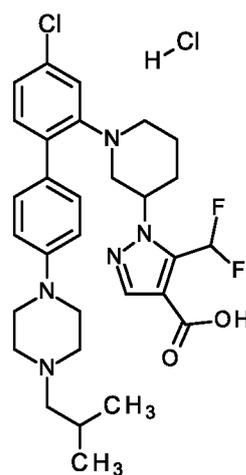


Энантиомер 2.

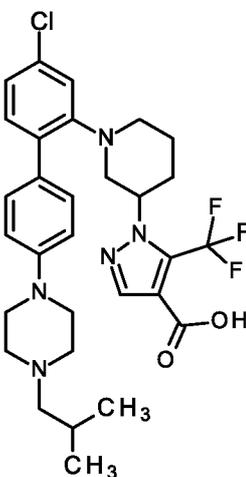
(I-G)



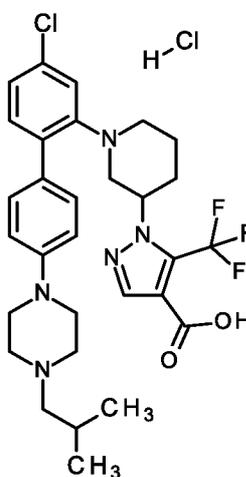
(I-D)



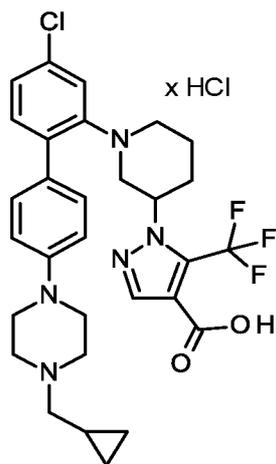
(I-E)



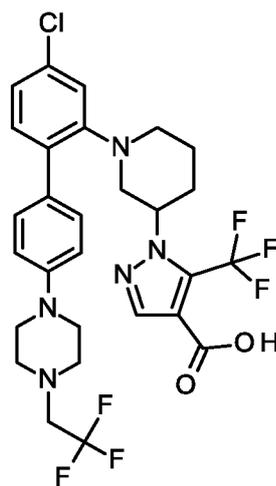
(I-H)



(I-I)



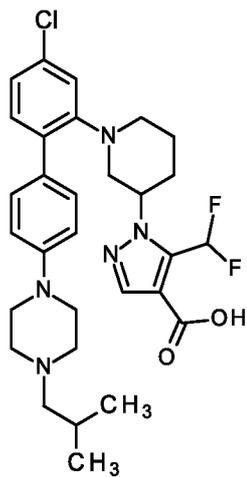
(I-J)



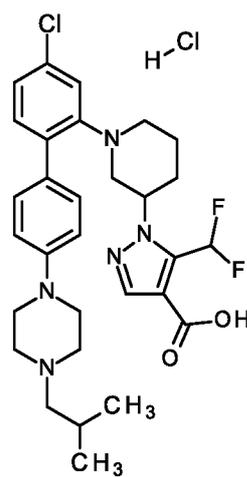
(I-K)

и его соли, сольваты и сольваты солей.

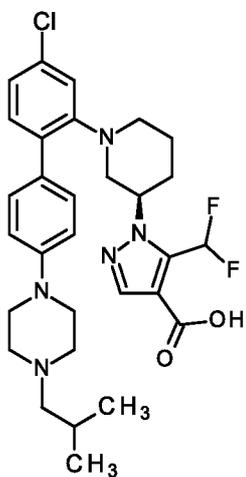
4. Активатор рГЦ для применения по п. 1, отличающийся тем, что активатор рГЦ выбран из группы, включающей



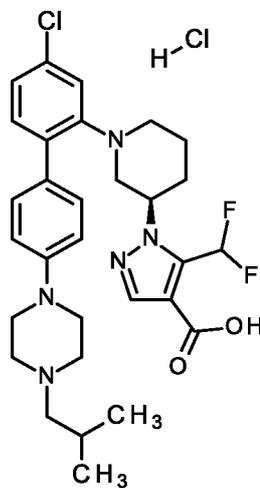
(I-D)



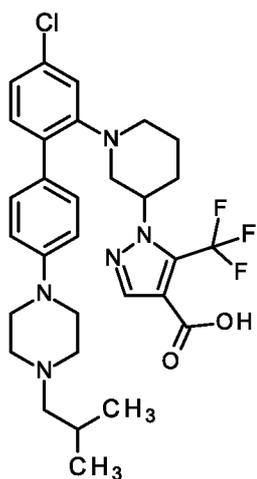
(I-E)



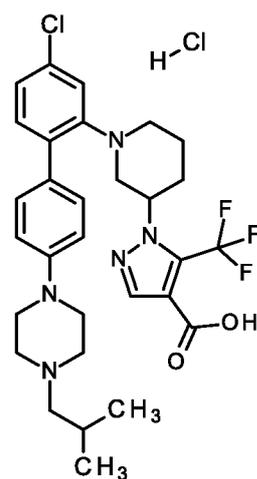
(I-D-R)



(I-E-R)



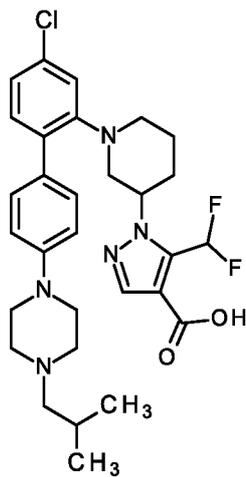
(I-H)



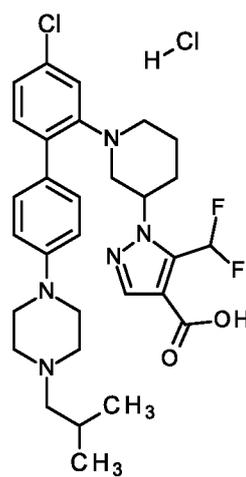
(I-I)

и его соли, сольваты и сольваты солей.

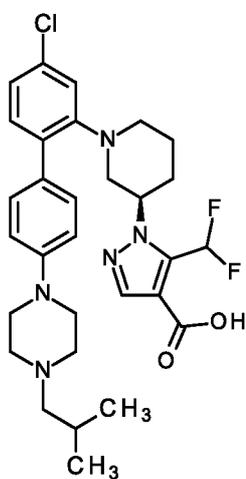
5. Активатор рГЦ для применения по п. 1, отличающийся тем, что активатор рГЦ выбран из группы, включающей



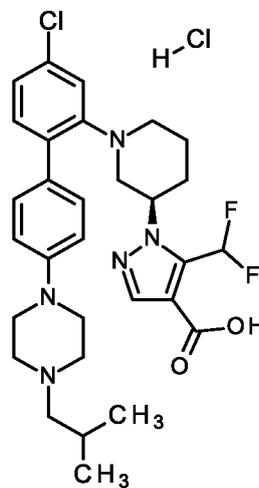
(I-D)



(I-E)



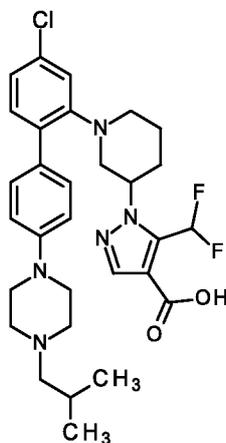
(I-D-R)



(I-E-R)

и его соли, сольваты и сольваты солей.

6. Активатор рГЦ для применения по п. 1, отличающийся тем, что активатор рГЦ представляет собой ((I-D)



(I-D),

и его соли, сольваты и сольваты солей.





12. Активатор рГЦ для применения по любому из пп. 1 - 11, отличающийся тем, что заболевание глаз связано с повреждением нейроваскулярной единицы, помутнением хрусталика (катарактой) или нейродегенерацией ганглиозных клеток сетчатки/фоторецепторов.

13. Активатор рГЦ для применения по любому из пп. 1 - 12, отличающийся тем, что заболевание глаз выбрано из перечня, включающего непролиферативную диабетическую ретинопатию, диабетический макулярный отёк, окклюзию центральной вены сетчатки, окклюзию ветки вены сетчатки, окклюзию артерии сетчатки, ретинопатию недоношенных, глазной ишемический синдром, радиационную ретинопатию, переднюю ишемическую нейропатию зрительного нерва, ишемию, обусловленную анти-VEGF-терапией, оптических нейропатий и хлороидальных ишемических болезней.

14. Активатор рГЦ для применения по любому из пп. 1 - 13, отличающийся тем, что заболевание глаз выбрано из перечня, выбранного из перечня, включающего непролиферативную диабетическую ретинопатию, нейропатию зрительного нерва и катаракту.

15. Активатор рГЦ для применения по любому из пп. 1 - 14, отличающийся тем, что заболевание глаз представляет собой непролиферативную диабетическую ретинопатию.

16. Активатор рГЦ для применения в непролиферативной диабетической ретинопатии по п. 15, причем шкала тяжести диабетической ретинопатии (ШТДР) составляет 35 - 53.

17. Активатор рГЦ для применения в непролиферативной диабетической ретинопатии по п. 15, причем шкала тяжести диабетической ретинопатии (ШТДР) составляет 43 - 53.

18. Активатор рГЦ для применения в непролиферативной диабетической ретинопатии по п. 15, отличающийся тем, что прогрессирование заболевания прекращается, и функция сетчатки восстанавливается до более здорового состояния (отмена прогрессирования заболевания).

19. Активатор рГЦ для применения в непролиферативной диабетической ретинопатии по п. 15, при этом непролиферативная диабетическая ретинопатия осложняется тем, что ишемический макулярный отёк.

20. Активатор рГЦ для применения по п. 19, отличающийся тем, что ишемический макулярный отёк вызван ДР, окклюзией ветки вены сетчатки или радиационной ретинопатией.

21. Активатор рГЦ для применения по любому из пп. 1 - 11, отличающийся тем, что заболевание глаз выбрано из перечня оптических нейропатий, состоящего из глаукоматозной оптической нейропатии, ишемической оптической нейропатии, травматической оптической нейропатии, не связанной с артериитом передней ишемической оптической нейропатии, оптической нейропатии, наследственной оптической нейропатии Лебера, метанол-индуцированной оптической нейропатии и возрастной макулярной дегенерации.

22. Активатор рГЦ для применения по п. 21, отличающийся тем, что оптическая нейропатия представляет собой глаукомную оптическую нейропатию.

23. Активатор рГЦ для применения по п. 21, отличающийся тем, что глаукоматозной оптической нейропатии вызван острой закрытоугольной глаукомой.

24. Активатор рГЦ для применения по пп. 1 - 11, отличающийся тем, что заболевание глаз связано с образованием катаракты.

25. Активатор рГЦ для применения по п. 24, в случаях, когда причина образования катаракты выбранного из перечня, включающего в себя возрастную катаракту, катаракту, вызванную диабетом, катаракту, вызванную стероидами, травматическую катаракту, врожденную катаракту.

26. Активатор рГЦ для применения по п. 24, в случаях, когда причиной образования катаракты является катаракта, вызванная диабетом, вторичная по отношению к диабету 1 или 2 типа.

27. Активатор рГЦ для применения по п. 24, при этом причиной возникновения катаракты является катаракта, вызванная диабетом после осложнения сахарного диабета 1 типа.

28. Комбинация для применения по любому из пп. 1 - 27, содержащая, по меньшей мере, один активатор рГЦ по любому из пп. 1 - 11 и, по меньшей мере, одно соединение, выбранное из группы, включающей ингибиторы фосфодиэстеразы 1, 2 и/или 5, кальций, витамин D и метаболиты витамина D, бисфосфонаты, выбранные из этидроната, клодроната, тилудроната, терипаратида, памидроната, неридроната,

олпадроната, алендроната, ибандроната, ризедроната и золедроната, стронция ранелата, активные ингредиенты, подходящие для гормонозаместительной терапии при остеопорозе, выбранные из эстрогена и комбинации эстрогена и прогестерона, селективных модуляторов рецепторов эстрогена, паратиреоидного гормона и аналогов паратиреоидного гормона, модуляторов лиганда рецептора-активатора ядерного фактора каппа-В, ингибиторов склеростина и ингибиторов TGF- $\beta$ .

29. Комбинация для применения по п. 28, отличающаяся тем, что где, по меньшей мере, один ингибитор фосфодиэстеразы 5 выбран из группы, включающей в себя силденафил, варденафил, тадалафил и аванафил.

30. Комбинация для применения по любому из пп. 1 - 27, содержащая, по меньшей мере, один активатор рГЦ по любому из пп. 1 - 11 и, по меньшей мере, один антагонист минэралокортикоидных рецепторов, выбранный из группы, состоящей из спиронолактона, эплеренона или фиренона.

31. Фармацевтическая композиция для применения по любому из пп. 1 - 27, содержащая, по меньшей мере, один активатор рГЦ по любому из пп. 1 - 11 и одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

32. Фармацевтическая композиция для применения по любому из пп. 1 - 27, содержащая, по меньшей мере, один активатор рГЦ по любому из пп. 1 - 11 и одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, отличающаяся тем, что препаративная форма находится в виде системы с осмотическим высвобождением.

33. Фармацевтическая композиция для применения по любому из пп. 1 - 27, содержащая активатор рГЦ по любому из пп. 1 - 11 и одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, отличающаяся тем, что активатор рГЦ выбран из группы, состоящей из соединения формулы I, (I-A), (I-B), (I-C), (I-D), (I-D-R), (I-E), (I-E-R), (I-F), (I-G), (I-H), (I-I), (I-J), (I-K), предпочтительно ((I-D), (I-D-R) или (I-E), (I-E-R) или (I-H) или (I-I) и что активатор рГЦ присутствует в количестве 0.1 мг - 500 мг, предпочтительно 1 мг - 120 мг, наиболее предпочтительно 2.5 мг - 50 мг или 2.5 мг - 60 мг.

34. Фармацевтическая композиция для применения в пероральном лечении и/или профилактике заболеваний глаз, отличающаяся тем, что заболевание глаз представляет собой НПДР, включающую рГЦ активатор по любому из пп. 1 - 11 и

одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, отличающаяся тем, что активатор рГЦ выбран из группы, состоящей из соединения формулы ((I-D), (I-D-R), (I-E), (I-E-R) или (I-H) или (I-I) и что активатор рГЦ присутствует в количестве 0.1 мг - 500 мг, предпочтительно 1 мг - 120 мг, наиболее предпочтительно 2.5 мг - 50 мг или 2.5 мг - 60 мг.

35. Фармацевтическая композиция для применения в пероральном лечении и/или профилактике заболеваний глаз, отличающаяся тем, что заболевание глаз представляет собой НПДР, включающую рГЦ активатор по любому из пп. 1 - 11 и одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, отличающаяся тем, что активатор рГЦ выбран из группы, состоящей из соединения формулы ((I-D), (I-D-R), (I-E) или (I-E-R) и что активатор рГЦ присутствует в количестве 0.1 мг - 500 мг, предпочтительно 1 мг - 120 мг, наиболее предпочтительно 2.5 мг - 50 мг или 2.5 мг - 60 мг.

36. Фармацевтическая композиция для применения в пероральном лечении и/или профилактике заболеваний глаз, отличающаяся тем, что заболевание глаз представляет собой НПДР, включающую рГЦ активатор по любому из пп. 1 - 11 и одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, отличающаяся тем, что активатор рГЦ выбран из группы, состоящей из соединения формулы ((I-D), (I-D-R), (I-E) или (I-E-R) и что активатор рГЦ присутствует в количестве 0.1 мг - 500 мг, предпочтительно 1 мг - 120 мг, наиболее предпочтительно 2.5 мг - 50 мг или 2.5 мг - 60 мг, также наиболее предпочтительно 4 мг - 45 мг или 4 - 90 мг или 4 - 180 мг.

37. Фармацевтическая композиция для применения по любому из пп. 1 - 27, содержащая комбинацию по п. 28 или 29 и одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

38. Фармацевтическая композиция для применения по любому из пп. 1 - 27, содержащая комбинацию по п. 28 или 29 и одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, отличающаяся тем, что активатор рГЦ выбран из группы, состоящей из соединения формулы I, (I-A), (I-B), (I-C), (I-D), (I-D-R), (I-E), (I-E-R), (I-F), (I-G), (I-H), (I-I), (I-J), (I-K), предпочтительно ((I-D), (I-D-R) или (I-E), (I-E-R) или (I-H) или (I-I), и что активатор рГЦ присутствует в количестве 0.1 мг - 500 мг, предпочтительно 1 мг - 120 мг, наиболее предпочтительно 2.5 мг - 50

мг или 2.5 мг - 60 мг.

39. Фармацевтическая композиция для применения по любому из пп. 1 - 27, содержащая комбинацию по п. 28 или 29 и одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, отличающаяся тем, что активатор рГЦ выбран из группы, состоящей из соединения формулы ((I-D), (I-D-R) или (I-E), (I-E-R)), и что активатор рГЦ присутствует в количестве 0.1 мг - 500 мг, предпочтительно 1 мг - 120 мг, наиболее предпочтительно 2.5 мг - 50 мг или 2.5 мг - 60 мг, также наиболее предпочтительно 4 мг - 45 мг или 4 - 90 мг или 4 - 180 мг.

40. Способ лечения и/или профилактики заболевания глаз, выбранного из перечня, включающего непролиферативную диабетическую ретинопатию и диабетический макулярный отёк у людей и животных путем введения эффективного количества, по меньшей мере, одного активатора рГЦ по любому из пп. 1 - 11 или фармацевтической композиции, как определено в любом из пп. 31 - 39.

41. Способ лечения и/или профилактики заболевания глаз, выбранного из перечня, включающего непролиферативную диабетическую ретинопатию и диабетический макулярный отёк у людей и животных путем введения эффективного количества, по меньшей мере, одного активатора рГЦ, выбранного из группы, состоящей из соединения формулы ((I-D), (I-D-R) или (I-E), (I-E-R) или фармацевтической композиции, как определено в любом из пп. 31 - 39.

42. Способ перорального лечения и/или профилактики заболевания глаз, выбранного из перечня, выбранного из перечня, включающего непролиферативную диабетическую ретинопатию, нейропатию зрительного нерва и катаракту, у людей и животных путем введения эффективного количества, по меньшей мере, одного активатора рГЦ по любому из пп. 1 - 11 или фармацевтической композиции, как определено в любом из пп. 31 - 39.

43. Способ перорального лечения и/или профилактики заболевания глаз, выбранного из перечня, включающего непролиферативную диабетическую ретинопатию, глаукомную оптическую нейропатию, отличающийся тем, что заболевание глаз связано с образованием катаракты и диабетический макулярный отёк у людей и животных путем введения эффективного количества, по меньшей мере, одного активатора рГЦ по любому из пп. 1 - 10 или фармацевтической композиции, как определено в любом из пп. 31 - 39.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

### Таблица 1 Сокращения

В Таблице ниже перечислены сокращения, используемые по тексту настоящего документа.

<b>Сокращение</b>	<b>Значение</b>
ВН <sub>3</sub> ·ТГФ	Боран–тетрагидрофуран
БИНАП	2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил
шир.	широкий (сигнал <sup>1</sup> H-ЯМР)
ХИ	химическая ионизация
д	дублет (сигнал <sup>1</sup> H-ЯМР)
сут.	сутки
ДМД	диодно-матричный детектор
дд	двойной дублет
DMF	N,N-диметилформамид
DMSO	диметилсульфоксид
ИРЭП	ионизация распылением в электрическом поле
EtOAc	Этилацетат
ч	час(-ы)
NATU	1-[Бис(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний-3-оксид гексафторфосфат, CAS 148893-10-1
ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография
ЖХ-МС	жидкостная хроматомасс-спектрометрия
м	мультиплет (сигнал <sup>1</sup> H-ЯМР)
М	молярный
мин	минута(-ы)
МС	масс-спектрометрия
MTBE	метил-трет-бутиловый эфир
NaBH <sub>4</sub>	Боргидрид натрия, тетрагидроборат натрия
NaHCO <sub>3</sub>	Гидрокарбонат натрия
Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	Сульфат натрия
ЯМР	Ядерная магнитно-резонансная спектроскопия: химические сдвиги (δ) указаны в миллионных долях. За исключением случаев, когда указано иное,

	химические сдвиги корректировали, устанавливая сигнал DMSO на уровне 2,50 м.д.
ФДМ	Фотодиодная матрица
Pd <sub>2</sub> dba <sub>3</sub>	Трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0), номер CAS 51364-51-3
Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	Тетракис(трифенилфосфан)палладий(0), номер CAS 14221-01-3
колич.	количественный
рацемич.	рацемический
R <sub>t</sub> , Rt	время удерживания (измеренное с помощью ВЭЖХ или СЭЖХ) в минутах
RuPhos Pd G3	<b>(2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II) метансульфонат</b> , номер CAS 1445085-77-7
c	синглет (сигнал <sup>1</sup> H-ЯМР)
СФХ	Сверхкритическая флюидная хроматография
ОКД	Одиночный квадрупольный детектор
t	триплет (сигнал <sup>1</sup> H-ЯМР)
тд	тройной дуплет (сигнал <sup>1</sup> H-ЯМР)
ТФУК	трифторуксусная кислота
ТГФ	тетрагидрофуран
УЭЖХ	ультраэффективная жидкостная хроматография
ЩФ	2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизобипропилфенил, номер CAS 564483-18-7

Иные не указанные здесь сокращения имеют значения, привычные для специалиста в данной области.

Различные аспекты изобретения, описанные в настоящей заявке, проиллюстрированы следующими примерами, которые никоим образом не ограничивают предмет настоящего изобретения. Любые публикации, указанные по тексту настоящей заявки, в полном объеме включены в нее посредством ссылки.

Примеры трестов и экспериментов, описанные в настоящем документе, предназначены для иллюстрации настоящего изобретения, при этом само изобретение не ограничено приведенными примерами.

## **ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ - ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ**

Все реагенты, синтез которых не описан в экспериментальной части, представляют собой реагенты, которые являются коммерчески доступными, известными соединениями, либо могут быть получены из известных соединений известными методами специалистом в данной области.

Соединения и промежуточные продукты, полученные с использованием способов изобретения, могут требовать проведения очистки. Очистка органических соединений хорошо известна специалистам в данной области, при этом для очистки одного и того же соединения может быть предусмотрено несколько способов. В некоторых случаях необходимость в очистке может отсутствовать. В некоторых случаях очистка соединения выполняется за счет кристаллизации. В некоторых случаях примеси можно удалить с помощью подходящего растворителя. В некоторых случаях соединения очищают с помощью хроматографии, особенно флэш-колоночной хроматографии с использованием, например, предварительно упакованных картриджей с силикагелем, например, картриджей Biotage SNAP KP-Sil® или KP-NH® в сочетании с системой автоочистки Biotage (SP4® или isolera Four®) и элюентов, таких как градиенты гексана/этилацетата или ДХМ/метанол. В некоторых случаях соединения очищают с помощью препаративной ВЭЖХ, например, с использованием автоочистителя Waters, оснащенного диодно-матричным детектором и/или онлайн-масс-спектрометра с ионизацией с распылением в электрическом поле в сочетании с подходящей предварительно загруженной колонкой с обращенной фазой и элюентами, такими как градиенты воды и ацетонитрил, который может содержать такие добавки, как трифторуксусная кислота, муравьиная кислота или водный раствор аммиака.

В некоторых случаях описанные выше способы очистки позволяют получить те соединения по настоящему изобретению, которые обладают достаточно основной или кислотной функциональностью в форме соли, например, в случае соединения по настоящему изобретению, которое является достаточно основным, трифторацетат или соль муравьиной кислоты или, например, в случае соединения по настоящему изобретению, которое является достаточно кислым, например, соль аммония. Соль такого типа может быть либо преобразована в форму свободного основания или свободной кислоты, соответственно, различными способами, известными специалисту в данной области, либо использоваться в виде соли при

проведении последующих биологических анализов. Следует понимать, что конкретная форма (например, соль, свободное основание и т.д.) соединения по настоящему изобретению, выделенного и описанного в настоящем документе, не обязательно является единственной формой, в которой указанное соединение можно применять в рамках биологического анализа для целей количественной оценки удельной биологической активности.

В случае с описанными ниже промежуточными продуктами синтеза и рабочими примерами изобретения, любое соединение, представленное в форме соли соответствующего основания или кислоты, обычно представляет собой соль неизвестного точного стехиометрического состава, полученную соответствующим способом получения и/или очистки. За исключением случаев, когда более подробно указано иное, дополнения к названиям и структурным формулам, такие как «гидрохлорид», «трифторацетат», «натриевая соль» или «x HCl», «x CF<sub>3</sub>COOH», «x Na<sup>+</sup>», в случае с указанными солями не должны восприниматься в стехиометрическом значении, а лишь носят описательный характер, указывая на присутствующие в них солеобразующие компоненты.

Это относится соответственно к тем случаям, когда промежуточные продукты синтеза или их рабочие образцы или соли были получены в форме сольватов, гидратов неизвестного стехиометрического состава (если они относятся к определенному типу) с помощью описанных процессов получения и/или очистки.

Формы пиков ЯМР указаны так, как они появляются в спектрах, возможные эффекты более высокого порядка не рассматривались.

Данные <sup>1</sup>H-ЯМР выбранных соединений приведены в виде списков пиков <sup>1</sup>H-ЯМР. Для каждого пика сигнала указано значение  $\delta$  в миллионных долях, за которым в круглых скобках следует интенсивность сигнала. Пары значений  $\delta$ -интенсивности сигнала для разных пиков разделены запятыми. Поэтому список пиков представлен в общем виде:  $\delta_1$  (интенсивность<sub>1</sub>),  $\delta_2$  (интенсивность<sub>2</sub>), ...,  $\delta_i$  (интенсивность<sub>i</sub>), ...,  $\delta_n$  (интенсивность<sub>n</sub>).

Интенсивность резкого сигнала коррелирует с высотой (в см) сигнала в напечатанном спектре нмР. При сравнении с другими сигналами эти данные можно соотносить с реальными соотношениями значений интенсивности сигналов. В случае широких сигналов отображаются несколько пиков или центр сигнала вместе с их

относительной интенсивностью по сравнению с наиболее интенсивным сигналом, отображаемым в спектре. Список пиков  $^1\text{H}$ -ЯМР аналогичен классическим значениям  $^1\text{H}$ -ЯМР и, таким образом, обычно включает в себя все пики, перечисленные в классической интерпретации нмР. Более того, аналогично классическим распечаткам  $^1\text{H}$ -ЯМР, списки пиков могут отображать сигналы растворителя, сигналы, полученные от стереоизомеров целевых соединений (также являющихся предметом изобретения), и/или пики примесей. Пики стереоизомеров и/или пики примесей обычно проявляются с меньшей интенсивностью по сравнению с пиками целевого соединения (например, с чистотой >90%). Такие стереоизомеры и/или примеси могут быть типичными для конкретного производственного процесса, и, соответственно, их пики могут помочь идентифицировать воспроизведение нашего производственного процесса на основе «следов побочного продукта». Специалист, рассчитывающий пики целевого соединения известными методами (MestReC, моделирование ACD или с использованием эмпирически определенных ожидаемых значений), может изолировать пики целевых соединений по мере необходимости, в некоторых случаях используя дополнительные фильтры интенсивности. Такая операция аналогична получению пиков в классической интерпретации  $^1\text{H}$ -ЯМР. Подробное описание представления данных нмР в виде списков пиков приведено в работе «Цитирование данных списков пиков нмР в патентных заявках» (ср. номер в базе сообщений об исследованиях 605005 за 2014 год от 1 августа 2014 или <http://www.researchdisclosure.com/searching-disclosures>). В рамках получения пиков, как описано в сообщении об исследованиях 605005, параметр «MinimumHeight (минимальная высота)» можно регулировать в диапазоне от 1% до 4%. В зависимости от химической структуры и/или концентрации измеряемого соединения может оказаться целесообразным установить параметр «MinimumHeight (минимальная высота)» <1%.

В нмР-спектрах смесей стереоизомеров числа, отмеченные знаком «/», указывают на то, что стереоизомеры демонстрируют отдельные сигналы для соответствующего атома водорода, т.е. «... / ... (2с, 1H)» означает, что один атом водорода представлен двумя синглетами, каждый синглет от одного или нескольких различных стереоизомеров.

Названия ИЮПАК следующих промежуточных соединений и примеров соединений были получены с использованием программного обеспечения

ACD/Name (сборка 14.00; Advanced Chemistry Development, Inc.) или инструмента присвоения названий, реализованного в программном обеспечении BIOVIA Draw (версия 4.2 SP1; Dassault Systèmes SE).

### **Аналитические методы ЖХ-МС**

#### **Метод 1**

MS тип прибора: SHIMADZU LCMS-2020, Колонка: Kinetex EVO C18 30\*2.1мм, 5um, подвижная фаза А: 0.0375% TFA в воде (об./об.), В: 0.01875% TFA в ацетонитриле (об./об.), градиент: 0.0 мин 0% В→ 0.8 мин 95% В→1.2 мин 95% В→1.21 мин 5% В→1.55 мин 5% В, скорость потока: 1.5 мл/мин, oven температура: 50 °С; УФ-детектирование: 220 нм & 254 нм.

#### **Метод 2**

HPLC тип прибора: SHIMADZU LCMS-2020, Колонка: Kinetex EVO C18 50\*4.6мм, 5um, подвижная фаза А: 0.0375% TFA в воде (об./об.), В: 0.01875% TFA в ацетонитриле (об./об.), градиент: 0.0 мин 10% В→2.4 мин 80% В→3.7 мин 80% В→3.71 мин 10% В→4.0 мин 10% В, скорость потока: 1.5 мл/мин, oven температура: 50 °С; УФ-детектирование: 220 нм & 215 нм & 254 нм.

#### **Метод 3 (LC-MS)**

Прибор MS: Thermo Scientific FT-MS; Тип прибора UHPLC+: Thermo Scientific UltiMate 3000; Колонка: Waters, HSST3, 2.1 x 75 мм, C18 1.8 мкм; Элюент А: 1 л воды + 0.01% муравьиной кислоты; Элюент В: 1 л ацетонитрила + 0.01% муравьиной кислоты; Градиент: 0.0 мин 10% В → 2.5 мин 95% В → 3.5 мин 95% В; термостат: 50°C; скорость потока: 0.90 мл/мин; УФ-детектирование: 210 нм/ Optimum Integration Path 210-300 нм.

#### **Метод 4 (LC-MS)**

Прибор: Waters ACQUITY SQD UPLC System; Колонка: Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8 мкм 50 x 1 мм; Элюент А: 1 л воды + 0.25 мл муравьиной кислоты, Элюент В: 1 л ацетонитрила + 0.25 мл муравьиной кислоты; Градиент: 0.0 мин 90% А → 1.2 мин 5% А → 2.0 мин 5% А; термостат: 50°C; скорость потока: 0.40 мл/мин; УФ-детектирование: 210 нм.

**Метод 5 (LC-MS)**

Прибор: Waters ACQUITY SQD UPLC System; Колонка: Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8 мкм 50 x 1 мм; Элюент А: 1 л воды + 0.25 мл муравьиной кислоты, Элюент В: 1 л ацетонитрила + 0.25 мл муравьиной кислоты; Градиент: 0.0 мин 95% А → 6.0 мин 5% А → 7.5 мин 5% А; термостат: 50°C; скорость потока: 0.35 мл/мин; УФ-детектирование: 210 нм.

**Метод 6 (LC-MS)**

Прибор: Agilent MS Quad 6150; HPLC: Agilent 1290; Колонка: Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8 мкм 50 x 2.1 мм; Элюент А: 1 л воды + 0.25 мл муравьиной кислоты, Элюент В: 1 л ацетонитрила + 0.25 мл муравьиной кислоты; Градиент: 0.0 мин 90% А → 0.3 мин 90% А → 1.7 мин 5% А → 3.0 мин 5% А; термостат: 50°C; скорость потока: 1,20 мл/мин; УФ-детектирование: 205 – 305 нм.

**Метод 7 (LC-MS)**

Прибор: Waters Single Quad MS System; Прибор Waters UPLC Acquity; Column : Waters ВЕН C18 1.7 μ 50 x 2.1 мм; Элюент А: 1 л воды + 1.0 мл (25% водный раствор аммиака)/L, Элюент В: 1 л ацетонитрила; Градиент: 0.0 мин 92% А → 0.1 мин 92% А → 1.8 мин 5% А → 3.5 мин 5% А; термостат: 50°C; скорость потока: 0.45 мл/мин; УФ-детектирование: 210 нм.

**Метод 8 (LC-MS)**

System MS: Waters TOF прибор; System UPLC: Waters Acquity I-CLASS; Колонка: Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8 мкм 50 x 1 мм; Элюент А: 1 л воды + 0.100 мл 99%ная Муравьиная кислота, Элюент В: 1 л ацетонитрила + 0.100 мл 99%ная Муравьиная кислота; Градиент: 0.0 мин 90% А → 1.2 мин 5% А → 2.0 мин 5% А; Термостат: 50°C; Поток: 0.40 мл/мин; УФ-детектирование: 210 нм.

**Метод 9 (LC-MS):**

System MS: Waters TOF прибор; System UPLC: Waters Acquity I-CLASS; Колонка: Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8 мкм 50 x 1 мм; Элюент А: 1 л воды + 0.100 мл 99%ная Муравьиная кислота, Элюент В: 1 л ацетонитрила + 0.100 мл 99%ная Муравьиная кислота; Градиент: 0.0 мин 95% А → 6.0 мин 5% А → 7.5 мин 5% А; Термостат: 50°C; Поток: 0.35 мл/мин; УФ-детектирование: 210 нм.

### Методы препаративной ВЭЖХ

Прибор: Waters Prep LC/MS System, колонка: Phenomenex Kinetex C18 5мкм 100х30 мм, УФ-детектирование 200-400 нм, комнатная температура, At-Column Injection (полное введение), элюент А: вода, элюент В : ацетонитрил, элюент С : 2 % муравьиной кислоты в воде, элюент D : ацетонитрил/вода (80 об.% / 20 об.%); поток: 80 мл/мин, градиент profil: 0 – 2 мин.: элюент А 47 мл/мин, элюент В 23 мл/мин; 2 - 10 мин : элюент А 47 мл/мин - 23 мл/мин, элюент В 23 мл/мин - 47 мл/мин; 10 - 12 мин элюент А 0 мл/мин и элюент В 70 мл/мин; элюент С и элюент D демонстрируют постоянный поток 5 мл/мин каждый в течение всего времени проведения хроматографии.

Микроволновая печь: Реакции с использованием микроволнового облучения можно проводить с помощью микроволновой печи Biotage Initiator®, дополнительно оснащенной роботизированным устройством. Указанное время реакции с использованием микроволнового нагрева необходимо воспринимать как фиксированное время реакции после достижения указанной температуры реакции.

После того, как соединения по изобретению очистили с помощью препаративной ВЭЖХ описанными выше способами, в которых элюенты содержат добавки, например, трифторуксусную кислоту, муравьиную кислоту или аммиак, соединения по изобретению могут быть получены в виде соли, например, в виде трифторацетата, формиата или соли аммония, если соединения по изобретению обладают достаточно основной или кислотной функциональностью. Такую соль можно превратить в соответствующее свободное основание или кислоту различными способами, известными специалисту в данной области.

В случае с описанными ниже промежуточными продуктами синтеза и рабочими примерами изобретения, любое соединение, представленное в форме соли соответствующего основания или кислоты, обычно представляет собой соль неизвестного точного стехиометрического состава, полученную соответствующим способом получения и/или очистки. За исключением случаев, когда более подробно указано иное, дополнения к названиям и структурным формулам, такие как «гидрохлорид», «трифторацетат», «натриевая соль» или «x HCl», «x CF<sub>3</sub>COOH», «x Na<sup>+</sup>», в случае с указанными солями не должны восприниматься в

стехиометрическом значении, а лишь носят описательный характер, указывая на присутствующие в них солеобразующие компоненты.

Это относится соответственно к тем случаям, когда промежуточные продукты синтеза или их рабочие образцы или соли были получены в форме сольватов, гидратов неизвестного стехиометрического состава (если они относятся к определенному типу) с помощью описанных процессов получения и/или очистки.

Энантиомер 1 представляет собой энантиомер, который первично элюировали из колонки.

Энантиомер 2 представляет собой энантиомер, который вторично элюировали из колонки.

Диастереоизомерная смесь 1 представляет собой соединение, исходный материал которого определен как энантиомер 1, и который вступает в реакцию со структурным элементом, содержащим, по крайней мере, один хиральный центр, и конфигурация которого не определена.

Диастереоизомерная смесь 2 представляет собой соединение, исходный материал которого определен как энантиомер 2, и который вступает в реакцию со структурным элементом, содержащим, по крайней мере, один хиральный центр, и конфигурация которого не определена.

Диастереоизомер 1 и Диастереоизомер 2 представляют собой два соединения, образующиеся в результате хирального разделения описанной выше диастереоизомерной смеси 1.

Диастереоизомер 3 и Диастереоизомер 4 представляют собой два соединения, образующиеся в результате хирального разделения описанной выше диастереоизомерной смеси 2.

Стереоизомер 1 представляет собой соединение, исходный материал которого определен как энантиомер 1, и который вступает в реакцию со структурным элементом, содержащим, по крайней мере, один хиральный центр, и конфигурация которого не определена.

Стереоизомер 2 представляет собой соединение, исходный материал которого определен как энантиомер 2, и который вступает в реакцию со

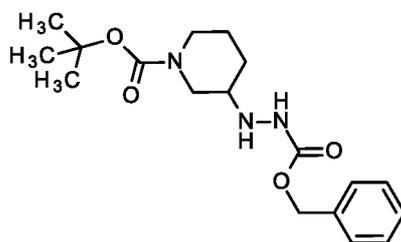
структурным элементом, содержащим, по крайней мере, один хиральный центр, и конфигурация которого не определена.

### Исходные и промежуточные соединения

#### Промежуточное соединение 1А

##### Пример 1А

Трет-бутил 3-{2-[(бензилокси)карбонил]гидразино}пиперидин-1-карбоксилат  
(Рацемат)

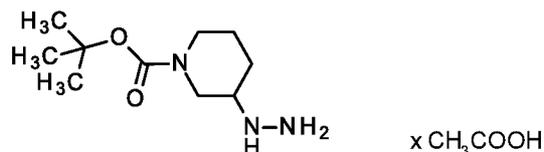


К раствору трет-бутил 3-оксопиперидин-1-карбоксилата [№ CAS 989-36-7] (300 г, 1.51 мол.) в тетрагидрофуране (1.50 л) и метаноле (300 мл) добавили бенzilгидразинкарбоксилат [№ CAS 5331-43-1] (250 г, 1.51 мол.) при 25°C, затем, смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. После этого NaBH<sub>4</sub> (114 г, 3.01 мол.) добавили порциями к смеси при 25°C и перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охладили до 10°C, и каплями добавили насыщ. NH<sub>4</sub>Cl до pH~6. Смесь экстрагировали EtOAc (300 мл \* 2) и сконцентрировали в вакууме. Остаток растворили в МТБЭ (300 мл) и добавили петролейный эфир (300 мл). Смесь отфильтровывали, и осадок промыли петролейным эфиром (100 мл) с получением указанного в заголовке соединения (400 г, 1.14 мол., 76.0% выход) в виде белого твердого вещества.

LC-MS: (Метод 1) R<sub>t</sub> = 0.832 мин, MS (M-100+1 = 250.4).

##### Пример 2А

Трет-бутил 3-гидразинопиперидин-1-карбоксилат уксусной кислоты аддукт  
(Рацемат)



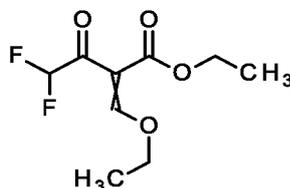
К раствору трет-бутил 3-{2-[(бензилокси)карбонил]гидразино}пиперидин-1-карбоксилата (приготовленного по аналогии с Примером 1А, 1.20 кг, 3.43 мол.) в этаноле (11.0 Л) добавили уксусную кислоту (415 г, 6.91 мол., 395 мл) и Pd/C (120 г, 20% чистота) under H<sub>2</sub> (15 Psi). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 12 ч. Смесь отфильтровали, и осадок промыли этанолом (11.0 Л) с получением раствора указанного в заголовке соединения в этаноле (945 г, соль уксусной кислоты) в виде черной жидкости, фильтрат использовали для следующего этапа без очистки.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm]: 7.52 (s, 5H), 3.59 (d, *J* = 6.0 Hz, 12H), 3.30 - 3.24 (m, 2H), 2.75 - 2.71 (m, 2H), 1.38 - 1.34 (m, 1H), 1.20 - 1.18 (m, 1H), 1.10 (s, 9H)

LC-MS: (Метод 1) R<sub>t</sub> = 0.263 мин, MS (M-56+1 = 160.2)

### **Пример 3А**

Этил 2-(этоксиметилен)-4,4-дифтор-3-оксобутаноат

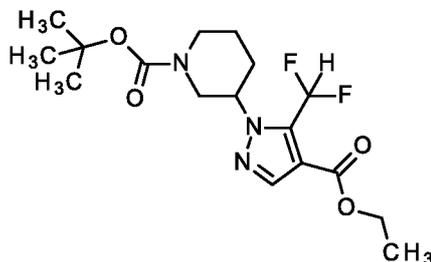


Раствор этил 4,4-дифтор-3-оксобутаноата [№ CAS 352-24-9] (120 г, 722 ммол.) и (диэтоксиметокси)этана (240 мл, 1.4 мол.) в ангидриде уксусной кислоты (200 мл, 2.2 мол.) перемешивали в течение ночи при 140°С и выпарили досуха с получением 155 г (колич.) указанного в заголовке соединения, которое использовали на следующем этапе без дополнительной очистки.

<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm]: 1.306 (6.05), 1.318 (16.00), 1.330 (14.48), 1.341 (4.56), 1.428 (5.99), 1.436 (5.01), 1.440 (12.20), 1.448 (9.25), 1.451 (6.31), 1.460 (4.48), 2.095 (1.59), 2.225 (1.56), 4.247 (1.97), 4.260 (5.79), 4.271 (5.85), 4.277 (1.55), 4.283 (2.00), 4.289 (4.40), 4.301 (4.37), 4.308 (2.03), 4.313 (1.64), 4.320 (5.74), 4.332 (5.78), 4.340 (1.60), 4.344 (2.01), 4.351 (4.21), 4.364 (4.20), 4.375 (1.37), 6.262 (1.79), 6.339 (1.35), 6.352 (3.56), 6.429 (2.63), 6.442 (1.72), 6.519 (1.28), 7.867 (5.48), 7.880 (7.31).

**Пример 4А**

Трет-бутил 3-[5-(дифторметил)-4-(этоксикарбонил)-1Н-пиразол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат (Рацемат)



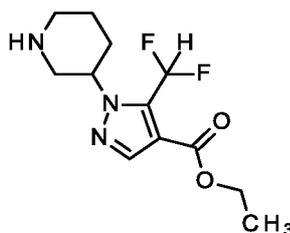
К смеси трет-бутил 3-гидразинопиперидин-1-карбоксилат уксусной кислоты (Пример 2А, 945 г, 3.43 мол.) в этаноле (20.0 Л) добавили этил 2-(этоксиметилен)-4,4-дифтор-3-оксобутаноат (приготовленный по аналогии с Примером 3А, 840 г, 3.78 мол.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Реакционную смесь сконцентрировали. Остаток сливали в насыщенный водный раствор NaHCO<sub>3</sub> (10.0 Л), и экстрагировали этилацетатом (10.0 Л\*2). Объединенный органический слой промыли соляным раствором (10.0 Л), высушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, отфильтровали и сконцентрировали. Остаток очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюированном петролейным эфиром: этилацетат (50:1-25:1-10:1, R<sub>f</sub> = 0.3) с получением 530 г (41.4% выход) указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm]: 7.84 (s, 1H), 7.51 (t, *J* = 12.8 Hz, 1H), 4.47 - 4.41 (m, 1H), 4.30 - 4.10 (m, 4H), 3.19 - 3.13 (m, 1H), 2.69 (s, 1H), 2.15 - 2.10 (m, 2H), 1.83 - 1.78 (m, 1H), 1.60 - 1.55 (m, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.32 - 1.29 (m, 3H)

LC-MS (Метод 1) R<sub>t</sub> = 0.992 мин, MS (M-56+1 = 318.0).

**Пример 5А**

Этил 5-(дифторметил)-1-(пиперидин-3-ил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат (Рацемат)



Трет-бутил 3-[5-(дифторметил)-4-(этоксикарбонил)-1Н-пиразол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат (приготовленный по аналогии с Примером 4А, 593 г, 1.59 мол.)

добавили к раствору хлороводорода в диоксане (4 М, 2.50 Л), смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Смесь выпарили, и остаток растворили в 1.00 л воды и экстрагировали МТБЭ 500 мл. Водную фазу отделили и довели до уровня pH 8 - 9 с помощью NaHCO<sub>3</sub>. Водную фазу экстрагировали дихлорметаном (1.00 L x 2), и объединенные органические фазы промыли соляным раствором (1.00 Л), высушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и сконцентрировали с получением 350 г (80.6% выход) указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm]: 7.87 (s, 1H), 7.54 (t, *J* = 12.8 Hz, 1H), 4.55 - 4.54 (m, 1H), 4.34 - 4.28 (m, 2H), 3.25 - 3.03 (m, 3H), 2.71 - 2.65 (m, 1H), 2.19 - 1.86 (m, 4H), 1.63 - 1.60 (m, 1H), 1.35 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)

LC-MS: (Метод 1) R<sub>t</sub> = 0.644 мин, MS (M + 1) = 274.6

По аналогии с Примером 5А, этил 5-(дифторметил)-1-(пиперидин-3-ил)-1H-пиразол-4-карбоксилат (Рацемат) приготовили с использованием различных защитных групп. Два энантиомера разделили с помощью сверхкритической жидкостной хроматографии (SFC) [подготовка образцов: 20 г растворили в 500 мл метанола; объем введенной пробы: 15 мл; колонка: Daicel AZ SCF 20мкм, 400 x 50 мм; элюент: диоксид углерода/метанол/водный раствор аммиака (1%) 80:19:1 - 60:39:1; скорость потока: 400 мл/мин; температура: 40°C; УФ-детектирование: 220 нм]. После разделения, выделили 8.1 г энантиомера 1 (Пример 6А), который элюировали сначала, и 8.0 г энантиомера 2 (Пример 7А), который элюировали позже.

### **Пример 6А**

Этил 5-(дифторметил)-1-(пиперидин-3-ил)-1H-пиразол-4-карбоксилат (Энантиомер 1)

Условия разделения приведены в Примере 5А.

Аналитическая СФХ: R<sub>t</sub> = 0.980 мин, э.и. = 100% [Колонка Chiralpak IC-3: 50 x 4.6 мм; элюент: CO<sub>2</sub>/[метанол + 0.2% диэтиламин]: 90:10 скорость потока: 3.0 мл/мин; температура: 25°C; УФ-детектирование: 220 нм].

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm]: 8.00 (s, 1H), 7.75-7.44 (m, 1H), 4.50-4.36 (m, 1H), 4.33-4.18 (m, 2H), 3.10-2.95 (m, 1H), 2.91-2.76 (m, 2H), 2.48-2.33 (m, 2H), 2.08-1.94 (m, 2H), 1.81-1.66 (m, 1H), 1.62-1.40 (m, 1H), 1.37-1.21 (m, 3H).

**Пример 7А**

Этил 5-(дифторметил)-1-(пиперидин-3-ил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат (Энантиомер 2)

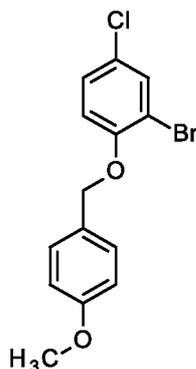
Условия разделения приведены в Примере 5А.

Аналитическая СФХ:  $R_t = 1.227$  мин, э.и. = 97% [Колонка Chiralpak IC-3: 50 x 4.6 мм; элюент: CO<sub>2</sub>/[метанол + 0.2% диэтиламин]: 90:10 скорость потока: 3.0 мл/мин; температура: 25°C; УФ-детектирование: 220 нм].

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: 8.01 (s, 1H), 7.75-7.43 (m, 1H), 4.50-4.37 (m, 1H), 4.27 (q, 2H), 3.09-2.97 (m, 1H), 2.94-2.81 (m, 2H), 2.47-2.34 (m, 2H), 2.06-1.92 (m, 2H), 1.79-1.66 (m, 1H), 1.60-1.41 (m, 1H), 1.29 (t, 3H).

**Пример 8А**

2-бром-4-хлор-1-[(4-метоксифенил)метокси]бензол



Раствор 2-бром-4-хлорфенола [№ CAS 695-96-5] (10.0 г, 48.2 ммол.) в ацетоне (75 мл) обработали карбонатом калия (13.3 г, 96.4 ммол.) и йодидом калия (12.0 г, 72.3 ммол.) и 1-(хлорметил)-4-метоксибензолом (7.55 г, 48.2 ммол.). Полученную смесь перемешивали ~19 часов при 70°C. Реакционную смесь разбавили водой и экстрагировали дважды этилацетатом. Объединенные органические слои высушили над сульфатом натрия и выпарили. Остаток очистили методом флэш-хроматографии (силикагель, циклогексан/этилацетат градиент) с получением 13.8 г (86 % выход) указанного в заголовке соединения.

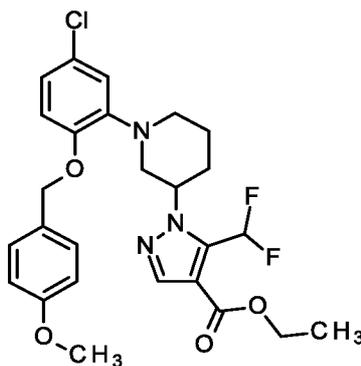
LC-MS (Метод 3):  $R_t = 2.48$  мин; MS (ESIneg):  $m/z = 324$  [M-H]<sup>-</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: 3.349 (10.98), 5.124 (16.00), 6.949 (0.87), 6.954 (8.36), 6.957 (2.68), 6.965 (2.83), 6.968 (8.92), 6.973 (1.00), 7.218 (5.23), 7.233 (6.21),

7.380 (0.90), 7.384 (7.80), 7.399 (7.44), 7.402 (4.47), 7.406 (3.89), 7.417 (3.04), 7.421 (3.07), 7.697 (6.51), 7.702 (6.34).

### **Пример 9А**

Этил 1-[1-{5-хлор-2-[(4-метоксифенил)метокси]фенил}пиперидин-3-ил]-5-(дифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат (Энантиомер 1)

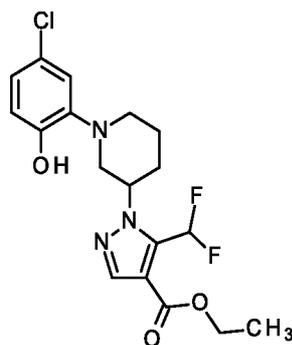


В атмосфере аргона, раствор 2-бром-4-хлор-1-[(4-метоксифенил)метокси]бензола (приготовленного по аналогии с Примером 8А, 10.0 г, 30.5 ммол.) и этил 5-(дифторметил)-1-[пиперидин-3-ил]-1Н-пиразол-4-карбоксилата (приготовленного по аналогии с Примером 6А, Энантиомер 1, 8.34 г, 30.5 ммол.) в 1,4-диоксане (100 мл) обработали карбонатом цезия (29.8 г, 91.6 ммол.), Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (2.80 г, 3.05 ммол.) и гас-BINAP (3.80 г, 6.10 ммол.), и полученную смесь перемешивали в течение ночи при 100°C. Реакционную смесь объединили с 500 мг тестовой реакции, отфильтровали через целит, промыли этилацетатом и выпарили. Остаток взяли повторно в воде и экстрагировали трижды этилацетатом. Объединенные органические слои промыли насыщенным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия и выпарили. Остаток очистили методом флэш-хроматографии (силикагель, циклогексан / этилацетат градиент) с получением 10.1 г (60 % выход) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 4): R<sub>t</sub> = 1.44 мин; MS (ESIpos): m/z = 520 [M+H]<sup>+</sup>

### **Пример 10А**

Этил 1-[1-(5-хлор-2-гидроксифенил)пиперидин-3-ил]-5-(дифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат (Энантиомер 1)

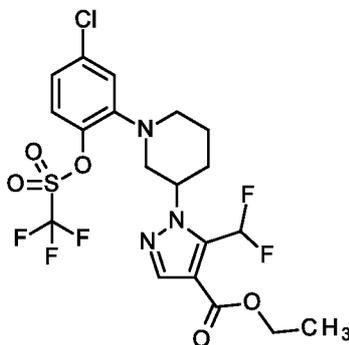


Раствор этил 1-[1-{5-хлор-2-[(4-метоксифенил)метокси]фенил}пиперидин-3-ил]-5-(дифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилата (Пример 9А, Энантиомер 1, 10.1 г, 19.4 ммол.) в дихлорметане (200 мл) обработали трифторуксусной кислотой и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь выпарили. Остаток взяли повторно в этилацетате и промыли один раз водой, один раз насыщенным раствором гидрокарбоната натрия и, наконец, один раз насыщенным раствором хлорида натрия. Органическую фазу высушили над сульфатом натрия и выпарили. Остаток очистили методом флэш-хроматографии (силикагель, циклогексан / этилацетат градиент) с получением 7.17 г (83 % чистота, 77 % выход) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 8):  $R_t = 1.26$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 400$   $[M+H]^+$

### **Пример 11А**

Этил 1-[1-{5-хлор-2-[(трифторметансульфонил)окси]фенил}пиперидин-3-ил]-5-(дифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат (Энантиомер 1)



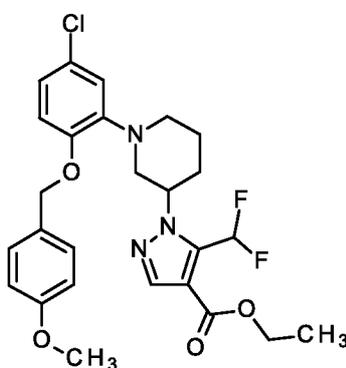
В атмосфере аргона, раствор этил 1-[1-(5-хлор-2-гидроксифенил)пиперидин-3-ил]-5-(дифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилата (Пример 10А, Энантиомер 1, 7.17 г, 83 % чистота, 14.9 ммол.) в дихлорметане (160 мл) обработали триэтиламино (5.2 мл, 37 ммол.) и охладили до 0°C. Трифторметансульфоновый ангидрид добавили каплями,

и полученную смесь перемешивали 45 минут при 0°C. Реакционную смесь разбавили дихлорметаном (150 мл) и промыли трижды водой. Органическую фазу высушили над сульфатом натрия и выпарили. Остаток очистили методом флэш-хроматографии (силикагель, циклогексан / этилацетат градиент) с получением 7.89 г (колич.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 4):  $R_t = 1.47$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 532$  [M+H]<sup>+</sup>

### **Пример 12А**

Этил 1-[1-{5-хлор-2-[(4-метоксифенил)метокси]фенил}пиперидин-3-ил]-5-(дифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилат (Энантиомер 2)



В атмосфере аргона, раствор этил 5-(дифторметил)-1-[пиперидин-3-ил]-1H-пиразол-4-карбоксилата (приготовленного по аналогии с Примером 7А, Энантиомер 2, 43.6 г, 160 ммол.) и 2-бром-4-хлор-1-[(4-метоксифенил)метокси]бензола (приготовленного по аналогии с Примером 8А, 52.3 г, 160 ммол.) в 1,4-диоксане (680 мл) обработали Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (14.6 г, 16.0 ммол.), гас-BINAP (19.9 г, 31.9 ммол.) и свежемолотым карбонатом цезия (156 г, 479 ммол.) и перемешивали 18 часов при 100°C. Реакционную смесь разбавили этилацетатом и 10% раствором хлорида натрия, отфильтровали через целит и промыли этилацетатом. Водную фазу фильтрата экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промыли 10% раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия и выпарили. Остаток очистили флэш-хроматографией через силикагель (дихлорметан/ петролейный эфир 4:1) с получением 42 г (82% выход) указанного в заголовке соединения.

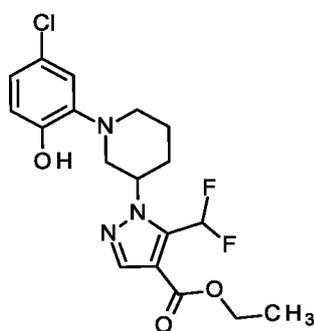
LC-MS (Метод 3):  $R_t = 2.78$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 520$  [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: 1.272 (3.65), 1.290 (7.68), 1.307 (3.76), 1.686 (0.44), 1.717 (0.54), 1.852 (0.73), 1.885 (0.50), 1.989 (0.47), 2.019 (0.56), 2.058 (0.99),

2.084 (0.61), 2.587 (0.51), 2.616 (0.89), 2.642 (0.45), 3.030 (0.76), 3.057 (1.51), 3.084 (0.83), 3.447 (0.72), 3.474 (0.69), 3.613 (0.74), 3.640 (0.67), 3.737 (16.00), 4.251 (1.13), 4.269 (3.48), 4.287 (3.45), 4.304 (1.12), 4.624 (0.40), 4.639 (0.48), 4.650 (0.76), 4.661 (0.51), 5.035 (6.45), 6.872 (3.47), 6.893 (5.67), 6.947 (0.98), 6.952 (0.85), 6.968 (1.72), 6.974 (1.67), 7.017 (2.84), 7.039 (1.57), 7.305 (3.66), 7.326 (3.43), 7.340 (0.56), 7.380 (0.41), 7.439 (0.93), 7.463 (0.64), 7.476 (0.48), 7.569 (1.65), 7.699 (0.76), 8.044 (3.66).

### **Пример 13А**

Этил 1-[1-(5-хлор-2-гидроксифенил)пиперидин-3-ил]-5-(дифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат (Энантиомер 2)

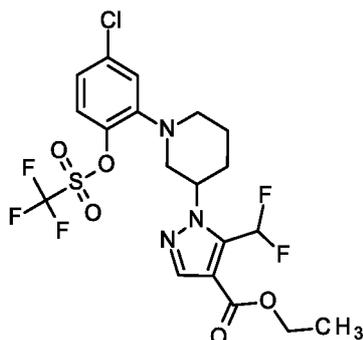


Раствор этил 1-[1-{5-хлор-2-[(4-метоксифенил)метокси]фенил}пиперидин-3-ил]-5-(дифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилата (приготовленного по аналогии с Примером 12А, Энантиомер 2, 67.5 г, 130 ммол.) в дихлорметане (1.0 Л) обработали трифторуксусной кислотой (100 мл, 1.3 мол.) и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавили водой (750 мл) и аккуратно обработали 10% раствором карбоната натрия (450 мл) до прекращения выработки диоксида углерода. Органическую фазу высушили над сульфатом натрия и выпарили с получением 52 г (90% выход) указанного в заголовке соединения, которое использовали на следующем этапе без дополнительной очистки.

LC-MS (Метод 3):  $R_t = 2.42$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 400$  [M+H]<sup>+</sup>

### **Пример 14А**

Этил 1-[1-{5-хлор-2-[(трифторметансульфонил)окси]фенил}пиперидин-3-ил]-5-(дифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат (Энантиомер 2)



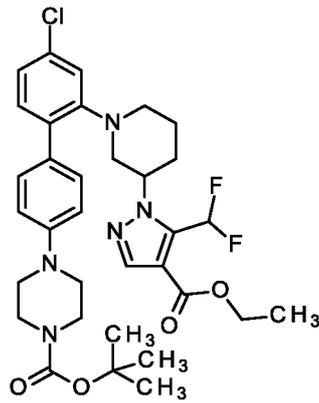
Раствор этил 1-[1-(5-хлор-2-гидроксифенил)пиперидин-3-ил]-5-(дифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилата (Пример 13А, Энантиомер 2, 52.0 г, 117 ммол.) и триэтиламина (49 мл, 350 ммол.) в дихлорметане (330 мл) охладиди до  $-50^{\circ}\text{C}$ . Трифторметансульфовую кислоту (28 мл, 160 ммол.) добавили каплями, и полученную смесь перемешивали 1 час при  $-50^{\circ}\text{C}$ . Затем реакционную смесь разбавили дихлорметаном (330 мл) и водой (370 мл). Водную фазу экстрагировали дихлорметаном (330 мл). Объединенные органические слои промыли (370 мл), высушили над сульфатом натрия и выпарили. Полученную смесь очистили методом флэш-хроматографии (силикагель, дихлорметан/петролейный эфир 6:4) с получением 60 г (96 % выход) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 3):  $R_t = 2.74$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 532$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -0.021 (0.65), 1.082 (0.51), 1.270 (7.69), 1.282 (16.00), 1.294 (7.63), 1.772 (0.48), 1.780 (0.51), 1.787 (0.63), 1.793 (0.66), 1.801 (0.62), 1.808 (0.60), 1.910 (1.25), 1.914 (0.99), 1.927 (0.67), 1.932 (0.89), 2.068 (0.72), 2.075 (1.03), 2.086 (2.45), 2.091 (2.40), 2.100 (1.41), 2.792 (0.71), 2.796 (0.83), 2.812 (1.48), 2.816 (1.50), 2.832 (0.83), 2.836 (0.72), 3.142 (1.17), 3.161 (1.04), 3.201 (1.21), 3.219 (2.80), 3.237 (1.83), 3.278 (1.37), 3.285 (1.56), 4.251 (2.26), 4.263 (7.09), 4.275 (7.06), 4.287 (2.20), 4.755 (0.50), 4.765 (0.90), 4.773 (0.89), 4.781 (0.90), 4.791 (0.49), 5.734 (2.17), 7.261 (2.19), 7.265 (2.27), 7.275 (2.69), 7.279 (2.82), 7.391 (4.65), 7.406 (3.75), 7.431 (4.73), 7.435 (4.51), 7.492 (1.26), 7.579 (2.61), 7.666 (1.07), 8.026 (6.37).

### **Пример 15А**

Трет-бутил 4-(4'-хлор-2'-{3-[5-(дифторметил)-4-(этоксикарбонил)-1H-пиразол-1-ил]пиперидин-1-ил}[1,1'-бифенил]-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат (Энантиомер 2)

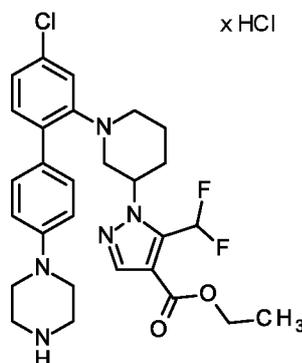


В атмосфере аргона, раствор этил 1-[1-{5-хлор-2-[(трифторметансульфонил)окси]фенил}пиперидин-3-ил]-5-(дифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилата (Пример 14А, Энантиомер 2, 57.0 г, 107 ммол.) и трет-бутил 4-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]пиперазин-1-карбоксилата [№ CAS 470478-90-1] (49.9 г, 129 ммол.) в толуоле (600 мл) и этаноле (600 мл) обработали водным раствором карбоната натрия (160 мл, 2.0 М, 320 ммол.) и тетракис(трифенилфосфин)палладием(0) (6.19 г, 5.36 ммол.). Полученную смесь перемешивали 4 часа при 100°C. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры, отфильтровали через целит, промыли этилацетатом и выпарили. Остаток очистили методом флэш-хроматографии (силикагель, петролейный эфир/этилацетат 9:1 - 8:2) с получением 62 г (89 % выход) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 3):  $R_t = 3,15$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 644$   $[M+H]^+$

### **Пример 16А**

Этил 1-{1-[4-хлор-4'-(пиперазин-1-ил)[1,1'-бифенил]-2-ил]пиперидин-3-ил}-5-(дифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилат гидрохлорид (Энантиомер 2)



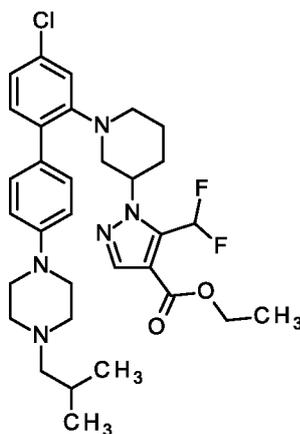
Раствор трет-бутил 4-(4'-хлор-2'-{(3-[5-(дифторметил)-4-(этоксикарбонил)-1H-пиразол-1-ил]пиперидин-1-ил}[1,1'-бифенил]-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (Пример 15А, Энантиомер 2, 60.0 г, 93.1 ммол.) в дихлорметане (250 мл) обработали раствором хлороводорода в диоксане (230 мл, 4.0 М, 930 ммол.). Полученную смесь перемешивали 3 часа при комнатной температуре и выпарили. Остаток совместно выпарили дважды диэтиловым эфиром (250 мл x 2), перемешивали 4 дня в диизопропиловом эфире. Суспензию отфильтровали, твердое вещество промыли дважды диизопропиловым эфиром с получением 57 г (колич.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 3):  $R_t = 1.78$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 544$  [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: 1.029 (13.49), 1.044 (13.77), 1.262 (7.53), 1.280 (16.00), 1.297 (7.81), 1.496 (0.79), 1.506 (0.62), 1.527 (0.91), 1.559 (0.40), 1.716 (1.24), 1.749 (0.95), 1.888 (0.84), 1.897 (0.78), 1.918 (0.98), 1.926 (0.93), 1.966 (1.38), 1.995 (0.69), 2.580 (1.54), 2.606 (0.83), 2.992 (1.21), 3.018 (2.69), 3.044 (2.33), 3.063 (1.24), 3.435 (5.96), 3.448 (7.25), 3.460 (5.00), 3.570 (5.78), 3.586 (0.87), 3.601 (1.12), 3.616 (0.85), 4.227 (5.38), 4.238 (6.62), 4.256 (9.26), 4.273 (7.97), 4.291 (2.70), 4.444 (0.41), 4.455 (0.77), 4.470 (0.89), 4.481 (1.31), 4.491 (0.92), 4.507 (0.68), 7.045 (6.02), 7.067 (6.86), 7.074 (5.10), 7.079 (5.42), 7.099 (2.25), 7.104 (1.49), 7.120 (3.55), 7.125 (3.10), 7.164 (6.27), 7.185 (3.37), 7.383 (1.62), 7.483 (6.90), 7.505 (6.40), 7.513 (3.75), 7.643 (1.34), 8.005 (5.77), 9.399 (1.97).

### Пример 17А

Этил 1-[1-{4-хлор-4'-[4-(2-метилпропил)пиперазин-1-ил][1,1'-бифенил]-2-ил}пиперидин-3-ил]-5-(дифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилат (Энантиомер 2)

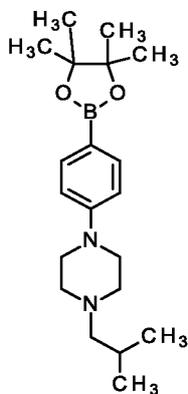


Раствор этил 1-{1-[4-хлор-4'-(пиперазин-1-ил)[1,1'-бифенил]-2-ил]пиперидин-3-ил}-5-(дифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилат хлороводорода (Пример 16А, Энантиомер 2, 52.0 г, 84.3 ммол.) в ТГФ обработали N,N-диизопропилэтиламино (59 мл, 340 ммол.) и 2-метилпропаналем [№ CAS 78-84-2] (38 мл, 420 ммол.) и перемешивали 1 час при комнатной температуре. Триацетоксиборгидрид натрия (71.5 г, 337 ммол.) затем добавили, и полученную смесь перемешивали 18 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавили водным раствором гидрокарбоната натрия (10 %) и этилацетата. Водный слой экстрагировали дважды этилацетатом. Объединенные органические слои промыли водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия и выпарили. Остаток очистили методом флэш-хроматографии (силикагель, петролейный эфир/этилацетат 8:2) с получением 47 г (93 % выход) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 9):  $R_t = 3.42$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 600$   $[M+H]^+$

### **Пример 18А**

1-(2-Метилпропил)-4-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]пиперазин



1-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]пиперазин (350 мг, 1.21 ммол.) поместили в 7.4 мл ТГФ и добавили N,N-диизопропилэтиламин (320 мкл, 1.8 ммол.). Затем добавили 2-метилпропаналь (440 мкл, 4.9 ммол.), и смесь перемешивали в течение 10 мин. Затем добавили триацетоксиборгидрид натрия (772 мг, 3.64 ммол.), и смесь перемешивали при 55°C. в течение 4 ч. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры, добавили насыщенный водный раствор бикарбоната натрия, и смесь экстрагировали трижды этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли один раз насыщенным водным раствором хлорида

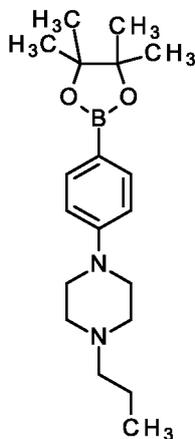
натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и выпарили. Получили 342 мг целевого соединения (79% теор. вых., чистота 97%).

LC-MS (Метод 3):  $R_t = 1.23$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 345$  [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: 0.058 (0.55), 0.927 (4.09), 0.938 (4.13), 1.316 (16.00), 2.121 (0.98), 2.133 (0.89), 2.492 (0.99), 2.508 (0.99), 2.559 (2.25), 2.599 (2.62), 3.241 (1.07), 3.249 (1.38), 3.257 (0.98), 6.935 (1.05), 6.949 (1.07), 7.552 (1.15), 7.566 (1.07).

### **Пример 19А**

1-Пропил-4-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]пиперазин



1-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]пиперазин (300 мг, 1.04 ммол.) поместили в 6.4 мл ТГФ и добавили N,N-диизопропилэтиламин (270  $\mu$ l, 1.6 ммол.). Затем добавили пропаналь (242 мг, 4.16 ммол.), и смесь перемешивали в течение 10 мин. Затем добавили триацетоксиборгидрид натрия (662 мг, 3.12 ммол.), и смесь перемешивали при 55°C в течение 1.5 ч. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры, добавили насыщенный водный раствор бикарбоната натрия, и смесь экстрагировали трижды этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли один раз насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и выпарили. Смесь очистили путем хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол 100/1, затем изократический дихлорметан/метанол: 50/1). Получили 186 мг целевого соединения (53% теор. вых.).

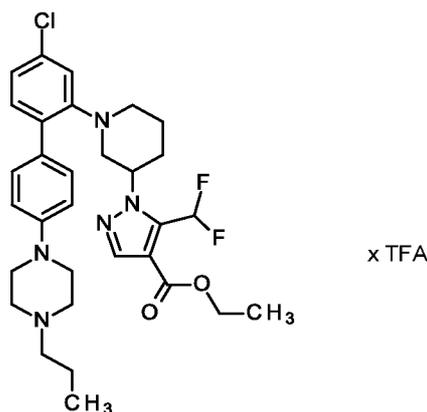
LC-MS (Метод 6):  $R_t = 0.97$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 331$  [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: 0.856 (1.10), 0.871 (2.41), 0.886 (1.18), 1.070 (6.41), 1.258 (16.00), 1.457 (0.59), 1.472 (0.58), 2.250 (0.49), 2.265 (0.64), 2.279 (0.45),

2.453 (0.86), 2.462 (1.15), 2.472 (0.89), 3.181 (0.94), 3.192 (1.13), 3.201 (0.86), 3.916 (1.09), 6.877 (1.01), 6.894 (1.02), 7.490 (1.17), 7.507 (1.04).

### **Пример 20А**

Этил 1-{1-[4-хлор-4'-(4-пропилпиперазин-1-ил)[1,1'-бифенил]-2-ил]пиперидин-3-ил}-5-(дифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат трифторуксусная кислота adduct (Энантиомер 2)

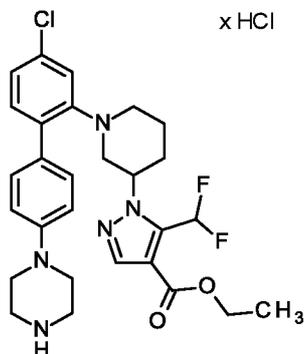


Этил 1-[1-{5-хлор-2-[(трифторметансульфонил)окси]фенил}пиперидин-3-ил]-5-(дифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат (Энантиомер 2, 90.0 мг, 169 мкмол.) и 1-пропил-4-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]пиперазин (67.1 мг, 203 мкмол.) поместили в атмосфере аргона в толуол/этанол (940 мкл/940 мкл), 2 М раствор карбоната натрия (250 мкл) и тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (9.78 мг, 8.46 мкмол.) добавили, и смесь перемешивали при 100°C в течение ночи. Тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (9.78 мг, 8.46 мкмол.) добавили к смеси, продули аргоном и перемешивали при 100°C. в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавили этилацетатом и водой. Водную фазу подкислили 1М соляной кислоты. Фазы разделили и водную фазу экстрагировали дважды этилацетатом. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и выпарили. Остаток очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка RP18, подвижная фаза: ацетонитрил/вода градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). 43 мг целевого соединения were obtained (36% теор. вых.).

LC-MS (Метод 4):  $R_t = 2.07$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 586$   $[M+H]^+$

**Пример 21А**

Этил 1-{1-[4-хлор-4'-(пиперазин-1-ил)[1,1'-бифенил]-2-ил]пиперидин-3-ил}-5-(дифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат гидрохлорид (Энантиомер 2)



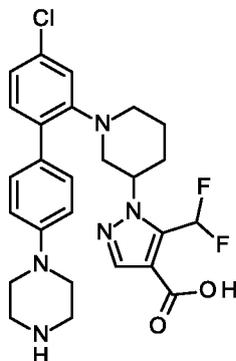
Раствор трет-бутил 4-(4'-хлор-2'-{3-[5-(дифторметил)-4-(этоксикарбонил)-1Н-пиразол-1-ил]пиперидин-1-ил}[1,1'-бифенил]-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (Энантиомер 2, 60.0 г, 93.1 ммол.) в дихлорметане (250 мл) обработали раствором хлороводорода в диоксане (230 мл, 4.0 М, 930 ммол.). Полученную смесь перемешивали 3 часа при комнатной температуре и выпарили. Остаток совместно выпарили дважды диэтиловым эфиром (250 мл x 2), перемешивали 4 дня в диизопропиловом эфире. Суспензию отфильтровали, твердое вещество промыли дважды диизопропиловым эфиром с получением 57 г (колич.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 4):  $R_t = 1.78$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 544$  [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: 1.029 (13.49), 1.044 (13.77), 1.262 (7.53), 1.280 (16.00), 1.297 (7.81), 1.496 (0.79), 1.506 (0.62), 1.527 (0.91), 1.559 (0.40), 1.716 (1.24), 1.749 (0.95), 1.888 (0.84), 1.897 (0.78), 1.918 (0.98), 1.926 (0.93), 1.966 (1.38), 1.995 (0.69), 2.580 (1.54), 2.606 (0.83), 2.992 (1.21), 3.018 (2.69), 3.044 (2.33), 3.063 (1.24), 3.435 (5.96), 3.448 (7.25), 3.460 (5.00), 3.570 (5.78), 3.586 (0.87), 3.601 (1.12), 3.616 (0.85), 4.227 (5.38), 4.238 (6.62), 4.256 (9.26), 4.273 (7.97), 4.291 (2.70), 4.444 (0.41), 4.455 (0.77), 4.470 (0.89), 4.481 (1.31), 4.491 (0.92), 4.507 (0.68), 7.045 (6.02), 7.067 (6.86), 7.074 (5.10), 7.079 (5.42), 7.099 (2.25), 7.104 (1.49), 7.120 (3.55), 7.125 (3.10), 7.164 (6.27), 7.185 (3.37), 7.383 (1.62), 7.483 (6.90), 7.505 (6.40), 7.513 (3.75), 7.643 (1.34), 8.005 (5.77), 9.399 (1.97).

**Пример 22А**

1-{1-[4-хлор-4'-(пиперазин-1-ил)[1,1'-бифенил]-2-ил]пиперидин-3-ил}-5-(дифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновая кислота (Энантиомер 2)

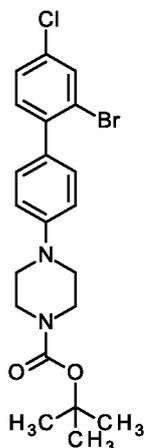


Водный раствор гидроксида лития (4.0 мл, 1.0 М, 4.0 ммол.) добавили к раствору этил 1-{1-[4-хлор-4'-(пиперазин-1-ил)[1,1'-бифенил]-2-ил]пиперидин-3-ил}-5-(дифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат гидрохлорида (Энантиомер 2, 281 мг, 82 % чистота, 396 мкмол.) в смеси ТГФ/метанол 10:1 (8.8 мл). Полученную смесь перемешивали 2 часа при комнатной температуре. Реакционную смесь окисляли водным раствором хлороводорода (2 N) и выпарили. Остаток очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка RP18, элюент: Ацетонитрил/вода градиент) с получением 175 мг (86 % выход) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 3):  $R_t = 0.83$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 516$  [M+H]<sup>+</sup>

**Пример 23А**

Трет-бутил 4-(2'-бром-4'-хлор[1,1'-бифенил]-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат



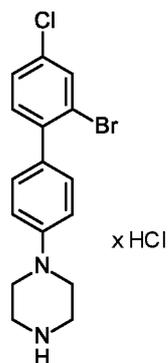
В атмосфере аргона, суспензию 2-бром-4-хлор-1-йодобензола (518 мг, 1.63 ммол.), {4-[4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил]фенил}бороновой кислоты (500 мг, 1.63 ммол.), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (94.4 мг, 81.7 мкмол.) обработали водным раствором карбоната натрия (2.4 мл, 2.0 М, 4.9 ммол.) и нагревали в течение ночи при 85°C. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры, разбавили водой и экстрагировали трижды этилацетатом. Объединенные органические слои высушивали над сульфатом магния и выпарили. Остаток очистили методом флэш-хроматографии (силикагель, циклогексан/этилацетат градиент) с получением 390 мг (52 % выход) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 4): R<sub>t</sub> = 2.82 мин; MS (ESIpos): m/z = 451 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm]: -0.008 (0.43), 0.008 (0.47), 1.419 (1.16), 1.428 (16.00), 3.166 (0.88), 3.179 (1.25), 3.192 (1.05), 3.458 (0.93), 3.471 (1.13), 3.483 (0.78), 7.006 (1.04), 7.028 (1.24), 7.258 (1.42), 7.280 (1.16), 7.355 (0.92), 7.376 (1.19), 7.488 (0.68), 7.493 (0.69), 7.508 (0.50), 7.514 (0.52), 7.820 (1.11), 7.826 (1.09).

### **Пример 24А**

1-(2'-бром-4'-хлор[1,1'-бифенил]-4-ил)пиперазин гидрохлорид



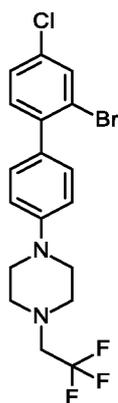
Раствор трет-бутил 4-(2'-бром-4'-хлор[1,1'-бифенил]-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (приготовленного по аналогии с Примером 46А, 664 мг, 1.47 ммол.) в дихлорметане (8.0 мл) обработали раствором хлороводорода в диоксане (3.7 мл, 4.0 М, 15 ммол.), перемешивали 2.5 часа и выпарили. Остаток растерли в порошок в диэтиловом эфире. Твердое вещество отфильтровали с получением 602 мг (колич.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 4): R<sub>t</sub> = 1.46 мин; MS (ESIpos): m/z = 351 [M+H]<sup>+</sup>

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 0.146 (0.66), 1.596 (1.27), 2.329 (0.80), 2.671 (0.82), 3.360 (1.28), 3.437 (12.88), 3.451 (14.96), 3.463 (10.26), 3.568 (1.96), 4.670 (3.35), 5.756 (2.57), 7.002 (0.87), 7.055 (12.43), 7.077 (14.87), 7.294 (16.00), 7.315 (12.89), 7.362 (11.21), 7.382 (14.09), 7.502 (7.29), 7.507 (7.43), 7.522 (5.26), 7.528 (5.74), 7.835 (12.20), 7.840 (11.66), 9.202 (2.59).

### **Пример 25А**

1-(2'-бром-4'-хлор[1,1'-бифенил]-4-ил)-4-(2,2,2-трифторэтил)пиперазин



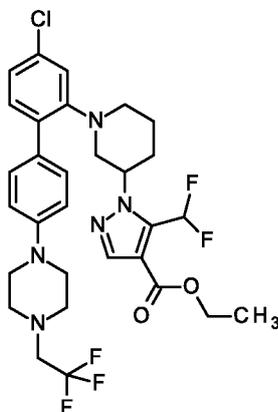
В атмосфере аргона, раствор 1-(2'-бром-4'-хлор[1,1'-бифенил]-4-ил)пиперазин гидрохлорид (600 мг, 1.55 ммол.) в ДМФ (7.8 мл) обработали N,N-диизопропилэтиламином (1.6 мл, 9.3 ммол.) и 2,2,2-трифторэтил трифторметансульфонатом (670 мкл, 4.6 ммол.) и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавили водой и экстрагировали трижды этилацетатом. Объединенные органические слои высушивали над сульфатом магния и выпарили. Остаток очистили методом флэш-хроматографии (силикагель, циклогексан/этилацетат градиент) с получением 536 мг (80 % выход) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 3):  $R_t = 1.42$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 433$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  (изотоп 1)  $m/z = 435$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  (изотоп 2)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -0.007 (1.98), 0.008 (2.22), 2.740 (0.98), 2.758 (11.29), 2.770 (14.79), 2.782 (12.18), 3.115 (0.79), 3.128 (0.89), 3.140 (0.72), 3.205 (12.89), 3.212 (13.88), 3.218 (16.00), 3.230 (12.50), 3.236 (11.79), 3.262 (9.39), 3.288 (3.13), 6.914 (0.51), 6.935 (0.60), 6.990 (11.06), 7.011 (13.08), 7.204 (0.54), 7.246 (13.70), 7.267 (11.56), 7.354 (8.19), 7.375 (10.92), 7.485 (5.59), 7.490 (5.77), 7.506 (4.15), 7.511 (4.36), 7.817 (7.70), 7.823 (7.57).

**Пример 26А**

Этил 1-[1-{4-хлор-4'-[4-(2,2,2-трифторэтил)пиперазин-1-ил][1,1'-бифенил]-2-ил}пиперидин-3-ил]-5-(диформетил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат (Энантиомер 1)

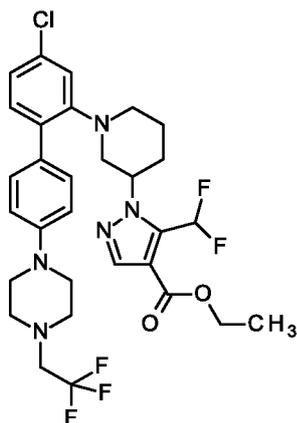


В атмосфере аргона, раствор 1-(2'-бром-4'-хлор[1,1'-бифенил]-4-ил)-4-(2,2,2-трифторэтил)пиперазина (150 мг, 346 мкмол.) и этил 5-(диформетил)-1-[пиперидин-3-ил]-1Н-пиразол-4-карбоксилата (Энантиомер 1, 94.5 мг, 346 мкмол.) в толуоле (3.0 мл) обработали карбонатом цезия (282 мг, 865 мкмол.) и RuPhos Pd G3 (57.9 мг, 69.2 мкмол.) и перемешивали 16 часов при 100°C. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры, разбавили этилацетатом, отфильтровали через целит и выпарили. Остаток очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка RP18, элюент: Ацетонитрил/вода + 0.5% муравьиной кислоты градиент) с получением 62.7 мг (29 % выход) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 3):  $R_t = 1.58$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 626$  [M+H]<sup>+</sup>

**Пример 27А**

Этил 1-[1-{4-хлор-4'-[4-(2,2,2-трифторэтил)пиперазин-1-ил][1,1'-бифенил]-2-ил}пиперидин-3-ил]-5-(диформетил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат (Энантиомер 2)

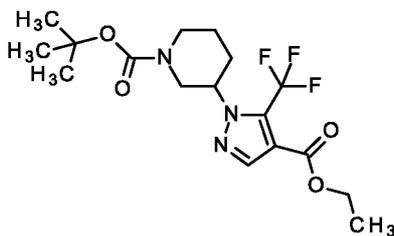


В атмосфере аргона, раствор 1-(2'-бром-4'-хлор[1,1'-бифенил]-4-ил)-4-(2,2,2-трифторэтил)пиперазина (150 мг, 346 мкмол.) и этил 5-(дифторметил)-1-[пиперидин-3-ил]-1H-пиразол-4-карбоксилата (Энантиомер 2, 94.5 мг, 346 мкмол.) в толуоле (3.0 мл) обработали карбонатом цезия (282 мг, 865 мкмол.) и RuPhos Pd G3 (57.9 мг, 69.2 мкмол.) и перемешивали 16 часов при 100°C. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры, разбавили этилацетатом, отфильтровали через целит и выпарили. Остаток очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка RP18, элюент: Ацетонитрил/вода + 0.5% муравьиной кислоты градиент) с получением 66.6 мг (30 % выход) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 3):  $R_t = 1.58$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 626$  [M+H]<sup>+</sup>

### **Пример 28A**

Трет-бутил 3-[4-(этоксикарбонил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат (Рацемат)



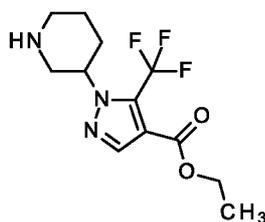
Трет-бутил 3-гидразинопиперидин-1-карбоксилат уксусная кислота (945 г, 3.43 мол.) в этаноле (20 Л) обработали этил 2-(этоксиметил)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноатом (907 г, 3.78 мол.). Полученную смесь перемешивали 16 часов при 25°C, разбавили насыщенным раствором гидрокарбоната натрия (2.0 Л) и сконцентрировали до ~ 5.0 L. Полученную смесь разбавили водой (5.0 Л) и экстрагировали этилацетатом (5.0 Л). Органическую фазу промыли насыщенным

раствором хлорида натрия (5.0 Л) и выпарили. Остаток очистили методом флэш-хроматографии (силикагель, петролейный эфир/этилацетат, 10:1) с получением 548 г (41% выход) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  [ppm]: 7.90 (s, 1H), 4.33 - 3.09 (m, 5H), 3.26 - 3.12 (m, 1H), 2.89 - 2.61 (m, 1H), 2.35 - 2.05 (m, 2H), 1.98 - 1.78 (m, 1H), 1.71 - 1.51 (m, 1H), 1.50 - 1.37 (m, 9H), 1.32 (m, 3H)

### **Пример 29А**

Этил 1-(пиперидин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилат (Рацемат)



Трет-бутил 3-[4-(этоксикарбонил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат (548 г, 1.40 мол.) обработали раствором хлороводорода в диоксане (4 М, 2.38 Л), перемешивали 2 часа при 25°C и выпарили. Остаток взяли повторно в 1.0 л воды и экстрагировали МТБЭ (500 мл x 1). Водную фазу отделили и довели до уровня рН 8 - 9 насыщенным раствором гидрокарбоната натрия. Водную фазу экстрагировали дихлорметаном (1.0 L x 2), и объединенные органические слои промыли насыщенным раствором хлорида натрия (1 Л), высушили над сульфатом натрия и выпарили с получением 325 г (80% выход) указанного в заголовке соединения.

LC-MS: (Метод 1)  $R_t = 0.955$  мин,  $MS (M + 1) = 299.2$ .

Два энантиомера разделили с помощью сверхкритической жидкостной хроматографии (SFC) [325 г, колонка: Phenomenex-Cellulose-2 (250мм\*50мм, 10мкм); элюент:  $\text{CO}_2$ /(метанол + 0.1% водный раствор аммиака); 75:25, 4.5 мин; 1400 мин] с получением 103.0 г энантиомера 1 (Пример 5А) и 110.1 г энантиомера 2 (Пример 6А).

### **Пример 30А**

Этил 1-(пиперидин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилат (Энантиомер 1)

Условия разделения приведены в Примере 29А.

Аналитическая СФХ:  $R_t = 1.345$  мин, э.и. = 99% [Колонка Cellulose 2-3: 50 x 4.6 мм; элюент: CO<sub>2</sub>/[метанол + 0.5% диэтиламин]: 95:5 - 60:40 скорость потока: 3.0 мл/мин; температура: 35°C; УФ-детектирование: 220 нм, противодавление 100 бар].

LCMS (Метод 2),  $R_t = 0.906$  мин, MS (M + 1) = 292.1.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  [ppm]: 7.89 (s, 1H), 4.50 - 4.47 (m, 1H), 4.31 - 4.25 (m, 2H), 3.24 - 3.05 (m, 4H), 2.70 - 2.67 (m, 1H), 2.10 - 2.02 (m, 2H), 1.92 - 1.79 (m, 1H), 1.74 - 1.56 (m, 1H), 1.31 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H).

### **Пример 31А**

Этил 1-(пиперидин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилат (Энантиомер 2)

Условия разделения приведены в Примере 29А.

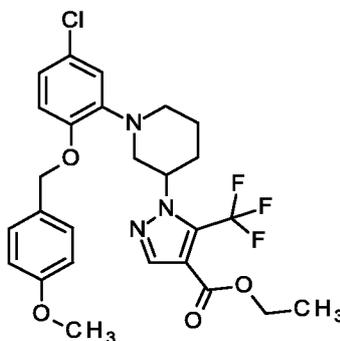
Аналитическая СФХ:  $R_t = 1.071$  мин, э.и. = 99% [Колонка Cellulose 2-3: 50 x 4.6 мм; элюент: CO<sub>2</sub>/[метанол + 0.5% диэтиламин]: 95:5 - 60:40 скорость потока: 3.0 мл/мин; температура: 35°C; УФ-детектирование: 220 нм, противодавление 100 бар].

LCMS (Метод 2),  $R_t = 0.906$  мин, MS (M + 1) = 292.1.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  [ppm]: 7.91 (s, 1H), 4.58 - 4.41 (m, 1H), 4.35 - 4.23 (m, 2H), 3.70 - 3.56 (m, 1H), 3.31 - 3.12 (m, 2H), 3.11 - 3.02 (m, 1H), 2.75 - 2.62 (m, 1H), 2.15 - 2.02 (m, 2H), 1.92 - 1.79 (m, 1H), 1.74 - 1.56 (m, 1H), 1.33 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H).

### **Пример 32А**

Этил 1-[1-{5-хлор-2-[(4-метоксифенил)метокси]фенил}пиперидин-3-ил]-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилат (Энантиомер 1)

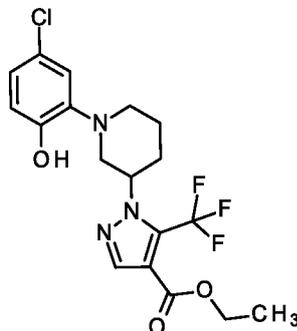


В атмосфере аргона, раствор этил 1-[пиперидин-3-ил]-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилата (Энантиомер 1, 75.0 г, 257 ммол.) и 2-бром-4-хлор-1-[(4-метоксифенил)метокси]бензола (84.4 г, 257 ммол.) в 1,4-диоксане (1.1 Л) обработали Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (23.6 г, 25.7 ммол.), гас-BINAP (32.1 г, 51.5 ммол.) и карбонатом цезия (252 г, 772 ммол.). Полученную смесь перемешивали 3 дня при 100°C и охладили до комнатной температуры. Реакционную смесь разбавили водным раствором хлорида натрия (10 %) и этилацетатом, отфильтровали через целит и промыли этилацетатом. Водную фазу фильтрата отделили и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промыли водным раствором хлорида натрия (10 %), высушили над сульфатом натрия и выпарили. Остаток очистили методом флэш-хроматографии (силикагель, дихлорметан/петролейный эфир градиент) с получением 119 г (71 % выход) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 3): R<sub>t</sub> = 2.81 мин; MS (ESIpos): m/z = 538 [M+H]<sup>+</sup>

### **Пример 33А**

Этил 1-[1-(5-хлор-2-гидроксифенил)пиперидин-3-ил]-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилат (Энантиомер 1)

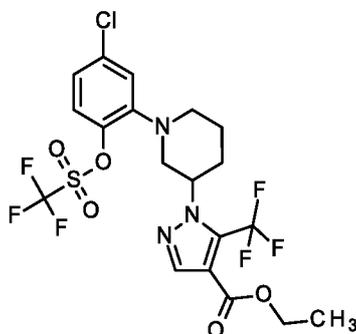


Раствор этил 1-[1-{5-хлор-2-[(4-метоксифенил)метокси]фенил}пиперидин-3-ил]-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилата (Энантиомер 1, 119 г, 221 ммол.) в дихлорметане (1.8 Л) обработали трифторуксусной кислотой (170 мл, 2.2 мол.), и полученную смесь перемешивали 3 дня при комнатной температуре. Реакционную смесь тщательно охладили водным раствором гидрокарбоната натрия (10 %) до уровня pH = 8. Фазы разделили. Органический слой выпарили, и остаток очистили методом флэш-хроматографии (силикагель, дихлорметан / петролейный эфир градиент) с получением 85 г (90 % чистота, 92 % выход) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 3): R<sub>t</sub> = 2.47 мин; MS (ESIpos): m/z = 418 [M+H]<sup>+</sup>

**Пример 34А**

Этил 1-[1-{5-хлор-2-[(трифторметансульфонил)окси]фенил}пиперидин-3-ил]-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат (Энантиомер 1)



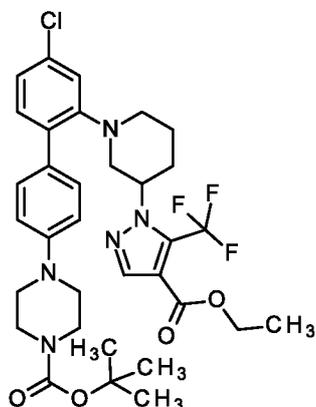
В атмосфере аргона, раствор этил 1-[1-(5-хлор-2-гидроксифенил)пиперидин-3-ил]-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилата (Энантиомер 1, 85.0 г, 90 % чистота, 184 ммол.) в дихлорметане (520 мл) охладиди до  $-50^{\circ}\text{C}$  и обработали триэтиламино (77 мл, 550 ммол.). Трифторметансульфоновый ангидрид (43 мл, 260 ммол.) добавили каплями к реакционной смеси, и полученный раствор перемешивали 1 час при  $-50^{\circ}\text{C}$ . Реакционную смесь разбавили дихлорметаном (520 мл) и охлажденной водой (590 мл). Водный слой экстрагировали дихлорметаном (520 мл). Объединенные органические слои промыли один раз охлажденной водой (590 мл), высушили над сульфатом натрия и выпарили. Остаток очистили методом флэш-хроматографии (силикагель, дихлорметан/петролейный эфир градиент) с получением 94 г (93 % выход) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 3):  $R_t = 2.79$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 550$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 1.259 (7.63), 1.271 (16.00), 1.282 (7.94), 1.771 (0.45), 1.779 (0.80), 1.786 (0.61), 1.793 (0.61), 1.800 (0.94), 1.807 (0.61), 1.821 (0.45), 1.932 (1.22), 1.955 (0.96), 2.099 (0.77), 2.106 (0.73), 2.120 (1.04), 2.126 (1.33), 2.138 (1.91), 2.820 (0.73), 2.825 (0.87), 2.841 (1.56), 2.845 (1.61), 2.861 (0.93), 2.865 (0.82), 3.140 (1.18), 3.159 (1.09), 3.186 (1.39), 3.204 (2.87), 3.222 (1.78), 3.318 (1.51), 3.324 (1.60), 3.336 (1.08), 3.342 (1.04), 4.247 (2.31), 4.259 (7.26), 4.270 (7.27), 4.282 (2.41), 4.669 (0.70), 4.679 (0.84), 4.686 (1.34), 4.694 (0.96), 4.704 (0.72), 4.711 (0.42), 7.286 (2.29), 7.290 (2.44), 7.300 (2.89), 7.304 (3.11), 7.415 (5.01), 7.430 (4.13), 7.457 (5.11), 7.461 (5.05), 8.123 (6.61).

**Пример 35А**

Трет-бутил 4-(4'-хлор-2'-{3-[4-(этоксикарбонил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил]пиперидин-1-ил}[1,1'-бифенил]-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат (Энантиомер 1)



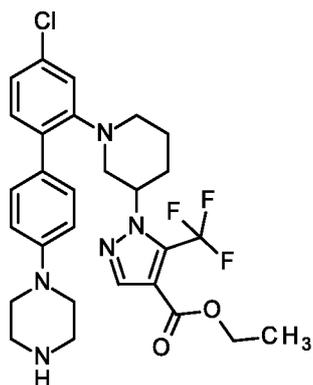
В атмосфере аргона, раствор этил 1-[1-{5-хлор-2-[(трифторметансульфонил)окси]фенил}пиперидин-3-ил]-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилата (Энантиомер 1, 92.1 г, 167 ммол.) и трет-бутил 4-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]пиперазин-1-карбоксилата (78.0 г, 201 ммол.) в толуоле (840 мл) и этаноле (840 мл) обработали водным раствором карбоната натрия (250 мл, 2.0 М, 500 ммол.) и Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (9.68 г, 8.37 ммол.), и полученную смесь перемешивали в течение ночи при 100°C. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры, отфильтровали через целит, промыли этилацетатом и выпарили. Остаток очистили методом флэш-хроматографии (силикагель, петролейный эфир/ этилацетат градиент) с получением 94 г (85 % выход) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 3): R<sub>t</sub> = 3.19 мин; MS (ESIpos): m/z = 662 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm]: -0.008 (0.66), 0.008 (0.84), 1.038 (0.55), 1.088 (0.76), 1.232 (1.60), 1.250 (3.49), 1.268 (1.69), 1.419 (0.77), 1.431 (16.00), 1.989 (0.77), 2.957 (0.43), 3.127 (0.91), 3.140 (1.32), 3.152 (1.09), 3.457 (0.99), 3.470 (1.25), 3.481 (0.88), 4.211 (0.45), 4.228 (1.43), 4.246 (1.38), 4.264 (0.43), 6.985 (1.10), 7.007 (1.20), 7.068 (0.79), 7.073 (1.06), 7.089 (0.49), 7.109 (0.80), 7.114 (0.69), 7.146 (1.34), 7.166 (0.65), 7.433 (1.33), 7.455 (1.19), 8.062 (1.56).

**Пример 36А**

Этил 1-{1-[4-хлор-4'-(пиперазин-1-ил)[1,1'-бифенил]-2-ил]пиперидин-3-ил}-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат гидрохлорид (Энантиомер 1)



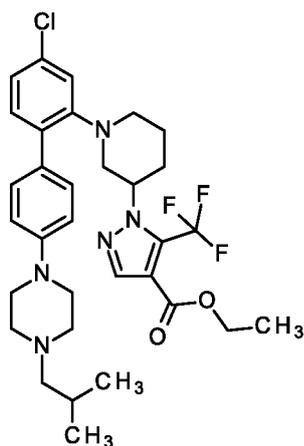
x HCl

Раствор трет-бутил 4-(4'-хлор-2'-{3-[4-(этоксикарбонил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]пиперидин-1-ил}[1,1'-бифенил]-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (Энантиомер 1, 93.0 г, 140 ммол.) в дихлорметане (290 мл) обработали раствором хлороводорода в диоксане (350 мл, 4.0 М, 1.4 мол.) и перемешивали 3 часа при комнатной температуре. Реакционную смесь выпарили, и остаток совместно выпарили МТБЭ с получением 95 г (колич.) указанного в заголовке соединения, которое использовали на следующем этапе без дополнительной очистки.

LC-MS (Метод 3):  $R_t = 1.97$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 562$  [M+H]<sup>+</sup>

### Пример 37А

Этил 1-[1-{4-хлор-4'-[4-(2-метилпропил)пиперазин-1-ил][1,1'-бифенил]-2-ил}пиперидин-3-ил]-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилат (Энантиомер 1)



Раствор этил 1-{1-[4-хлор-4'-{(пиперазин-1-ил)[1,1'-бифенил]-2-ил}пиперидин-3-ил]-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилат гидрохлорида (Энантиомер 1, 95.0 г, 150 ммол.) в ТГФ (1.8 Л) обработали N,N-диизопропилэтиламином (100 мл, 600 ммол.) и 2-метилпропаналем [№ CAS 78-84-2] (53.9 г, 748 ммол.) и перемешивали 1

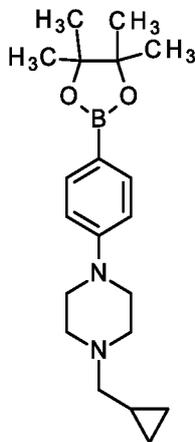
час при комнатной температуре. Добавили триацетоксиборгидрид натрия (127 г, 598 ммол.]), и полученную смесь перемешивали 18 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавили водным раствором гидрокарбоната натрия (10%) и экстрагировали трижды этилацетатом. Объединенные органические слои промыли насыщенным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия и выпарили. Остаток очистили методом флэш-хроматографии (силикагель, петролейный эфир/этилацетат градиент) с получением 78 г (84 % выход) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 3):  $R_t = 2.03$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 618$   $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 0.827 (0.53), 0.839 (0.55), 0.867 (0.66), 0.871 (0.81), 0.883 (15.73), 0.894 (16.00), 1.041 (0.92), 1.090 (1.35), 1.241 (4.62), 1.252 (9.48), 1.264 (4.77), 1.554 (0.58), 1.575 (0.64), 1.753 (0.80), 1.775 (0.81), 1.786 (0.63), 1.798 (0.90), 1.809 (1.08), 1.820 (0.88), 1.831 (0.48), 1.889 (0.64), 1.895 (0.58), 1.909 (0.66), 1.916 (0.63), 1.988 (0.94), 1.998 (0.79), 2.015 (0.59), 2.085 (4.57), 2.097 (4.16), 2.467 (3.65), 2.476 (5.06), 2.483 (4.05), 2.595 (0.61), 2.612 (1.08), 2.615 (1.10), 2.631 (0.59), 2.937 (0.86), 2.955 (1.65), 2.972 (0.98), 3.073 (0.84), 3.093 (0.80), 3.156 (3.65), 3.164 (4.72), 3.172 (3.66), 3.212 (0.97), 3.227 (0.83), 4.221 (1.39), 4.233 (4.19), 4.245 (4.15), 4.256 (1.41), 4.362 (0.49), 4.379 (0.85), 4.397 (0.49), 6.949 (3.70), 6.963 (3.93), 7.060 (2.66), 7.063 (3.31), 7.082 (1.52), 7.085 (1.15), 7.095 (2.12), 7.099 (1.92), 7.141 (3.61), 7.154 (2.29), 7.411 (4.15), 7.426 (3.95), 8.049 (4.51).

### Пример 38А

1-(Циклопропилметил)-4-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]пиперазин



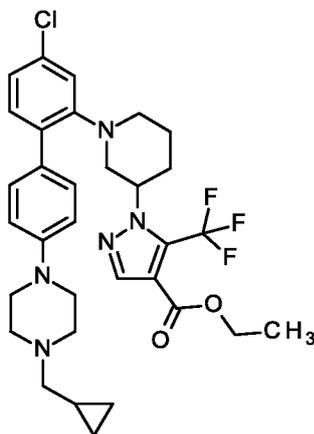
1-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]пиперазин (380 мг, 1.32 ммол.) растворили в 8 мл ТГФ и добавили N,N-диизопропилэтиламин (340 мкл, 2.0 ммол.). Затем циклопропанкарбальдегид (370 мг, 5.27 ммол.) добавили, и смесь перемешивали в течение 10 мин. Затем добавили триацетоксиборгидрид натрия (838 мг, 3.96 ммол.), и смесь перемешивали при 55°C в течение 4 ч. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры, добавили насыщенный водный раствор бикарбоната натрия, и смесь экстрагировали трижды этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли один раз насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и выпарили. 519 мг целевого соединения (98% теор. вых., чистота 85%) Получили.

LC-MS (Метод 3):  $R_t = 1.18$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 343$  [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: 0.089 (0.56), 0.096 (0.58), 0.471 (0.53), 0.483 (0.55), 1.158 (0.59), 1.175 (0.52), 1.259 (16.00), 1.989 (1.00), 3.210 (0.89), 3.216 (0.92), 3.226 (0.55), 6.885 (0.93), 6.900 (0.95), 7.494 (1.10), 7.509 (1.02).

### **Пример 39А**

Этил 1-[1-{4-хлор-4'-[4-(циклопропилметил)пиперазин-1-ил][1,1'-бифенил]-2-ил}пиперидин-3-ил]-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилат (Энантиомер 1)



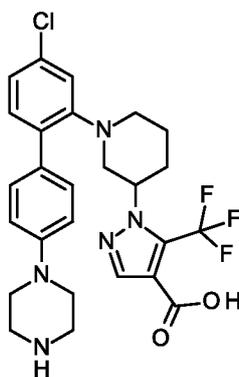
Этил 1-[1-{5-хлор-2-[(трифторметансульфонил)окси]фенил}пиперидин-3-ил]-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилат (Энантиомер 1, 150 мг, 273 мкмол.) и 1-(циклопропилметил)-4-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]пиперазин (112 мг, чистота 85%, 278 мкмол.) растворили в атмосфере аргона в толуоле/этаноле (1.5/1.5 мл). Добавили тетракис(трифенилфосфин)-палладий(0) (15.8 мг, 13.6 мкмол.) и 2 М раствор карбоната натрия (410 мкл, 820

мкмол.) и перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавили этилацетатом и водой. Фазы разделили и водную фазу экстрагировали трижды этилацетатом. Органическую фазу затем высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и выпарили. Остаток растворили в ацетонитриле и нескольких каплях воды и очистили путем преп ВЭЖХ (колонка RP18, ацетонитрил/вода градиент с добавлением 0.1% TFA). Получили 191 мг целевого соединения в качестве аддукта TFA (81% теор. вых.).

LC-MS (Метод 3):  $R_t = 2.09$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 616$   $[M+H]^+$

#### **Пример 40А**

1-{1-[4-хлор-4'-(пиперазин-1-ил)[1,1'-бифенил]-2-ил]пиперидин-3-ил}-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота (Энантиомер 1)

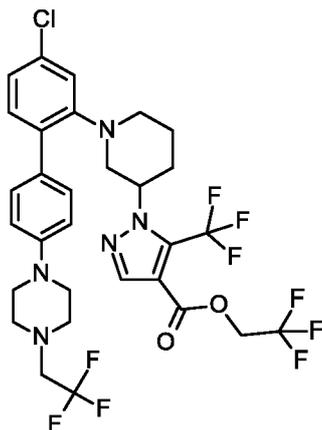


Раствор этил 1-{1-[4-хлор-4'-(пиперазин-1-ил)[1,1'-бифенил]-2-ил]пиперидин-3-ил}-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилат гидрохлорида (Энантиомер 1, 290 мг, 516 мкмол.) в смеси ТГФ/метанол (10:1) (11 мл) обработали водным раствором гидроксида лития (5.2 мл, 1.0 М, 5.2 ммол.) и перемешивали 2.5 hours при комнатной температуре. Реакционную смесь окисляли водным раствором хлороводорода (2N) и выпарили. Остаток очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка RP18, элюент: Ацетонитрил/вода градиент) с получением 316 мг (73 % выход) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 3):  $R_t = 1.62$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 534$   $[M+H]^+$

#### **Пример 41А**

2,2,2-трифторэтил 1-(1-{4-хлор-4'-[4-(2,2,2-трифторэтил)пиперазин-1-ил][бифенил]-2-ил}пиперидин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилат (Энантиомер 1)



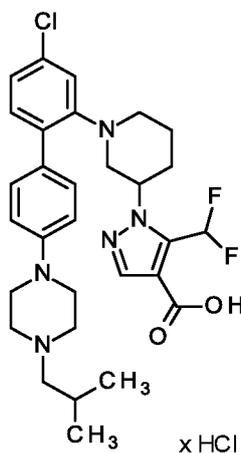
В атмосфере аргона, раствор 1-([1-(4-хлор-4'-(пиперазин-1-ил)[1,1'-бифенил]-2-ил]пиперидин-3-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты (Энантиомер 1, 100 мг, 187 мкмол.) в ДМФ (1.7 мл) обработали N,N-диизопропилэтиламином (100 мкл, 580 мкмол.) и 2,2,2-трифторэтил трифторметансульфонатом (81 мкл, 560 мкмол.). Полученную смесь перемешивали 2 часа при комнатной температуре, подкислили муравьиной кислотой и очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка RP18, элюент: Ацетонитрил/вода + 0.1% муравьиной кислоты градиент) с получением 88 мг (67 % выход) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 3):  $R_t = 3.01$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 698$  [M+H]<sup>+</sup>

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЙ РАЗДЕЛ – ПРИМЕРЫ СОЕДИНЕНИЙ

### Пример 1

1-[1-{4-хлор-4'-[4-(2-метилпропил)пиперазин-1-ил][1,1'-бифенил]-2-ил}пиперидин-3-ил]-5-(дифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты гидрохлорид (Энантиомер 1)



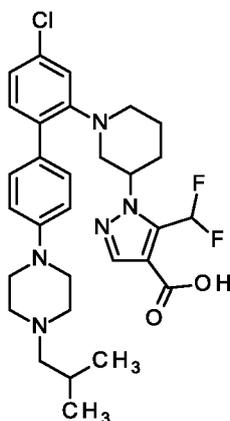
Этил 1-[1-{5-хлор-2-[(трифторметансульфонил)окси]фенил}пиперидин-3-ил]-5-(дифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилат (приготовленный по аналогии с Примером 11А, Энантиомер 1, 80.0 мг, 147 мкмол.) и 1-(2-метилпропил)-4-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]пиперазин (Пример 18А 62.8 мг, 97 % чистота, 177 мкмол.) поместили в атмосфере аргона в толуоле/этаноле (820/820 мкл). Добавили 2 М раствор карбоната натрия (220 мкл, 2.0 М, 440 мкмол.) и тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (8.52 мг, 7.37 мкмол.), и смесь перемешивали при 100°C. в течение ночи. Реакционную смесь разбавили этилацетатом и добавили 1 М соляной кислоты. Водную фазу экстрагировали трижды этилацетатом. Органическую фазу высушили с помощью сульфата натрия, отфильтровали и выпарили. Сырую смесь растворили с ТГФ/этанолом (2.0/0.2 мл), добавили 1 М раствор гидроксида лития (1.5 мл, 1.5 ммол.), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Снова добавили 1 М раствор гидроксида лития (740 мкл, 740 мкмол.). Через приблизительно 6 ч реакцию смесь выпарили при 50°C. Остаток растворили в ацетонитрил/вода/0.25 мл трифторуксусной кислоты и очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка RP18, ацетонитрил/вода градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). Неочищенный продукт очистили путем толстослойной хроматография (дихлорметан/метанол/муравьиная кислота: 10/1/0.1). Смесь силикагеля перемешивали дихлорметаном/1 М соляной кислоты в диоксане (10/1) в этаноле, отфильтровали и аккуратно выпарили при 30°C и лиофилизировали. Получили 34 мг целевого соединения (36% теор. вых., чистота 95%).

LC-MS (Метод 6):  $R_t = 1.23$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 572$  [M-HCl+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: 1.004 (15.87), 1.015 (16.00), 1.500 (0.51), 1.521 (0.57), 1.728 (0.73), 1.750 (0.61), 1.897 (0.57), 1.917 (0.62), 1.975 (0.79), 2.122 (0.42), 2.133 (0.84), 2.144 (1.02), 2.156 (0.79), 2.571 (0.47), 2.587 (0.91), 2.610 (0.52), 3.004 (0.84), 3.022 (2.01), 3.026 (2.20), 3.038 (3.72), 3.048 (2.50), 3.065 (0.75), 3.154 (2.66), 3.161 (2.75), 3.169 (2.36), 3.177 (1.88), 3.224 (0.84), 3.237 (0.70), 3.589 (1.41), 3.602 (1.80), 3.825 (1.02), 3.841 (0.78), 3.866 (1.05), 3.882 (0.75), 4.223 (2.57), 4.445 (0.68), 4.463 (0.97), 4.481 (0.57), 7.045 (0.55), 7.055 (3.63), 7.070 (3.72), 7.084 (2.72), 7.087 (3.09), 7.110 (1.47), 7.113 (1.11), 7.123 (2.19), 7.127 (2.02), 7.163 (3.67), 7.177 (2.19), 7.215 (0.46), 7.428 (0.83), 7.495 (4.24), 7.510 (4.02), 7.515 (2.07), 7.602 (0.82), 7.959 (4.79), 9.484 (0.54).

**Пример 2**

1-[1-{4-хлор-4'-[4-(2-метилпропил)пиперазин-1-ил][1,1'-бифенил]-2-ил}пиперидин-3-ил]-5-(дифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновая кислота  
(Энантиомер 2)

**Метод А**

Раствор этил 1-[1-{4-хлор-4'-[4-(2-метилпропил)пиперазин-1-ил][1,1'-бифенил]-2-ил}пиперидин-3-ил]-5-(дифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилата (приготовленного по аналогии с Примером 17А, Энантиомер 2, 50.8 г, 84.6 ммол.) в смеси ТГФ/метанол 9:1 (1.0 Л) обработали водным раствором гидроксида лития (850 мл, 1.0 М, 850 ммол.) и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь сконцентрировали, разбавили дихлорметаном (1.5 Л) и довели до уровня рН = 2 водным раствором хлороводорода (2N). Полученную суспензию перемешивали 45 минут при комнатной температуре. Твердое вещество отфильтровали, промыли водой и высушили под вакуумом с получением 43 г (90 % выход) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 7):  $R_t = 1.27$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 572$  [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: 1.002 (15.68), 1.013 (16.00), 1.080 (0.57), 1.092 (1.18), 1.103 (0.63), 1.498 (0.74), 1.519 (0.83), 1.719 (1.03), 1.741 (0.88), 1.902 (0.78), 1.908 (0.74), 1.922 (0.88), 1.928 (0.83), 1.943 (0.45), 1.978 (1.13), 1.994 (0.74), 2.102 (0.71), 2.112 (0.85), 2.123 (0.70), 2.571 (1.40), 2.591 (0.77), 2.882 (1.10), 3.018 (1.27), 3.035 (3.01), 3.053 (2.14), 3.239 (2.40), 3.254 (2.32), 3.368 (1.13), 3.379 (1.40), 3.391 (1.33), 3.403 (0.92), 3.493 (0.76), 4.463 (0.65), 4.482 (1.12), 4.500 (0.62), 7.033 (4.22), 7.048 (4.45), 7.074 (3.47), 7.077 (4.04), 7.100 (1.85), 7.103 (1.52), 7.113 (2.53), 7.117

(2.34), 7.162 (4.18), 7.175 (2.71), 7.439 (1.03), 7.481 (4.88), 7.495 (4.57), 7.526 (2.04), 7.613 (0.91), 7.952 (5.28).

### **Метод В**

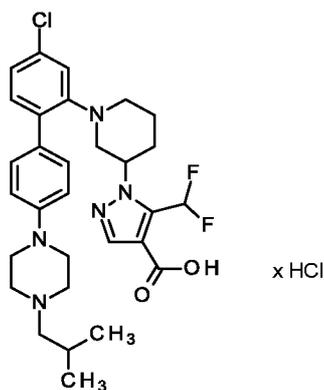
1-{1-[4-хлор-4'-(4-изобутилпиперазин-1-ил)[бифенил]-2-ил]пиперидин-3-ил}-5-(дифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты гидрохлорид (приготовленный по аналогии с Примером 3, Энантиомер 2, 31.2 мг, 51.3 мкмол.) растворили в 17 мл дихлорметана и 1 мл метанола. Раствор встряхнули один раз с 1.5 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия. Фазы разделили. К органической фазе добавили 5 мл дихлорметана и 3 мл метанола. Органическую фазу затем высушили над сульфатом натрия, отфильтровали, выпарили и очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка RP18, ацетонитрил/вода градиент, нейтральный, без добавления кислоты). Фракции продукта объединили и лиофилизировали. Получили 22 мг целевого соединения (74% теор. вых.).

LC-MS (Метод 3):  $R_t = 1.73$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 572$  [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: 0.887 (15.60), 0.898 (16.00), 1.493 (0.64), 1.514 (0.70), 1.695 (0.89), 1.718 (0.74), 1.799 (0.48), 1.811 (0.88), 1.822 (1.12), 1.833 (0.92), 1.844 (0.48), 1.890 (0.68), 1.910 (0.74), 1.977 (0.93), 1.995 (0.62), 2.118 (3.91), 2.130 (3.66), 2.516 (5.14), 3.017 (1.09), 3.035 (2.76), 3.053 (1.94), 3.181 (5.03), 3.185 (5.02), 3.267 (1.53), 4.473 (0.55), 4.491 (0.96), 4.509 (0.54), 6.963 (3.96), 6.977 (4.06), 7.048 (3.13), 7.051 (3.31), 7.081 (1.60), 7.084 (1.26), 7.095 (2.21), 7.098 (1.89), 7.152 (3.52), 7.165 (2.42), 7.434 (4.45), 7.448 (4.50), 7.533 (1.51), 7.621 (0.67), 7.930 (4.14).

### **Пример 3**

1-{1-[4-хлор-4'-(4-изобутилпиперазин-1-ил)[бифенил]-2-ил]пиперидин-3-ил}-5-(дифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты гидрохлорид (Энантиомер 2)



**Метод А**

Суспензию 1-[1-{4-хлор-4'-[4-(2-метилпропил)пиперазин-1-ил][1,1'-бифенил]-2-ил}пиперидин-3-ил]-5-(дифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты (приготовленной по аналогии с Примером 2, Энантиомер 2, 43.5 г, 76.0 ммол.) в диэтиловом эфире (870 мл) обработали раствором хлороводорода в диэтиловом эфире (84 мл, 1.0 М, 84 ммол.). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и выпарили с получением 46.1 г (колич.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 3):  $R_t = 1.72$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 572$  [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: 1.026 (15.64), 1.037 (16.00), 1.497 (0.56), 1.519 (0.61), 1.722 (0.78), 1.743 (0.65), 1.903 (0.59), 1.910 (0.53), 1.924 (0.66), 1.930 (0.61), 1.978 (0.82), 1.994 (0.50), 2.142 (0.45), 2.154 (0.91), 2.165 (1.11), 2.176 (0.89), 2.187 (0.45), 2.557 (0.64), 2.577 (1.02), 2.594 (0.55), 2.992 (1.81), 3.002 (2.77), 3.012 (1.87), 3.018 (1.15), 3.036 (2.40), 3.054 (1.60), 3.133 (1.12), 3.148 (1.19), 3.168 (0.53), 3.237 (0.88), 3.250 (0.76), 3.338 (0.81), 3.360 (1.42), 3.379 (0.88), 3.580 (1.61), 3.791 (0.89), 3.819 (1.25), 3.844 (0.81), 4.463 (0.89), 4.474 (0.97), 4.481 (1.26), 4.488 (0.99), 4.499 (0.88), 7.051 (3.56), 7.065 (3.77), 7.077 (2.72), 7.080 (3.14), 7.103 (1.42), 7.106 (1.13), 7.116 (2.00), 7.120 (1.84), 7.165 (3.40), 7.178 (2.22), 7.443 (0.84), 7.489 (4.04), 7.504 (3.79), 7.531 (1.66), 7.618 (0.72), 7.954 (4.33), 10.519 (0.49).

**Метод В**

Этил 1-[1-{5-хлор-2-[(трифторметансульфонил)окси]фенил}пиперидин-3-ил]-5-(дифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат (приготовленный по аналогии с Примером 14А, Энантиомер 2, 80.0 мг, 150 мкмол.) и 1-(2-метилпропил)-4-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]пиперазин (Пример 18А 64.1 мг, 97 % чистота, 180 мкмол.) растворили в атмосфере аргона в толуоле/этаноле (0.83/0.83 мл). Добавили тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (8.69 мг, 7.52 мкмол.) и 2 М раствор карбоната натрия (226 мкл, 452 мкмол.), и смесь перемешивали при 100°C в течение ночи. Реакционную смесь разбавили этилацетатом и водой. Водную фазу подкислили 1 М соляной кислоты. Фазы разделили и водную фазу экстрагировали дважды этилацетатом. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и выпарили. Неочищенный продукт растворили в ТГФ/этанол (3.9/0.39 мл), 1 М aqueous раствор

гидроксида лития (1.5 мл, 1.5 ммол.) добавили, и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь выпарили, остаток растворили в ацетонитриле/ТФА/вода и очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка RP18, ацетонитрил/вода градиент с добавлением 0.1% ТФА). Фракции продукта объединили и выпарили. Остаток смешали с 0.1 М соляной кислоты в диоксане, аккуратно выпарили при 30°C (дважды) и затем лиофилизировали. Получили 53 мг целевого соединения (55% теор. вых., чистота 95%).

LC-MS (Метод 4):  $R_t = 0.91$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 572$  [M-HCl+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: 1.004 (15.46), 1.020 (16.00), 1.491 (0.44), 1.522 (0.50), 1.722 (0.68), 1.753 (0.55), 1.890 (0.47), 1.920 (0.55), 1.967 (0.84), 2.129 (0.76), 2.146 (0.96), 2.163 (0.76), 2.582 (0.91), 2.613 (0.48), 2.999 (0.86), 3.010 (1.71), 3.025 (3.88), 3.041 (2.30), 3.131 (0.88), 3.161 (1.25), 3.177 (2.08), 3.213 (1.75), 3.242 (1.16), 3.467 (1.06), 3.496 (0.84), 3.503 (0.60), 3.519 (0.54), 3.525 (0.50), 3.549 (0.75), 3.555 (0.84), 3.572 (1.57), 3.582 (1.48), 3.589 (1.38), 3.601 (2.78), 3.608 (1.89), 3.633 (0.44), 3.640 (0.41), 3.811 (0.94), 3.847 (1.32), 3.878 (0.71), 4.329 (0.49), 4.439 (0.46), 4.466 (0.73), 4.477 (0.52), 4.839 (0.49), 7.047 (3.30), 7.070 (3.64), 7.082 (2.61), 7.087 (3.29), 7.104 (1.46), 7.109 (0.86), 7.124 (2.34), 7.129 (2.03), 7.160 (3.99), 7.181 (1.96), 7.388 (0.88), 7.490 (4.02), 7.512 (3.81), 7.519 (2.20), 7.650 (0.72), 7.959 (3.78), 9.708 (0.41).

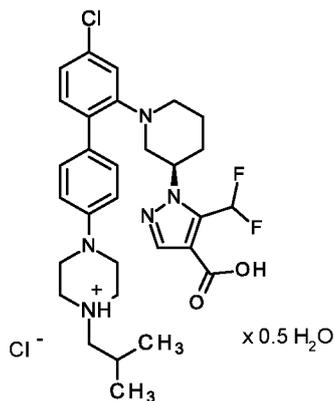
$[\alpha]_D^{20} = -73.05^\circ$ ,  $c = 0.465$  г/100 см<sup>3</sup>, трихлорметан.

Энантиомер 2 имеет абсолютную конфигурацию R, как показано ниже в примере 3А.

1-{3(R)-1-[4-хлор-4'-(4-изобутилпиперазин-1-ил)бифенил]-2-ил}пиперидин-3-ил}-5-(дифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты гидрохлорид

### **Пример 3А**

1-{3(R)-1-[4-хлор-4'-(4-изобутилпиперазин-1-ил)бифенил]-2-ил}пиперидин-3-ил}-5-(дифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты гидрохлорид гемигидрат



100 мг гидрохлорида 1-{1-[4-хлор-4'-(4-изобутилпиперазин-1-ил)]бифенил}-2-ил]пиперидин-3-ил}-5-(дифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты (Энантиомер 2) (пример 3) растворили при 60°C в 3,5 мл 2-пропанола, причем 2-пропанолдозировали порционно по 100 мкл при температуре 60°C до получения прозрачного раствора. После этого сосуд закрывали прокладкой и помещали в медленно охлаждающуюся песчаную баню от 60°C до комнатной температуры на выходные -> были обнаружено присутствие небольшого количества твердых веществ. После этого в прокладке устанавливали канюлю для медленного испарения растворителя. Через 4 недели кристаллы собирали и исследовали под микроскопом.

#### Рентгеноструктурный анализ:

Определение кристаллической структуры проводили с использованием дифрактометра Bruker (QS-№: 02506), оборудованного площадным детектором Apex II-CCD, I $\mu$ S-микроисточником с CuK $\alpha$ -излучением, зеркалами в виде монохроматора и низкотемпературным устройством Cryostream (T = 110 K). Полный сбор данных, omega- и phi-сканирование. Использованные программы: Сбор и обработка данных – Apex II v2014.11.0 (Bruker AXS, 2014), коррекция поглощения/масштабирование – SADABS. Определение кристаллической структуры было выполнено с использованием прямых методов, реализованных в SHELXTL, версия 6.14 (Bruker AXS, 2003), и визуализировано с помощью программы XP. Недостающие атомы впоследствии были определены с помощью разностного синтеза Фурье и включены в список атомов. Уточнение методом наименьших квадратов по F2 с использованием всех измеренных интенсивностей проводилось с использованием программы SHELXTL, версия 6.14 (Bruker AXS, 2003). Все неводородные атомы были уточнены, включая параметры анизотропного смещения.

Проверка хиральности*		Корректная структура	Инвертированная структура
Параметр Флэка	(стандартное отклонение)	0.094 (0.009)	0.906 (0.009)
значение wR2	(с параметром Флэка)	0.2357	0.2522
Хиральность		R(C22)	S(C22)

\*

Х.Д. Флэк, *Acta Crystallographica*, **1983 г.**, *A39*, 876-881

Х.Д. Флэк, Дж. Бернардинелли, *Journal of Applied Crystallography*, **2000 г.**, *33*, 1143-1148

С. Парсонс, Х. Д. Флэк, Т. Вагнер, **2013 г.**, *B69*, 249-259.

**Таблица 1.** Кристаллические данные и уточнение структуры, например, 3А

Идентификационный код,	пример 3А	
Эмпирическая формула	C <sub>60</sub> H <sub>76</sub> Cl <sub>4</sub> F <sub>4</sub> N <sub>10</sub> O <sub>5</sub>	
Молекулярная масса по формуле соединения	1235,10	
Температура	110 К	
Длина волны	1,54178 Å	
Кристаллическая система	Тригональная	
Группа симметрии кристаллической решётки	P3 <sub>2</sub> 21	
Параметры постоянной решетки	a = 9,8693(5) Å	α = 90°.
	b = 9,8693(5) Å	β = 90°.
	c = 54,159(3) Å	γ = 120°.
Объем	4568,5(5) Å <sup>3</sup>	
Z	3	
Плотность (расчетная)	1,347 мг/м <sup>3</sup>	
Коэффициент поглощения	2,341 мм <sup>-1</sup>	

F(000)	1950	
Размер кристалла	0,14 x 0,10 x 0,06 мм <sup>3</sup>	
Тета-диапазон для сбора данных	от 4,899 до 63,664°.	
Диапазоны индексов	$-11 \leq h \leq 10, -10 \leq k \leq 11, -62 \leq l \leq 61$	
Полученные отражения	27868	
Независимые отражения	4640 [R(int) = 0,0378]	
Полнота до тета = 63,664°	95,9 %	
Поправка на поглощение эквивалентов	Полуэмпирический метод на основе	
Макс. и мин. передача	0,87 и 0,74	
Метод уточнения квадратов на F <sup>2</sup>	Полноматричный метод наименьших	
Данные/факторы ограничения/параметры	4640 / 11 / 593	
Критерий соответствия по F <sup>2</sup>	1,047	
Конечные индексы R [ $I > 2\sigma(I)$ ]	R <sub>1</sub> = 0,0848, wR <sub>2</sub> = 0,2336	
Индексы R [все данные]	R <sub>1</sub> = 0,0864, wR <sub>2</sub> = 0,2357	
Абсолютный параметр структуры	0,094(9)	
Коэффициент затухания	отсутствует	
Наибольшая разница между пиком и падением e.Å <sup>-3</sup>		0,601 и -0,650

**Таблица 2.** Значения длины связей [Å] и углы [°], например, 3А

I(2)-C(3)	1.767(13)	N(3')-C(21')	1.44(4)
Cl(2')-C(3')	1.772(13)	N(3')-C(25')	1.46(2)
F(1)-C(30)	1.341(7)	N(4')-N(5')	1.38(3)
F(2)-C(30)	1.339(7)	N(4')-C(26')	1.42(3)
F(1')-C(30')	1.339(7)	N(4')-C(22')	1.46(2)
F(2')-C(30')	1.38(2)	N(5')-C(28')	1.32(2)
O(1)-C(29)	1.22(2)	C(1)-C(6)	1.35(3)
O(2)-C(29)	1.30(2)	C(1)-C(2)	1.42(4)
O(2)-H(2A)	0.8400	C(2)-C(3)	1.37(3)
O(1')-C(29')	1.17(2)	C(2)-H(2D)	0.9500
O(2')-C(29')	1.36(2)	C(3)-C(4)	1.33(2)
O(2')-H(2B)	0.8400	C(4)-C(5)	1.390(19)
N(1)-C(10)	1.416(9)	C(4)-H(4A)	0.9500
N(1)-C(16)	1.434(12)	C(5)-C(6)	1.41(2)
N(1)-C(13)	1.470(10)	C(5)-H(5A)	0.9500
N(2)-C(14)	1.497(9)	C(6)-C(7)	1.506(17)
N(2)-C(15)	1.498(9)	C(7)-C(8)	1.36(2)
N(2)-C(17)	1.512(8)	C(7)-C(12)	1.382(19)
N(2)-H(2C)	1.0000	C(7)-C(6')	1.58(2)
N(3)-C(25)	1.46(2)	C(8)-C(9)	1.378(13)
N(3)-C(21)	1.46(5)	C(8)-H(8A)	0.9500
N(3)-C(1)	1.47(3)	C(9)-C(10)	1.390(15)
N(4)-C(26)	1.30(3)	C(9)-H(9A)	0.9500
N(4)-N(5)	1.32(3)	C(10)-C(11)	1.390(16)
N(4)-C(22)	1.47(2)	C(11)-C(12)	1.391(11)
N(5)-C(28)	1.37(2)	C(11)-H(11A)	0.9500
N(3')-C(1')	1.38(3)	C(12)-H(12A)	0.9500

C(13)-C(14)	1.524(10)	C(23)-H(23B)	0.9900
C(13)-H(13A)	0.9900	C(24)-C(25)	1.52(2)
C(13)-H(13B)	0.9900	C(24)-H(24A)	0.9900
C(14)-H(14A)	0.9900	C(24)-H(24B)	0.9900
C(14)-H(14B)	0.9900	C(25)-H(25A)	0.9900
C(15)-C(16)	1.519(10)	C(25)-H(25B)	0.9900
C(15)-H(15A)	0.9900	C(26)-C(27)	1.42(2)
C(15)-H(15B)	0.9900	C(26)-C(30)	1.500(7)
C(16)-H(16A)	0.9900	C(27)-C(28)	1.34(3)
C(16)-H(16B)	0.9900	C(27)-C(29)	1.50(3)
C(17)-C(18)	1.499(10)	C(28)-H(28A)	0.9500
C(17)-H(17A)	0.9900	C(30)-H(30A)	1.0000
C(17)-H(17B)	0.9900	C(1')-C(2')	1.39(3)
C(18)-C(20)	1.509(11)	C(1')-C(6')	1.42(2)
C(18)-C(19)	1.538(10)	C(2')-C(3')	1.39(3)
C(18)-H(18A)	1.0000	C(2')-H(2E)	0.9500
C(19)-H(19A)	0.9800	C(3')-C(4')	1.36(2)
C(19)-H(19B)	0.9800	C(4')-C(5')	1.392(19)
C(19)-H(19C)	0.9800	C(4')-H(4B)	0.9500
C(20)-H(20A)	0.9800	C(5')-C(6')	1.40(2)
C(20)-H(20B)	0.9800	C(5')-H(5B)	0.9500
C(20)-H(20C)	0.9800	C(21')-C(22')	1.59(2)
C(21)-C(22)	1.541(7)	C(21')-H(21C)	0.9900
C(21)-H(21A)	0.9900	C(21')-H(21D)	0.9900
C(21)-H(21B)	0.9900	C(22')-C(23')	1.52(2)
C(22)-C(23)	1.56(2)	C(22')-H(22B)	1.0000
C(22)-H(22A)	1.0000	C(23')-C(24')	1.52(2)
C(23)-C(24)	1.52(3)	C(23')-H(23C)	0.9900
C(23)-H(23A)	0.9900	C(23')-H(23D)	0.9900

C(24')-C(25')	1.55(2)	N(5)-N(4)-C(22)	120(2)
C(24')-H(24C)	0.9900	N(4)-N(5)-C(28)	104(2)
C(24')-H(24D)	0.9900	C(1')-N(3')-C(21')	112.1(19)
C(25')-H(25C)	0.9900	C(1')-N(3')-C(25')	117.2(19)
C(25')-H(25D)	0.9900	C(21')-N(3')-C(25')	119.2(19)
C(26')-C(27')	1.35(3)	N(5')-N(4')-C(26')	109(2)
C(26')-C(30')	1.46(3)	N(5')-N(4')-C(22')	118.1(15)
C(27')-C(28')	1.41(2)	C(26')-N(4')-C(22')	128(2)
C(27')-C(29')	1.50(3)	C(28')-N(5')-N(4')	106.9(15)
C(28')-H(28B)	0.9500	C(6)-C(1)-C(2)	119(2)
C(30')-H(30B)	1.0000	C(6)-C(1)-N(3)	120.5(18)
O(1W)-H(1W)	0.9010	C(2)-C(1)-N(3)	120(2)
O(1W)-H(1W)#1	0.9010	C(3)-C(2)-C(1)	118.4(19)
C(29)-O(2)-H(2A)	109.5	C(3)-C(2)-H(2D)	120.8
C(29')-O(2')-H(2B)	109.5	C(1)-C(2)-H(2D)	120.8
C(10)-N(1)-C(16)	117.9(8)	C(4)-C(3)-C(2)	123.8(15)
C(10)-N(1)-C(13)	113.5(6)	C(4)-C(3)-Cl(2)	120.9(12)
C(16)-N(1)-C(13)	109.6(5)	C(2)-C(3)-Cl(2)	115.1(14)
C(14)-N(2)-C(15)	109.2(5)	C(3)-C(4)-C(5)	117.5(14)
C(14)-N(2)-C(17)	108.8(5)	C(3)-C(4)-H(4A)	121.3
C(15)-N(2)-C(17)	113.0(5)	C(5)-C(4)-H(4A)	121.3
C(14)-N(2)-H(2C)	108.6	C(4)-C(5)-C(6)	121.0(15)
C(15)-N(2)-H(2C)	108.6	C(4)-C(5)-H(5A)	119.5
C(17)-N(2)-H(2C)	108.6	C(6)-C(5)-H(5A)	119.5
C(25)-N(3)-C(21)	107(2)	C(1)-C(6)-C(5)	119.5(15)
C(25)-N(3)-C(1)	116.5(18)	C(1)-C(6)-C(7)	112.0(17)
C(21)-N(3)-C(1)	112.2(18)	C(5)-C(6)-C(7)	128.4(16)
C(26)-N(4)-N(5)	113(2)	C(8)-C(7)-C(12)	115.2(8)
C(26)-N(4)-C(22)	127(2)	C(8)-C(7)-C(6)	109.3(13)

C(12)-C(7)-C(6)	135.5(15)	H(14A)-C(14)-H(14B)	108.1
C(8)-C(7)-C(6)	136.3(13)	N(2)-C(15)-C(16)	110.4(6)
C(12)-C(7)-C(6)	108.4(14)	N(2)-C(15)-H(15A)	109.6
C(7)-C(8)-C(9)	124.1(12)	C(16)-C(15)-H(15A)	109.6
C(7)-C(8)-H(8A)	118.0	N(2)-C(15)-H(15B)	109.6
C(9)-C(8)-H(8A)	118.0	C(16)-C(15)-H(15B)	109.6
C(8)-C(9)-C(10)	120.2(13)	H(15A)-C(15)-H(15B)	108.1
C(8)-C(9)-H(9A)	119.9	N(1)-C(16)-C(15)	112.1(7)
C(10)-C(9)-H(9A)	119.9	N(1)-C(16)-H(16A)	109.2
C(9)-C(10)-C(11)	117.3(8)	C(15)-C(16)-H(16A)	109.2
C(9)-C(10)-N(1)	121.7(10)	N(1)-C(16)-H(16B)	109.2
C(11)-C(10)-N(1)	120.9(9)	C(15)-C(16)-H(16B)	109.2
C(10)-C(11)-C(12)	120.2(11)	H(16A)-C(16)-H(16B)	107.9
C(10)-C(11)-H(11A)	119.9	C(18)-C(17)-N(2)	115.7(5)
C(12)-C(11)-H(11A)	119.9	C(18)-C(17)-H(17A)	108.4
C(7)-C(12)-C(11)	123.0(13)	N(2)-C(17)-H(17A)	108.4
C(7)-C(12)-H(12A)	118.5	C(18)-C(17)-H(17B)	108.4
C(11)-C(12)-H(12A)	118.5	N(2)-C(17)-H(17B)	108.4
N(1)-C(13)-C(14)	110.8(6)	H(17A)-C(17)-H(17B)	107.4
N(1)-C(13)-H(13A)	109.5	C(17)-C(18)-C(20)	114.1(6)
C(14)-C(13)-H(13A)	109.5	C(17)-C(18)-C(19)	108.2(6)
N(1)-C(13)-H(13B)	109.5	C(20)-C(18)-C(19)	110.6(6)
C(14)-C(13)-H(13B)	109.5	C(17)-C(18)-H(18A)	107.9
H(13A)-C(13)-H(13B)	108.1	C(20)-C(18)-H(18A)	107.9
N(2)-C(14)-C(13)	110.7(6)	C(19)-C(18)-H(18A)	107.9
N(2)-C(14)-H(14A)	109.5	C(18)-C(19)-H(19A)	109.5
C(13)-C(14)-H(14A)	109.5	C(18)-C(19)-H(19B)	109.5
N(2)-C(14)-H(14B)	109.5	H(19A)-C(19)-H(19B)	109.5
C(13)-C(14)-H(14B)	109.5	C(18)-C(19)-H(19C)	109.5

H(19A)-C(19)-H(19C)	109.5	C(23)-C(24)-H(24B)	109.1
H(19B)-C(19)-H(19C)	109.5	C(25)-C(24)-H(24B)	109.1
C(18)-C(20)-H(20A)	109.5	H(24A)-C(24)-H(24B)	107.8
C(18)-C(20)-H(20B)	109.5	N(3)-C(25)-C(24)	107.3(15)
H(20A)-C(20)-H(20B)	109.5	N(3)-C(25)-H(25A)	110.3
C(18)-C(20)-H(20C)	109.5	C(24)-C(25)-H(25A)	110.3
H(20A)-C(20)-H(20C)	109.5	N(3)-C(25)-H(25B)	110.3
H(20B)-C(20)-H(20C)	109.5	C(24)-C(25)-H(25B)	110.3
N(3)-C(21)-C(22)	106(3)	H(25A)-C(25)-H(25B)	108.5
N(3)-C(21)-H(21A)	110.4	N(4)-C(26)-C(27)	107.8(18)
C(22)-C(21)-H(21A)	110.4	N(4)-C(26)-C(30)	124(2)
N(3)-C(21)-H(21B)	110.4	C(27)-C(26)-C(30)	127.8(16)
C(22)-C(21)-H(21B)	110.4	C(28)-C(27)-C(26)	102.7(18)
H(21A)-C(21)-H(21B)	108.6	C(28)-C(27)-C(29)	133(2)
N(4)-C(22)-C(21)	110(2)	C(26)-C(27)-C(29)	124.0(19)
N(4)-C(22)-C(23)	106.8(16)	C(27)-C(28)-N(5)	112.9(19)
C(21)-C(22)-C(23)	105(2)	C(27)-C(28)-H(28A)	123.6
N(4)-C(22)-H(22A)	111.7	N(5)-C(28)-H(28A)	123.6
C(21)-C(22)-H(22A)	111.7	O(1)-C(29)-O(2)	123(2)
C(23)-C(22)-H(22A)	111.7	O(1)-C(29)-C(27)	125.0(19)
C(24)-C(23)-C(22)	108.9(13)	O(2)-C(29)-C(27)	112(2)
C(24)-C(23)-H(23A)	109.9	F(2)-C(30)-F(1)	104.4(13)
C(22)-C(23)-H(23A)	109.9	F(2)-C(30)-C(26)	112.1(18)
C(24)-C(23)-H(23B)	109.9	F(1)-C(30)-C(26)	110.6(17)
C(22)-C(23)-H(23B)	109.9	F(2)-C(30)-H(30A)	109.9
H(23A)-C(23)-H(23B)	108.3	F(1)-C(30)-H(30A)	109.9
C(23)-C(24)-C(25)	112.6(13)	C(26)-C(30)-H(30A)	109.9
C(23)-C(24)-H(24A)	109.1	N(3')-C(1')-C(2')	119.2(17)
C(25)-C(24)-H(24A)	109.1	N(3')-C(1')-C(6')	120.3(18)

C(2')-C(1')-C(6')	120(2)	C(22')-C(23')-H(23C)	110.2
C(1')-C(2')-C(3')	118.4(18)	C(24')-C(23')-H(23C)	110.2
C(1')-C(2')-H(2E)	120.8	C(22')-C(23')-H(23D)	110.2
C(3')-C(2')-H(2E)	120.8	C(24')-C(23')-H(23D)	110.2
C(4')-C(3')-C(2')	125.1(15)	H(23C)-C(23')-H(23D)	108.5
C(4')-C(3')-Cl(2')	118.0(12)	C(23')-C(24')-C(25')	114.0(14)
C(2')-C(3')-Cl(2')	116.8(12)	C(23')-C(24')-H(24C)	108.8
C(3')-C(4')-C(5')	114.4(13)	C(25')-C(24')-H(24C)	108.8
C(3')-C(4')-H(4B)	122.8	C(23')-C(24')-H(24D)	108.8
C(5')-C(4')-H(4B)	122.8	C(25')-C(24')-H(24D)	108.8
C(4')-C(5')-C(6')	125.3(14)	H(24C)-C(24')-H(24D)	107.7
C(4')-C(5')-H(5B)	117.3	N(3')-C(25')-C(24')	106.9(15)
C(6')-C(5')-H(5B)	117.3	N(3')-C(25')-H(25C)	110.3
C(5')-C(6')-C(1')	116.2(16)	C(24')-C(25')-H(25C)	110.3
C(5')-C(6')-C(7)	109.8(15)	N(3')-C(25')-H(25D)	110.3
C(1')-C(6')-C(7)	131.7(15)	C(24')-C(25')-H(25D)	110.3
N(3')-C(21')-C(22')	109(2)	H(25C)-C(25')-H(25D)	108.6
N(3')-C(21')-H(21C)	109.9	C(27')-C(26')-N(4')	105.4(19)
C(22')-C(21')-H(21C)	109.9	C(27')-C(26')-C(30')	134.7(19)
N(3')-C(21')-H(21D)	109.9	N(4')-C(26')-C(30')	120(3)
C(22')-C(21')-H(21D)	109.9	C(26')-C(27')-C(28')	108.0(15)
H(21C)-C(21')-H(21D)	108.3	C(26')-C(27')-C(29')	128.4(19)
N(4')-C(22')-C(23')	108.7(16)	C(28')-C(27')-C(29')	123.1(17)
N(4')-C(22')-C(21')	111.0(16)	N(5')-C(28')-C(27')	110.3(16)
C(23')-C(22')-C(21')	117.6(19)	N(5')-C(28')-H(28B)	124.8
N(4')-C(22')-H(22B)	106.3	C(27')-C(28')-H(28B)	124.8
C(23')-C(22')-H(22B)	106.3	O(1')-C(29')-O(2')	126.1(19)
C(21')-C(22')-H(22B)	106.3	O(1')-C(29')-C(27')	124.4(16)
C(22')-C(23')-C(24')	107.4(15)	O(2')-C(29')-C(27')	109.4(19)

F(1')-C(30')-F(2')	107.3(18)	F(2')-C(30')-H(30B)	108.7
F(1')-C(30')-C(26')	111.2(19)	C(26')-C(30')-H(30B)	108.7
F(2')-C(30')-C(26')	112.0(17)	H(1W)-O(1W)-H(1W)#1	107.2
F(1')-C(30')-H(30B)	108.7		

Преобразования симметрии, используемые для получения эквивалентных атомов: #1  
y-1,x+1,-z+1

**Таблица 3.** Углы скручивания [°] например, 3A

C(26)-N(4)-N(5)-C(28)	4(2)	C(8)-C(9)-C(10)-C(11)	-1.0(11)
C(22)-N(4)-N(5)-C(28)	-173.4(17)	C(8)-C(9)-C(10)-N(1)	-179.4(7)
C(26')-N(4')-N(5')-C(28')	0(2)	C(16)-N(1)-C(10)-C(9)	-176.9(7)
C(22')-N(4')-N(5')-C(28')	-157.8(16)	C(13)-N(1)-C(10)-C(9)	-46.9(9)
C(25)-N(3)-C(1)-C(6)	148.8(17)	C(16)-N(1)-C(10)-C(11)	4.8(10)
C(21)-N(3)-C(1)-C(6)	-87(3)		
C(25)-N(3)-C(1)-C(2)	-25(3)	C(13)-N(1)-C(10)-C(11)	134.9(8)
C(21)-N(3)-C(1)-C(2)	99(3)	C(9)-C(10)-C(11)-C(12)	1.5(12)
C(6)-C(1)-C(2)-C(3)	9(3)	N(1)-C(10)-C(11)-C(12)	179.9(7)
N(3)-C(1)-C(2)-C(3)	-177.2(18)	C(8)-C(7)-C(12)-C(11)	-1.9(13)
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	-7(3)	C(6)-C(7)-C(12)-C(11)	179.9(11)
C(1)-C(2)-C(3)-Cl(2)	178.6(14)	C(6')-C(7)-C(12)-C(11)	-179.2(10)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	5(3)	C(10)-C(11)-C(12)-C(7)	0.0(14)
Cl(2)-C(3)-C(4)-C(5)	178.8(12)	C(10)-N(1)-C(13)-C(14)	167.0(7)
C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	-4(2)	C(16)-N(1)-C(13)-C(14)	-58.8(8)
C(2)-C(1)-C(6)-C(5)	-8(3)	C(15)-N(2)-C(14)-C(13)	-55.6(7)
N(3)-C(1)-C(6)-C(5)	178.0(16)	C(17)-N(2)-C(14)-C(13)	-179.3(6)
C(2)-C(1)-C(6)-C(7)	169.6(16)	N(1)-C(13)-C(14)-N(2)	57.9(8)
N(3)-C(1)-C(6)-C(7)	-5(2)	C(14)-N(2)-C(15)-C(16)	55.1(8)
C(4)-C(5)-C(6)-C(1)	6(2)	C(17)-N(2)-C(15)-C(16)	176.4(6)
C(4)-C(5)-C(6)-C(7)	-171.3(14)	C(10)-N(1)-C(16)-C(15)	-168.9(6)
C(1)-C(6)-C(7)-C(8)	148.5(14)	C(13)-N(1)-C(16)-C(15)	59.3(7)
C(5)-C(6)-C(7)-C(8)	-34.4(18)	N(2)-C(15)-C(16)-N(1)	-58.4(8)
C(1)-C(6)-C(7)-C(12)	-33.3(19)	C(14)-N(2)-C(17)-C(18)	178.4(6)
C(5)-C(6)-C(7)-C(12)	143.8(15)	C(15)-N(2)-C(17)-C(18)	56.9(8)
C(12)-C(7)-C(8)-C(9)	2.5(13)	N(2)-C(17)-C(18)-C(20)	58.0(8)
C(6)-C(7)-C(8)-C(9)	-178.9(9)	N(2)-C(17)-C(18)-C(19)	-178.5(6)
C(6')-C(7)-C(8)-C(9)	178.8(11)	C(25)-N(3)-C(21)-C(22)	-75(3)
C(7)-C(8)-C(9)-C(10)	-1.1(13)	C(1)-N(3)-C(21)-C(22)	156(2)

C(26)-N(4)-C(22)-C(21)	131(3)	C(27)-C(26)-C(30)-F(2)	-124(2)
N(5)-N(4)-C(22)-C(21)	-52(3)	N(4)-C(26)-C(30)-F(1)	-63(2)
C(26)-N(4)-C(22)-C(23)	-116(2)	C(27)-C(26)-C(30)-F(1)	120(2)
N(5)-N(4)-C(22)-C(23)	61(2)	C(21')-N(3')-C(1')-C(2')	112(2)
N(3)-C(21)-C(22)-N(4)	-177(2)	C(25')-N(3')-C(1')-C(2')	-31(3)
N(3)-C(21)-C(22)-C(23)	68(3)	C(21')-N(3')-C(1')-C(6')	-71(2)
N(4)-C(22)-C(23)-C(24)	-173.8(14)	C(25')-N(3')-C(1')-C(6')	146.4(17)
C(21)-C(22)-C(23)-C(24)	-57(2)	N(3')-C(1')-C(2')-C(3')	180.0(19)
C(22)-C(23)-C(24)-C(25)	53.5(18)	C(6')-C(1')-C(2')-C(3')	3(3)
C(21)-N(3)-C(25)-C(24)	67(2)	C(1')-C(2')-C(3')-C(4')	2(3)
C(1)-N(3)-C(25)-C(24)	-166.6(17)	C(1')-C(2')-C(3')-Cl(2')	179.1(15)
		C(2')-C(3')-C(4')-C(5')	-4(3)
C(23)-C(24)-C(25)-N(3)	-56.8(19)	Cl(2')-C(3')-C(4')-C(5')	179.0(12)
N(5)-N(4)-C(26)-C(27)	-3(2)	C(3')-C(4')-C(5')-C(6')	1(2)
C(22)-N(4)-C(26)-C(27)	174.2(19)	C(4')-C(5')-C(6')-C(1')	4(3)
N(5)-N(4)-C(26)-C(30)	179.8(15)	C(4')-C(5')-C(6')-C(7)	168.4(15)
C(22)-N(4)-C(26)-C(30)	-3(3)	N(3')-C(1')-C(6')-C(5')	177.6(19)
N(4)-C(26)-C(27)-C(28)	1(2)	C(2')-C(1')-C(6')-C(5')	-5(3)
C(30)-C(26)-C(27)-C(28)	177.7(15)	N(3')-C(1')-C(6')-C(7)	17(3)
N(4)-C(26)-C(27)-C(29)	-175.0(16)	C(2')-C(1')-C(6')-C(7)	-166.3(19)
C(30)-C(26)-C(27)-C(29)	2(3)	C(8)-C(7)-C(6')-C(5')	-39.2(19)
C(26)-C(27)-C(28)-N(5)	2(2)	C(12)-C(7)-C(6')-C(5')	137.2(12)
C(29)-C(27)-C(28)-N(5)	176.9(18)	C(8)-C(7)-C(6')-C(1')	122.5(19)
N(4)-N(5)-C(28)-C(27)	-3.6(19)	C(12)-C(7)-C(6')-C(1')	-61(2)
C(28)-C(27)-C(29)-O(1)	146.4(19)	C(1')-N(3')-C(21')-C(22')	168.4(18)
C(26)-C(27)-C(29)-O(1)	-39(3)	C(25')-N(3')-C(21')-C(22')	-49(3)
C(28)-C(27)-C(29)-O(2)	-31(3)	N(5')-N(4')-C(22')-C(23')	65(2)
C(26)-C(27)-C(29)-O(2)	143(2)	C(26')-N(4')-C(22')-C(23')	-88(3)
N(4)-C(26)-C(30)-F(2)	53(2)	N(5')-N(4')-C(22')-C(21')	-66(3)

C(26')-N(4')-C(22')-C(21')	141(2)
N(3')-C(21')-C(22')-N(4')	169.0(19)
N(3')-C(21')-C(22')-C(23')	43(3)
N(4')-C(22')-C(23')-C(24')	-173.4(15)
C(21')-C(22')-C(23')-C(24')	-46(2)
C(22')-C(23')-C(24')-C(25')	55(2)
C(1')-N(3')-C(25')-C(24')	-161.9(18)
C(21')-N(3')-C(25')-C(24')	58(2)
C(23')-C(24')-C(25')-N(3')	-59(2)
N(5')-N(4')-C(26')-C(27')	-1(2)
C(22')-N(4')-C(26')-C(27')	154(2)
N(5')-N(4')-C(26')-C(30')	-176.3(16)
C(22')-N(4')-C(26')-C(30')	-21(3)
N(4')-C(26')-C(27')-C(28')	1.2(19)
C(30')-C(26')-C(27')-C(28')	175.6(19)
N(4')-C(26')-C(27')-C(29')	-171.1(16)
C(30')-C(26')-C(27')-C(29')	3(3)
N(4')-N(5')-C(28')-C(27')	1(2)
C(26')-C(27')-C(28')-N(5')	-1(2)
C(29')-C(27')-C(28')-N(5')	171.6(15)
C(26')-C(27')-C(29')-O(1')	162.9(18)
C(28')-C(27')-C(29')-O(1')	-8(3)
C(26')-C(27')-C(29')-O(2')	-21(2)
C(28')-C(27')-C(29')-O(2')	167.6(16)
C(27')-C(26')-C(30')-F(1')	132(2)
N(4')-C(26')-C(30')-F(1')	-54(2)
C(27')-C(26')-C(30')-F(2')	-108(2)
N(4')-C(26')-C(30')-F(2')	66(2)

Преобразования симметрии, используемые для получения эквивалентных атомов: #1  
 $y-1, x+1, -z+1$

**Таблица 4.** Водородные связи, например, 3A [ $\text{\AA}$  и  $^\circ$ ].

D-H	d(D-H)	d(H.A)	$\angle DHA$	d(D.A)	A
O2 <sup>a</sup> -H2A <sup>a</sup>	0.840	2.268	171.52	3.102	C11 [ x+1, y-1, z ]
O2 <sup>b</sup> -H2B <sup>b</sup>	0.840	2.219	158.79	3.018	C11 [ x+1, y-1, z ]
N2-H2C	1.000	2.158	162.74	3.128	C11 [ y, x, -z+1 ]
O1W-H1W	0.901	2.448	164.20	3.324	C11

**Фигура 6:** ПО Ortep-Plot (50 %) со схемой маркировки (без разупорядочения), пример 3A

**Фигура 7:** Независимые молекулы в асимметричной структуре (с разупорядочением), пример 3A

**Фигура 8:** Конфигурация C22, пример 3A

## **В. Оценка фармакологической эффективности и фармакокинетического профиля**

Используемые сокращения:

АТФ	аденозинтрифосфат
Brij 35	полиоксиэтилен(23) лауриловый эфир
БСА	бычий сывороточный альбумин:
ДТТ	дитиотреитол
ТЭА	триэтанолламин

### **Биологические исследования**

Примеры экспериментальных исследований, описанные по тексту настоящей заявки, призваны проиллюстрировать настоящее изобретение и не ограничивают его.

Для иллюстрации коммерческой полезности соединений согласно настоящему изобретению можно использовать следующие данные количественного анализа.

Образцы были протестированы в рамках выборки биологических анализов один или несколько раз. При многократном тестировании данные представляются в виде средних значений либо в виде медианных значений, при этом они отличаются тем, что

- среднее значение, также именуемое средним арифметическим, представляет собой сумму полученных значений, деленную на количество испытаний, а
- медианное значение представляет собой среднее число группы значений при ранжировании их в порядке возрастания или убывания. Если количество значений в совокупности данных нечетное, медианным значением является среднее значение. Если количество значений в совокупности данных четное, медианное значение представляет собой среднее арифметическое двух средних значений.

Образцы были синтезированы один или несколько раз. При многократном синтезе данные биологических анализов представляют собой средние значения, рассчитанные с использованием теленовостей данных, полученных в результате тестирования одной или нескольких синтетических партий.

Активность *in vitro* соединений по настоящему изобретению можно продемонстрировать в рамках следующих форм количественного анализа.

Фармакологическое действие соединений изобретения может быть продемонстрировано в рамках форм количественного анализа:

**В-1. Влияние на репортерную клеточную линию рекомбинантной гуанилатциклазы**

Клеточная активность соединений по изобретению определялась с использованием репортерной клеточной линии рекомбинантной гуанилатциклазы, как описано в работе Ф. Вундера и др., *Anal. Biochem.*, 339, 104–112 (2005).

Репрезентативные значения МЭК (МЭК = минимальная эффективная концентрация) и ЭК<sub>50</sub> (половина максимальной эффективной концентрации) для соединений по изобретению приведены в Таблице ниже (в некоторых случаях в виде средних значений из отдельных определений):

Таблица 2:

Пример	МЕС [нМ]	ЕС <sub>50</sub> [нМ]
1	2.3	9.2
2	1.0	8.6
3	0.6	2.7
4	0.3	3.2
5	< 0.3	3.6
6	1.6	19.3
7	1.6	13.7
8	6.5	40
9	2.2	11.0
10	2.0	10.3
11	0.6	5.2

## **В-2. Определение фармакокинетических параметров после внутривенного и перорального введения**

Фармакокинетические параметры соединений по изобретению определяли у самцов крыс линии Wistar и/или у самок биглей, и/или у яванских макак, и/или у самцов мышей CD-1. Внутривенное введение мышам и крысам осуществляли с использованием видоспецифичной композиции плазмы/ДМСО, а в случае с собаками и обезьянами - путем вода композиции вода/ПЭГ-400. В случае со всеми видами пероральное введение растворенного вещества осуществляли через желудочный зонд на основе композиции вода/ПЭГ-400/этанол.

К образцам соединений по изобретению, калибровочным образцам и квалификаторам добавляли внутренний стандарт (который также может являться химически неродственным веществом), после чего происходило осаждение белка за счет избытка ацетонитрила. Добавление буферного раствора, соответствующего условиям ЖХ, и последующее встряхивание сопровождалось центрифугированием при 1000 г. Надосадочную жидкость анализировали методом ЖХ-МС/МС с использованием колонок с обращенной фазой C18 и смесей подвижной фазы. Количество вещества определяли по высотам или площадям пиков из экстрагированных ионных хроматограмм конкретных экспериментов по мониторингу выбранных ионов.

Графики зависимости «концентрация-время» использовались для расчета фармакокинетических параметров, таких как площадь под кривой «концентрация–время» (AUC),  $C_{max}$ ,  $t_{1/2}$  (конечный период полувыведения), F (биодоступность), СВУ (среднее время удержания) и КЛ (клиренс), на основе проверенной программы фармакокинетических расчетов.

Поскольку количественное определение вещества проводилось в плазме, необходимо было определить распределение вещества в крови/плазме с тем, чтобы иметь возможность соответствующим образом корректировать фармакокинетические параметры. Для этого определенное количество вещества инкубировали в цельной крови КЗ ЕТДА рассматриваемого вида в роторном миксере в течение 20 минут. После центрифугирования при 1000 г измеряли концентрацию в плазме (путем ЖХ-МС/МС; см. выше) и определяли ее путем расчета соотношения  $C_{\text{кровь}}/C_{\text{плазма}}$ .

В Таблице 3 показаны параметры репрезентативных соединений по настоящему изобретению после внутривенного введения крысам:

Таблица 3:

Пример	AUCнорм [кг·ч/л]	КЛплазма [л/ч/кг]	t1/2 [ч]	СВУ [ч]
1	1.77	0.56	1.64	2.24
2	7.08	0.14	3.13	3.44
4	1.40	0.72	2.09	2.62
5	1.23	0.81	2.43	2.88
6	2.29	0.44	5.13	4.16
7	7.23	0.14	3.83	4.41
9	5.48	0.18	4.10	5.83
10	1.37	0.73	1.89	2.39
174 (WO2012/058132)	0.77	1.30	2.33	2.78

В Таблице 4 показаны данные репрезентативных соединений по настоящему изобретению после перорального введения крысам:

Таблица 4:

Пример	AUCнорм [кг·ч/Л]	t1/2 [ч]	MRT [ч]	F [%]
1	0.57	3.24	6.28	31.4
2	3.77	3.96	6.23	53.3
4	0.84	3.02	5.91	59.9
5	0.70	3.76	7.53	58.2
6	2.11	7.37	14.2	91.7
7	4.04	3.63	7.32	56.1
9	4.50	4.96	8.51	82.1
10	0.52	3.41	4.04	37.4
174 (WO2012/058132)	0.63	3.60	8.40	81.8

В Таблице 5 представлены данные репрезентативных соединений по настоящему изобретению после внутривенного (в/в) введения собакам:

Таблица 5:

Пример	AUC <sub>норм</sub> [кг·ч/Л]	КЛ <sub>плазма</sub> [Л/ч/кг]	t <sub>1/2</sub> [ч]	MRT [ч]
2	81.7	0.01	17.7	25.6
9	37.4	0.03	7.86	10.3
174 (WO2012/058132)	5.00	0.20	10.8	7.23

В Таблице 6 представлены данные репрезентативных соединений по настоящему изобретению после перорального введения (п/в) собакам:

Таблица 6:

Пример	AUC <sub>норм</sub> [кг·ч/Л]	t <sub>1/2</sub> [ч]	MRT [ч]	F [%]
2	67.7	14.0	21.3	82.8
9	31.7	9.28	13.7	84.8
174 (WO2012/058132)	2.08	7.05	6.10	41.6

Соединения по настоящему изобретению демонстрируют низкий плазменный клиренс (КЛ<sub>плазма</sub>) у всех тестируемых видов, например, для примеров 2 и 9 характерен более низкий КЛ<sub>плазма</sub> (до 10 раз) и, соответственно, гораздо более высокая степень воздействия (AUC<sub>норм.</sub>) по сравнению с соединениями, известными из предшествующего уровня техники, например, пример 174 (WO2012/058132) у крыс, а также собак (см. таблицы 3 и 5). Примеры 2 и 9 также демонстрируют длительный период полувыведения и среднее время удержания (СВУ) у всех тестируемых видов после п.о. (пероральное) введения (см. таблицы 4 и 6). Ввиду более низкого плазменного клиренса (КЛ<sub>плазма</sub>) примеров 2 и 9 и, как следствие, более высокой степени воздействия (AUC<sub>норм.</sub>) с хорошей биодоступностью после перорального введения для всех тестируемых видов, примеры 2 и 9 демонстрируют превосходные фармакокинетические свойства по

сравнению с соединениями, известными из предыдущего уровня техники, например, пример 174 (WO2012/058132).

### **В-3. Метаболическое исследование**

Для определения метаболического профиля заявляемых соединений их инкубировали с рекомбинантными ферментами цитохрома P450 человека (CYP), микросомами печени или первичными свежими гепатоцитами различных видов животных (например, крыс, собак), а также человеческого происхождения, с целью определения метаболического профиля заявляемых соединений, а также для того, чтобы получить и сравнить информацию о практически полном печеночном метаболизме I и II фаз и о ферментах, участвующих в метаболизме.

Соединения по изобретению инкубировали с концентрацией порядка 0,1-10 мкм. Для этого готовили маточные растворы соединения по изобретению с концентрацией 0,01-1 мМ в ацетонитриле, которые затем пипеткой в соотношении 1:100 добавляли в инкубационную смесь. Микросомы печени и рекомбинантные ферменты инкубировали при температуре 37°C в 50 мМ калий-фосфатном буфере, рН 7,4, с НАДФН-генерирующей системой, состоящей из 1 мМ НАДФ<sup>+</sup>, 10 мМ глюкозо-6-фосфата и 1 единицы глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. Первичные гепатоциты также инкубировали в суспензии в среде Вильямса E при 37°C. По прошествии инкубации продолжительностью 0-4 часа инкубационные смеси останавливали ацетонитрилом (конечная концентрация порядка 30%), а белок центрифугировали при значении около 15 000 x г. Остановленные таким образом образцы либо анализировались сразу же, либо хранились при -20°C до проведения анализа.

Анализ выполняли с использованием методов высокоэффективной жидкостной хроматографии с ультрафиолетовым и масс-спектрометрическим детектированием (ВЭЖХ-УФ-МС/МС). Для этого супернатанты инкубационных образцов хроматографировали на соответствующих обращенно-фазовых колонках C18 и смесях переменной подвижной фазы ацетонитрила и 10 мМ водного раствора формиата аммония или 0,05% муравьиной кислоты. УФ-хроматограммы вместе с данными масс-спектрометрии служат для идентификации, определения структуры и количественной оценки метаболитов, а также для количественного метаболического восстановления соединений по изобретению в инкубационных смесях.

**В-4. Тест на проницаемость Caco-2**

Проницаемость тестового вещества определялась с помощью клеточной линии Caco-2, установленной модели *in vitro* для прогноза проницаемости на желудочно-кишечном барьере (Artursson, P. and Karlsson, J. (1991). Взаимозависимость между абсорбцией лекарственного средства при пероральном применении у людей и коэффициентами эффективной проницаемости препарата в клетках кишечника человека (Caco-2). *Biochem. Biophys.* 175 (3), 880-885). Клетки Caco-2 (ACC № 169, DSMZ, Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen, Брауншвейг, Германия) высевали в 24-луночные планшеты со вставкой и культивировали в течение 14-16 дней. Для исследований проницаемости тестируемое вещество растворяли в ДМСО и разбавляли до конечной тестовой концентрации транспортным буфером (буферный солевой раствор Хэнкса, Gibco/Invitrogen, с 19,9 мМ глюкозы и 9,8 мМ HEPES). Чтобы определить апикально-базолатеральную проницаемость ( $P_{app} A -B$ ) тестируемого вещества, содержащий тестируемое вещество раствор наносили на апикальную сторону монослоя клеток Caco-2, а транспортный буфер – на базолатеральную сторону. Для определения базолатерально-апикальной проницаемости ( $P_{app} B -A$ ) тестируемого вещества содержащий тестируемое вещество раствор наносили на базолатеральную сторону монослоя клеток Caco-2, а транспортный буфер - на апикальную сторону. В начале эксперимента из соответствующего донорского отсека отбирали пробы для обеспечения массового баланса. После инкубационного периода в течение двух часов пробы отбирали из двух отсеков при 37°C. Анализ образцов осуществлялся с применением метода жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией, и производился расчет коэффициентов эффективной проницаемости ( $P_{app}$ ). По каждому клеточному монослою определялась проницаемость для красителя Lucifer Yellow с целью обеспечения целостности клеточного слоя. В каждом отдельном тесте в целях контроля качества также определяли проницаемость ателолола (маркер низкой проницаемости) и сульфасалазина (маркер активной экскреции).

**В-5. Определение растворимости веществ в буфере pH 6,5**

Испытуемое соединение в количестве 2-4 мг растворили в ДМСО до концентрации 50 г/л (раствор А, 515 мкг/л). К 10 мкл этого раствора добавили 960 мкл фосфатно-солевого буферного раствора с показателем pH 6,5. Смесь

встряхивали в течение 24 часов при комнатной температуре в 96-луночном планшете. Аликвоту центрифугировали на скорости 42000 об/мин в течение 30 мин. Надосадочную жидкость разбавили смесью ацетонитрил/ вода (8:2) 1:10 и, соответственно, 1:1000. Эти разбавленные образцы анализировали методом жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией.

*Калибровка:* Раствора А в количестве 10 мкл разбавили 823 мкл ДМСО (конечная концентрация: 600 мкг/мл), который далее разбавили смесью ацетонитрил/вода 8:2 с соотношением в 100 раз (раствор В).

Калибровочная кривая была сформирована для раствора В путем дальнейшего разведения смеси ацетонитрил/вода 8:2 с целевыми концентрациями 1,2–12–60–600 нг/мл и введения этих четырех растворов для измерения масс-спектрометрии.

Оптимизация метода масс-спектрометрии:

Раствор В использовался для оптимизации метода масс-спектрометрии.

*Фосфатно-солевой буферный раствор:* Хлорид натрия в количестве 6,18 г и 3,96 г дигидрофосфата натрия растворили в 1 л дистиллированной воды, показатель рН довели до уровня 6,5 при помощи 1N гидроксида натрия.

*Оптимизация метода жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией:*

Для оптимизации использовались следующие конфигурации

AB Sciex TRIPLE QUAD 4500, Agilent 1260 Infinity (G1312B), дегазатор (G4225A), колонная печь (G1316C или G1316A), система впрыска CTC Analytics PAL HTS-xt или HTC-xt.

Элюент А: 0.5 мл муравьиной кислоты (50%ной)/л воды, Элюент В: 0.5 мл муравьиной кислоты (50%ной) / Л ацетонитрила

время [мин]	поток [мкл/мин]	%В
0.00	200	70
0.08	200	70
0.09	25	70
0.60	25	70

0.65	200	70
1.10	200	70

Автопроботборник: без настройки автоматического опережения нагнетания

колонка: капилляр из нержавеющей стали

температура печи: 22°C

скорость потока: градиент потока

впрыснутый объем: 2 мкл

Вода Quattro Micro MS, Agilent 1100 (G1312A), дегазатор (G1322A), колонная печь (G1316A), система впрыска CTC Analytics PAL HTS, элюенты, указанные выше,  
 время [мин] расход [мкл/мин] % В

0.00	250	70
1.50	250	70

Автопроботборник: с настройкой автоматического опережающего нагнетания

колонка: капилляр из нержавеющей стали

температура печи: 22°C

скорость потока: градиент потока

впрыснутый объем: 5 мкл

Метод масс-спектрометрии: Анализ нагнетания потока (FIA) для оптимизации («MS-ОПТИ»);

Режим ионизации ABSciex -MS: ESI-пол./отр.,  
 Waters-MS: ESI-pos

*Метод ВЭЖХ для количественного расчета ТМС:*

Элюент А, В, как указано выше.

ABSciex-MS

время [мин]	% A	% B
0	90	10
0.5	5	95
0.84	5	95
0.85	90	10
1.22	90	10

Автопробоотборник: без настройки автоматического опережения нагнетания

колонка: Вода OASIS HLB, 2,1 x 20 мм, 25μ

температура колонки: 30°C

скорость потока: 2,5 мл

впрыснутый объем: 2 мкл

Сплиттер (до МС) 1:20

Waters-MS

время [мин]	% A	% B
0	90	10
0.5	5	95
0.84	5	95
0.85	90	10
1.5	90	10

Автопробоотборник: с настройкой автоматического опережающего нагнетания

колонка: Вода OASIS HLB, 2,1 x 20 мм, 25μ

температура колонки: 30°C

скорость потока: 2,5 мл

впрыснутый объем: 5 мкл

Сплиттер (до МС) 1:20

Метод масс-спектрометрии: Мониторинг множественных реакций (ММР)

**В-6. Определение растворимости по твердым веществам**

Для каждого отдельного растворителя в пластиковый флакон Эппендорфа поместили 0,5-1 мг испытуемого соединения (точная масса), 2-3 стеклянных микрошарика (диаметр 3 мм) и 1,0 мл соответствующего растворителя. Флакон закрыли и встряхивали при комнатной температуре в течение 24 часов (1400 об/мин; термомиксер, Эппендорф). После этого по 230 мкл каждого раствора/суспензии переносили в один или несколько центрифужных флаконов (Beckman Coulter) и центрифугировали на скорости 42000 об/мин в течение 30 мин (Beckman Coulter Optima L90). Отобрали, по меньшей мере, 100 мкл надосадочной жидкости и далее разбавили ее ДМСО в двух степенях разведения: 1:5 и 1:50 (последнее получали после этапа разведения до концентрации 1:5 путем последующего добавления ДМСО). Данная обработка жидкости выполнялась вручную либо с помощью робот-пипетатора (Lissy, Zinsser Analytic).

Для количественного расчета ВЭЖХ готовили калибровочные растворы тестируемого соединения в ДМСО. Начиная с первичной концентрации в 600 мкг/мл, готовили три калибровочных раствора: 100 мкг/мл, 20 мкг/мл и 2,5 мкг/мл (вручную или с помощью Lissy).

Оба калибровочных раствора и надосадочную жидкость анализировали с использованием ВЭЖХ/УФ-детекции на соответствующей длине волны. Растворимость определяли с использованием линейной калибровочной кривой.

Системы ВЭЖХ:

Системы Hewlett Packard / Agilent HPLC systems, G1311A+G1316A+G1315B, а также G1312A+G1316A+G1315A

система инжектора: CTC-Analytik HTC PAL

или с системой Agilent UPLC (G7117C, G7116B, G7167B и G7120)

температура печи: 30°C, детекция: 210 и/или 254 нм, объем впрыска: 20 мкл

элюент А: 0.1% TFA в воде, элюент В: 0.1% TFA в ацетонитриле

колонка: ZORBAX Extend-C18, 3.0 x 50мм, 3.5мкм

Градиент:

время [мин] А [%] В [%] Скорость потока: [мл/мин]

0.0	98	2	1.5
0.2	98	2	1.5
3.3	10	90	1.5
4.0	10	90	1.5
4.1	98	2	2.5
4.7	98	2	2.5
5.0	98	2	1.5

**Б-7 Оценка острых изменений структуры сетчатки крыс после профилактических корректировок ишемии-реперфузии сетчатки (ИР)**

В каждой экспериментальной группе использовали шесть самцов крыс Wistar Unilever. В день индукции крыс анестезировали внутрибрюшинной инъекцией Rompun® и Ketavet®, а затем зрачки правых глаз (oculus dextrus, OD) расширяли глазными каплями Alcaïn и дополнительно обрабатывали глазными каплями Vigamox®. Левый глаз (oculus sinister, OS) покрывался кремом для глаз Бепанзатем®. Под глубокой анестезией сетчатку и зрительный нерв исследовали с помощью оптической когерентной томографии (ОКТ) в качестве базового измерения. За 15 минут до индукции группа 2 внутривенно (в/в) получала болюсное соединение (например, пример 3, формула I-E-R) (в/в 3 мг/кг в плазме крыс). Затем в передней камере выполняли пункцию иглой 30G. Через трубку в переднюю камеру закачивали 0,9% раствор NaCl под давлением 120 мм рт.ст. Давление регулируется манжетой для измерения артериального давления. Внутриглазное давление (ВГД) было повышено в течение 45 мин. Процедура прошла успешно, поскольку глазные яблоки изменили цвет из-за сосудистой обструкции. Через 45 минут игла извлекалась, на правый глаз наносили крем, и животное могло проснуться.

Соединение (например, пример 3, формула I-E-R) или его несущая среда (Transcutol/ Cremophor EL/H<sub>2</sub>O (10%/20%/70%)) применялись перорально один раз в день (QD). Объем нанесения составлял 5 мл/кг. Лечение было начато за 2 дня до дня индукции и продолжалось в течение 6 дней после нее. Кроме того, в день индукции (день 3) за 15 минут до ее выполнения группа 2 получила лечение в плазме крысы внутривенно.

На 7-й день после индукции были проведены ОКТ и ЭРГ. На 7-й день после

индукции под глубокой анестезией глаза собирали для гистопатологии и сохраняли в растворе Дэвидсона. Срезы глаз окрашивали гематоксилином и эозином.

Функциональное считывание электрического сигнала сетчатки в ответ на световую стимуляцию «амплитуда b-волны» (мкВ)» представляет собой внутреннюю функцию сетчатки. Функциональную ЭРГ сетчатки (электроретинографию) проводили на 7-й день после индукции в соответствии с методом, описанным в работе McCulloch et al., 2015. Животные с ИП на 7-й день имели значительно меньшую амплитуду b-волны по сравнению с нормальными животными того же возраста (без ИП), что отражает развитие фенотипа ишемического повреждения сетчатки. Животные, которые получали терапию соединением (например, пример 3, формула IER) (соединение IR+ (например, пример 3, формула IER)) имели значительно более высокую амплитуду b-волны по сравнению с животными, получавшими несущую среду (IR+ несущая среда), и по сравнению с не прошедшими лечение индуцированными животными (только IR), как показано на **Фиг. 1a и b**.

Исследование сетчатки на 7-й день после ишемической индукции выявило заметное искажение различных слоев сетчатки, особенно слоя фоторецепторов РПЭ в группе «только ИП». Животное, получавшее соединение (например, пример 3, формула I-E-R), продемонстрировало сохранение структуры сетчатки как при ОКТ, так и при гистологическом исследовании. Это выразилось в сохранении функции сетчатки, судя по измерению ЭРГ, у животных, получавших соединение (например, пример 3, формула IER), по сравнению с контрольной группой животных (**Фиг. 1b**).

Соединения по изобретению, например, пример 3, защищают сетчатку от острого ишемического повреждения и сохраняют функцию и морфологию сетчатки.

#### **В-8 Оценка субхронических изменений структуры сетчатки крыс крыс после лечебно-профилактических корректировок ишемии-реперфузии сетчатки (ИР)**

В каждой экспериментальной группе использовалось шесть самцов крыс Wistar Unilever. В день индукции крыс анестезировали внутрибрюшинной инъекцией Rompun® и Ketavet®, а затем зрачки правых глаз расширяли глазными каплями Alcain и дополнительно обрабатывали глазными каплями Vigamox®. Левый глаз покрывался кремом для глаз Бепанзатем®. Под глубокой анестезией сетчатку и

зрительный нерв исследовали с помощью оптической когерентной томографии (ОКТ) в качестве базового измерения. Индукцию проводили путем пункции передней камеры иглой 30G. Через трубку в переднюю камеру закачивали 0,9% раствор NaCl под давлением 120 мм рт.ст. Давление регулируется манжетой для измерения артериального давления. Внутриглазное давление (ВГД) было повышено в течение 45 мин. Процедура прошла успешно, поскольку глазные яблоки изменили цвет из-за сосудистой обструкции. Через 45 минут игла извлекалась, на правый глаз наносили крем, и животное могло проснуться. Соединение (например, пример 3, формула I-E-R) или его несущую среду применяли перорально один раз в день (QD). Объем нанесения составлял 5 мл/кг. В профилактических целях лечение животных начинали за 2 дня до индукции, в ходе чего они получали внутривенно (в/в) болюсное соединение (например, пример 3, формула I-E-R) (в/в 3 мг/кг в плазме крыс) за 15 минут до индукции. Затем лечение продолжалось в течение 21 дня. В терапевтических условиях животные получали внутривенно (в/в) болюсные соединения (например, пример 3, формула I-E-R) (в/в 3 мг/кг в плазме крыс) через 15 минут после индукции. Затем лечение продолжалось в течение 21 дня; один раз в день (3 мг/кг, перорально QD). На 7-й и 21-й день сетчатку и зрительный нерв исследовали с помощью оптической когерентной томографии (ОКТ). Функцию сетчатки оценивали с помощью ЭРГ (электроретинографии) на 7-й и 21-й день после индукции в соответствии с методом, раскрытым в работе McCulloch et al., 2015. Функциональное считывание электрического сигнала сетчатки в ответ на световую стимуляцию «амплитуда b-волны» (мкВ)» представляет собой внутреннюю функцию сетчатки. Затем глаза собирали для гистопатологии и консервировали в растворе Дэвидсона. Срезы глаз окрашивали гематоксилином и эозином. Общую толщину сетчатки и толщину внутреннего плексиформного слоя измеряли на расстоянии 1000 мкм от зрительного нерва с использованием (Microscope Software ZEN, Zeiss, Germany).

Нейропротекция: Внутренний плексиформный слой (ВПС) действует как ретрансляционная станция для нервных клеток, несущих вертикальную информацию, биполярных клеток, для соединения фоторецепторных клеток с ганглиозными. Толщину слоя ВПС измеряли на гистологических срезах, окрашенных гематоксилином и эозином.

У животных с ишемией сетчатки (только ИР), наблюдалось прогрессивное

уменьшение толщины сетчатки (дегенерация сетчатки) по сравнению с исходным уровнем. Животные, обработанные соединением (например, пример 3, формула I-E-R), через 3 недели имели значительно более высокую толщину сетчатки по сравнению с животными из группы «только ИР». Это отразилось в значительной разнице по функции сетчатки, измеренной с помощью ЭРГ, между животными, обработанными ИР и соединением (например, пример 3, формула I-E-R) (**Фиг. 2**).

На 7-й и 21-й день сетчатку и зрительный нерв исследовали с помощью оптической когерентной томографии (ОКТ). Средняя общая толщина сетчатки сохранялась через 1 и 3 недели после индукции по сравнению с животными, из группы «только ИР», у которых наблюдалась прогрессирующая дегенерация сетчатки, соответствующая гистопатологическим данным, **Фиг.3**.

Толщина ВПС у животных, получавших несущую среду, уменьшилась, но при этом сохранялась у животных, обработанных соединением (например, пример 3, формула I-E-R), как в профилактических (**Фиг. 4b**), так и в терапевтических целях. В сетчатке животных из группы «только ИР» наблюдались структурные изменения фоторецепторов с накоплением гомогенных структур в субфоторецепторном пространстве. У животных, получавших терапию соединением (например, пример 3, формула I-E-R), структура сетчатки сохранялась, а целостность фоторецепторов не была нарушена.

Соединения по изобретению, например, пример 3, защищает структуру сетчатки и поддерживает ее функцию как в профилактических, так и в терапевтических целях.

Фоторецепторы (см. стрелку на фигуре 9) были дегенерированы у животных из группы ИР (левая панель) и защищены у животных, обработанных соединением (средняя и правая панели). Это отразилось в значительной разнице относительно функции сетчатки, измеренной с помощью ЭРГ, между животными ИР и животными, получавшими и соединением.

### **В-9S Индуцированная трептозотоцином модель ДР у крысы (модель крысы STZ)**

135 самцов крыс SD в возрасте 6 недель (массой от 200 до 250 г) были случайным образом разделены на группы, представители которых будут или не будут страдать диабетом. После того, как в течение ночи крысы SD были приведены

в состояние болезни диабетом путем однократной внутривенной инъекции стрептозотоцина (55 мг на кг; Sigma-Aldrich, Сент-Луис, США), разбавленного в 0,1 М цитратного буфера, pH 4,5. Крыс взвесили и измерили уровень глюкозы в их крови (Accu-check Advantage II Blood Glucose Monitor, Roche Diagnostics, США). Диабетиками считались только те крысы, у которых уровень глюкозы в крови был выше 250 мг/дл (Li et al. 2002). Трижды в неделю вводили инсулин для снижения смертности и содействия увеличению веса (от 2 до 4 единиц подкожно Humulin NPH, Eli Lilly and Co., Индианаполис, Индиана, США). Оценены патологические явления, возникающие на ранних стадиях ДР. Функциональное считывание электрического сигнала сетчатки в ответ на световую стимуляцию «амплитуда b-волны» (мкВ) представляет собой внутреннюю функцию сетчатки. Функцию сетчатки ЭРГ (электроретинографию) проверяли через 2 месяца после инъекции STZ в соответствии с методом, раскрытым в работе McCulloch et al., 2015, и животные случайным образом были разделены на подгруппы с одинаковой степенью тяжести. После случайного деления на подгруппы животные получали лечение в течение 2 месяцев, после чего лечение прекращалось. Лечение давали перорально через зонд один раз в день (QD) с использованием различных доз, включая, например, 5 мг /кг, 15 мг/кг соединения (например, пример 3, формула I-E-R) (STZ + соединение (например, пример 3, формула I-E-R) или несущая среда (STZ + несущая среда (Transcutol/Cremophor EL/H<sub>2</sub>O (10%/20%/70%))). Животные с диабетом через 2 месяца имели значительно меньшую амплитуду волны b по сравнению с нормальными животными того же возраста (без STZ), что демонстрирует развитие фенотипа заболевания ДР. Животные, которые получали терапию соединением (например, 15 мг/кг пример 3, формула I-E-R) (STZ + соединение (например, пример 3, формула I-E-R)), имели значительно более высокую амплитуду волны b по сравнению с животными, получавшими несущую среду, как показано на фиг. 5.

Тогда как животные с диабетом, получающие терапию несущей средой (STZ + несущая среда), продолжают прогрессировать до более тяжелой формы заболевания (т.е. более низкие уровни значений волны b), у животных с диабетом, получавших терапию соединением (например, пример 3, формула I-E-R) (STZ + соединение (например, пример 3, формула IER) прогрессирование заболевания на удивление прекращалось, и их ситуация была значительно лучше, чем у животных, получавших несущую среду, в модели хронической диабетической ретинопатии.

Лечение также давали перорально через зонд один раз в день (QD) с использованием различных доз, включая 0,5 мг/кг, 1,5 мг/кг, 5 мг/кг, 15 мг/кг соединения (например, пример 3, формула I-E-R) (STZ + соединение (например, пример 3, формула IER) или несущая среда (STZ + носитель (Transcutol/ Cremophor EL/H<sub>2</sub>O (10%/20%/70%))))).

#### **В-10 Стимуляция и активация рекомбинантной растворимой гуанилатциклазы (pГЦ) *in vitro***

Исследования по модуляции рекомбинантной растворимой гуанилатциклазы (pГЦ) соединениями по изобретению с нитропруссидом натрия и без него, а также с гем-зависимым ингибитором pГЦ и без него или с 1H-1,2,4-оксадиазоло[4,3a]хиноксалин-1-оном или без него (ODQ), выполняются по методу, описанному в работе Hoenicke et al., 1999. Гуанилатциклазу, не содержащую гема, получают добавлением Tween 20 к образцу буфера (0,5% в конечной концентрации).

В соответствии с описанием в WO 2012/139888, комбинация активаторов pГЦ и 2-(N,N- диэтиламино)диазенлат -2-оксид (ДЭА/НО), донор НО, не проявляют синергического эффекта, т.е. эффект ДЭА/НО не усиливается, как ожидалось, при использовании модулятора pГЦ, действующего через гем-зависимый механизм. Кроме того, эффект активатора pГЦ по настоящему изобретению не блокируется 1H-1,2,4-оксадиазоло[4,3a]хиноксалин-1-оном (ODQ), гем-зависимым ингибитором растворимой гуанилатциклазы, а фактически увеличивается.

Таким образом, этот тест подходит для различения гем-зависимых стимуляторов pГЦ и гем-независимых активаторов pГЦ.

#### **Фигуры**

Хотя изобретение проиллюстрировано и подробно описано на чертежах и в приведенном выше описании, указанные иллюстрации и описание следует считать иллюстративными или примерными, а не ограничительными. Изобретение не ограничивается описанными вариантами его осуществления. Другие разновидности раскрытых вариантов осуществления изобретения могут быть поняты и реализованы специалистами в данной области при применении заявленного изобретения на основе изучения чертежей, описания и прилагаемой формулы изобретения. Любые ссылочные обозначения не должны рассматриваться как ограничивающие область применения изобретения.

**Фиг. 1а** Соединение (пример 3, формула I-E-R) уменьшает вызванную ишемией дисфункцию сетчатки, измеренную по амплитуде b-волны у крыс SD, через одну неделю после индукции.

**Фиг. 1b** Животное, получавшее соединение (например, пример 3, формула I-E-R), продемонстрировало сохранение структуры сетчатки как при ОКТ, так и при гистологическом исследовании.

**Фиг. 2.** Соединение (пример 3, формула I-E-R) уменьшает вызванную ишемией дисфункцию сетчатки, измеренную по амплитуде b-волны у крыс SD, через одну неделю и через 3 недели после индукции.

**Фиг.3.** Соединение (пример 3, формула I-E-R) защищает структуру сетчатки, что было измерено с помощью оптической когерентной томографии (ОКТ), через 1 и 3 недели после индукции по сравнению с животным из группы «только ИР».

**Фиг. 4а и Фиг. 4b** Изменения сетчатки крысы на крысиной модели ИР после лечения (пример 3, формула I-E-R).

**Фиг. 5** Соединение (пример 3, формула I-E-R) уменьшает вызванную диабетом дисфункцию сетчатки и диабетическую прогрессию ретинопатии, измеренное по амплитуде волны b у крыс STZ.

## Ссылки

Berry S, L. W. (2017). Nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy: cause, effect, and management. *9*, 23-28.

Bolinger et al. *Int J Mol Sci.* 2016 Sep; 17(9): 1498

Chatziralli, *Diabetes Ther.* 2018 Feb;9(1):431-434

Coyle JT, P. P. (1993). Oxidative stress, glutamate, and neurodegenerative disorders. *262*, 689–695.

Dana Blumberg, A. S. (2015). *Progress in Brain Research* (Том 221). (C. N. Giacinto Bagetta, Ed.) Elsevier.

De Groef et al. 2016 *Exp Eye Res.* 2016 145:235-247

Douglas et al. *Vis Neurosci.* 2005 Sep-Oct;22(5):677-84

Duh et al., *JCI Insight.* 2017 Jul 20;2(14)

- E.S. Buys, D. Z. (2018). Discovery and development of next generation sGC stimulators with diverse multidimensional pharmacology and broad therapeutic potential. *78*, 72-80.
- Ehara, T. A. (2018). The Discovery of (S)-1-(6-(3-((4-(1-(Cyclopropanecarbonyl)-piperidin-4-yl)-2-methylphenyl)amino)-2,3-dihydro-1H-inden-4-yl)pyridin-2-yl)-5-methyl-1H-pyrazole-4-carboxylic Acid, a Soluble Guanylate Cyclase Activator Specifically Designed for Topical Ocu. *61*(6), 2552-2570.
- ETDRS Report Number 12, Ophthalmology. 1991 May;98(5 Suppl):823-33
- Evgenov OV et al, Nat. Rev. Drug Discovery 2006, 5, 755–768
- Ganesh Prasanna, L. F. (2018). A Novel Selective Soluble Guanylate Cyclase Activator, MG354, Lowers Intraocular Pressure in Preclinical Models, Following Topical Ocular Dosing. *59*, 1704-1716.
- Gardner TW and Davila JR. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol., 2017 Jan;255(1):1-6
- Giannakaki-Zimmermann et al., Transl Vis Sci Technol. 2016 Aug; 5(4): 11
- Gross et al., JAMA Ophthalmol. 2018 Oct 1;136(10):1138-1148
- Gupta VB, R. M. (2014). Etiopathogenesis of cataract: an appraisal. *Indian J Ophthalmol.*, 103-110.
- Hayreh SS. Controversies on neuroprotection therapy in non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy. Br J Ophthalmol. 2020;104(2):153- 156. doi:10.1136/bjophthalmol-2019-314656
- Hoernicka et al., J. Mol. Med. 1999, 77, 14-23
- Huang et al., Toxicol Appl Pharmacol 2015 289:525-533
- Kolb et al., 1995, The Organization of the Retina and Visual System
- Li et al., Exp Eye Res. 2002 May;74(5):615-25
- Li Q et al., Invest Ophthalmol Vis Sci. 2010, 51(10):5240-6
- Marianne L. Shahsuvaryan. (2013). Glaucomatous Optic Neuropathy Management: the Role of Neuroprotective Agents. *2,2*, 41-46.
- McCulloch D.L. et al. Doc Ophthalmol 2015, 130: 1
- Metea MR and Newman EA, Exp Physiol 2007, 92:635–640
- Meyer CH, Sekundo W. Nutritional supplementation to prevent cataract formation. Dev Ophthalmol. 2005;38:103119. doi:10.1159/000082771
- Newman, N. B. (2004). Hereditary optic neuropathies. *18*, 1144-1160.
- Nucci, C., Martucci, A., Giannini, C. et al. Neuroprotective agents in the management of glaucoma. Eye 32, 938–945 (2018). <https://doi.org/10.1038/s41433-018-0050-2>

- O'Neill, E. D.-M. (2010). The optic nerve head in acquired optic neuropathies. 6(221-236).
- Pamela Maher, A. H. (2005). The Molecular Basis of Oxidative Stress-Induced Cell Death in an Immortalized Retinal Ganglion Cell Line. 46, 749-757.
- Pollreisz A, Schmidt-Erfurth U. Diabetic cataract-pathogenesis, epidemiology and treatment. J Ophthalmol. 2010;2010:608751. doi:10.1155/2010/608751
- Prasad S, G. S. (2011). *Handbook of Clinical Neurology* (Том 102 (3-ье серийное издание)). (L. R. Kennard C, Ed.) Oxford: Elsevier.
- Prusky et al. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2004 Dec;45(12):4611-6
- Rebecca Stacy, K. H.-H. (2018). A Randomized, Controlled Phase I/II Study to Evaluate the Safety and Efficacy of MG354 for Ocular Hypertension or Glaucoma., 192, 113-123.
- W G Robinson, N M Laver, J L Jacot, J P Glover, M D Basso, P Blouin, T C Hohman; Diabetic-like retinopathy ameliorated with the aldose reductase inhibitor WAY-121,509.. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1996;37(6):1149-1156. doi: <https://doi.org/>.
- Schaefer S et al., Antioxid Redox Signal. 2003 Aug;5(4):457-65
- Schmidt et al., Handb Exp Pharmacol. (191):309-39
- Sivaprasad et al. LARITY Study Group. Lancet. 2017 Jun 3; 389(10085):2193-2203.
- Solomon SD, Chew E, Duh EJ et al., *Diabetes Care*. 2017 Mar;40(3):412-418
- Stasch JP et al., Br. J. Pharmacol. 2002, 136(5):773-783
- Stasch JP et al., J. Clin. Invest. 2006, 116(9):2552-61
- G. Tabin, M. Chen, and L. Espandar, "Cataract surgery for the developing world," *Current Opinion in Ophthalmology*, том 19, № 1, стр. 55–59, 2008.
- Van Hove et al., *International Journal of Molecular Sciences* 2016 17(11) pii: E1825
- Zhao et al. *Drugs Context*. 2018; 7: 212532
- Zhao, W., Devamanoharan, P.S., Henein, M., Ali, A.H. and Varma, S.D. (2000), Diabetes- induced biochemical changes in rat lens: attenuation of cataractogenesis by pyruvate. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2: 165-174. doi:10.1046/j.1463-1326.2000.00079.x

### **С. Рабочие примеры фармацевтических композиций**

Соединения по изобретению можно преобразовать в фармацевтические препараты следующим образом:

#### **Таблетка:**

##### *Состав:*

100 мг соединения по изобретению, 50 мг лактозы (моногидрат), 50 мг кукурузного крахмала (нативного), 10 мг поливинилпирролидона (ПВП 25) (производства BASF, Людвигсхафен, Германия) и 2 мг стеарата магния.

Масса таблетки – 212 мг. Диаметр 8 мм, радиус кривизны 12 мм.

##### *Изготовление:*

Смесь соединения изобретения, лактозу и крахмал гранулируют 5%-ным (по массе) раствором ПВП в воде. Гранулы сушат, а затем в течение 5 минут смешивают со стеаратом магния. Эту смесь прессуют с помощью стандартного таблетировочного пресса (формат таблетки см. выше). Ориентировочное значение, используемое для прессования, – это усилие прессования в 15 кН.

#### **Суспензия для перорального применения:**

##### *Состав:*

1000 мг соединения изобретения, 1000 мг этанола (96%), 400 мг Родигеля (Rhodigel®) (ксантановая камедь производства FMC, Пенсильвания, США) и 99 г воды.

10 мл пероральной суспензии соответствуют разовой дозе в 100 мг.

##### *Изготовление:*

Родигель суспендируют в этаноле; соединение по изобретению добавлено в суспензию. При перемешивании добавляют воду. Смесь перемешивают около 6 ч до полного набухания Родигеля.

#### **Раствор для перорального применения:**

##### *Состав:*

500 мг соединения изобретения, 2,5 г полисорбата и 97 г полиэтиленгликоля 400. 20 г раствора для перорального применения соответствуют разовой дозе в 100 мг.

*Изготовление:*

Соединение изобретения суспендируют в смеси полиэтиленгликоля и полисорбата при перемешивании. Процесс перемешивания продолжают до тех пор, пока соединение по изобретение полностью не растворится.

**Пример раствора для перорального применения:**

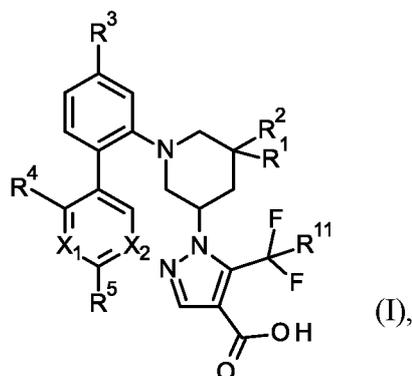
Соединение (например, пример 3, формула I-E-R) растворяют в несущей среде, содержащей смесь Transcutol/Cremophor EL/H<sub>2</sub>O (10%/20%/70%).

**Раствор для внутривенного введения:**

Соединение по изобретению растворяют в концентрации ниже растворимости насыщения в физиологически переносимом растворителе (например, изотоническом солевом растворе, 5% растворе глюкозы и/или 30% растворе ПЭГ 400). Этот раствор стерилизуют путем фильтрации и наполняют им стерильные апиrogenные емкости для инъекций.

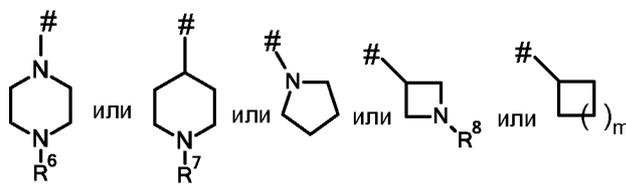
## Формула изобретения

1. Активатор рГЦ формулы (I) для применения в пероральном лечении и/или профилактике заболевания глаз



в которой

- R<sup>1</sup> представляет собой водород или галоген,
- R<sup>2</sup> представляет собой водород или галоген,
- R<sup>3</sup> представляет собой хлор или трифторметил,
- R<sup>4</sup> представляет собой водород, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил,
- R<sup>5</sup> представляет собой группу формулы



где # означает точку присоединения к ароматической или гетероароматической 6-кольцевой системе; причем m означает 0 - 4

- R<sup>6</sup> представляет собой
  - C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, при необходимости, замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из метила, трифторметокси, нитрила, амидо,
  - C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-галогеноалкил, при необходимости, замещенный 1 - 5 фтор-заместителями,
  - C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкил,
  - C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкил-метил, при необходимости, замещенный 1 - 5 фтор-заместителями или трифторметильной группой,

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилкарбонил, при необходимости, замещенный 1 - 3 фтор-заместителями,

C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкил-карбонил, при необходимости, замещенный 1 - 3 фтор-заместителями

или

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкокси-карбонил, при необходимости, замещенный метокси, трифторметокси, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкилом,

(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-циклоалкокси-карбонил,

моно-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкиламинокарбонил,

(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкилсульфонил или

оксетанил,

спиро[2.2]пентан-2-илметил или [(3-фтор-1-бицикло[1.1.1]пентанил)-метил,

R<sup>7</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилкарбонил, при необходимости, замещенный C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкильной группой,

R<sup>8</sup> представляет собой C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-галогеноалкил, замещенный 1 - 6 фтор-заместителями,

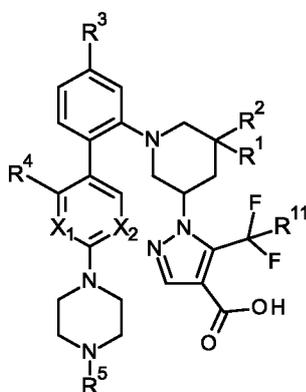
R<sup>11</sup> представляет собой водород или фтор-заместитель,

X<sub>1</sub> представляет собой азот или углерод, или C-F,

X<sub>2</sub> представляет собой азот или углерод,

и его соли, его сольваты и сольваты его солей.

2. Активатор рГЦ формулы (I-A) для применения в пероральном лечении и/или профилактике заболевания глаз по п. 1, **отличающийся тем**, что активатор рГЦ представляет собой

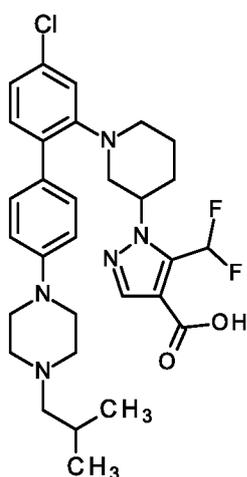


(I-A),

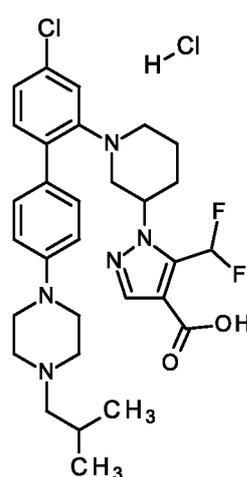
в которой

- R<sup>1</sup> представляет собой водород или галоген,  
 R<sup>2</sup> представляет собой водород или галоген,  
 R<sup>3</sup> представляет собой хлор или трифторметил,  
 R<sup>4</sup> представляет собой водород или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил,  
 R<sup>5</sup> представляет собой, при необходимости, замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил,  
 R<sup>11</sup> представляет собой водород или фтор-заместитель,  
 X<sub>1</sub> представляет собой азот или углерод,  
 X<sub>2</sub> представляет собой азот или углерод,  
 и его соли, его сольваты и сольваты его солей.

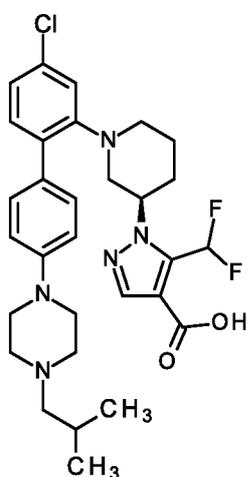
3. Активатор рГЦ для применения в пероральном лечении и/или профилактике заболевания глаз по п. 1 или п. 2, **отличающийся тем**, что активатор рГЦ выбран из группы, включающей



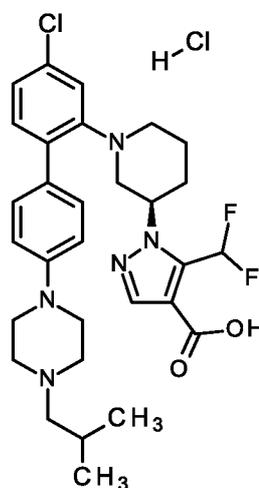
(I-D)



(I-E)



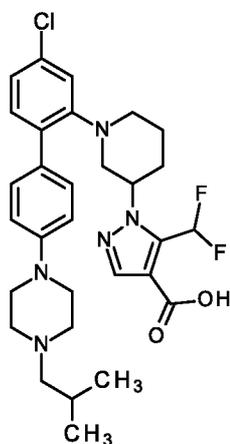
(I-D-R)



(I-E-R),

или одна из его солей, его сольватов или сольватов его солей.

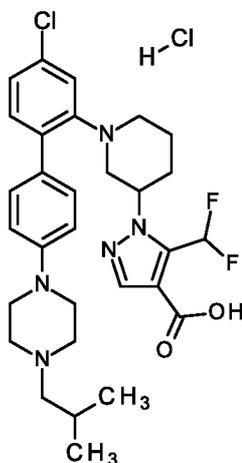
4. Активатор рГЦ для применения в пероральном лечении и/или профилактике заболевания глаз по п. 1, 2 или п. 3, **отличающийся тем**, что активатор рГЦ представляет собой (I-D)



(I-D),

и соли, сольваты и сольваты его солей.

5. Активатор рГЦ для применения в пероральном лечении и/или профилактике заболевания глаз по пп. 1, 2, 3 или п. 4, **отличающийся тем**, что активатор рГЦ представляет собой (I-E)



(I-E),

и соли, сольваты и сольваты его солей.

6. Активатор рГЦ для применения в пероральном лечении и/или профилактике заболевания глаз по любому из пп. 1 - 5, **отличающийся тем**, что заболевание глаз связано с повреждением сосудисто-нервных узлов или нейродегенерацией ганглиозных клеток сетчатки/фоторецепторов.

7. Активатор рГЦ для применения в пероральном лечении и/или профилактике заболевания глаз по любому из пп. 1 - 5, **отличающийся тем**, что

заболевание глаз выбрано из перечня, включающего непролиферативную диабетическую ретинопатию, диабетический макулярный отёк, окклюзию центральной вены сетчатки, окклюзию ветки вены сетчатки, окклюзию артерии сетчатки, ретинопатию недоношенных, глазной ишемический синдром, радиационную ретинопатию, переднюю ишемическую нейропатию зрительного нерва, ишемии, обусловленной анти-VEGF-терапией, оптических нейропатий и хлороидальных ишемических болезней.

8. Активатор рГЦ для применения в пероральном лечении и/или профилактике заболевания глаз по любому из пп. 1 - 7, **отличающийся тем**, что заболевание глаз выбрано из перечня, включающего непролиферативную диабетическую ретинопатию, нейропатию зрительного нерва и катаракту.

9. Активатор рГЦ для применения в пероральном лечении и/или профилактике заболевания глаз по любому из пп. 1 - 7, **отличающийся тем**, что заболевание глаз представляет собой непролиферативную диабетическую ретинопатию.

10. Активатор рГЦ для применения в пероральном лечении и/или профилактике заболевания глаз по любому из пп. 1 - 5, **отличающийся тем**, что заболевание глаз выбрано из перечня оптических нейропатий, состоящего из глаукоматозной оптической нейропатии, ишемической оптической нейропатии, травматической оптической нейропатии, не связанной с артериитом передней ишемической оптической нейропатии, оптической нейропатии, наследственной оптической нейропатии Лебера, метанол-индуцированной оптической нейропатии и возрастной макулярной дегенерации.

11. Активатор рГЦ для применения в пероральном лечении и/или профилактике заболевания глаз по п. 10, **отличающийся тем**, что оптическая нейропатия представляет собой глаукомную оптическую нейропатию.

12. Комбинация для применения в пероральном лечении и/или профилактике заболевания глаз по любому из пп. 1 - 12, содержащая, по меньшей мере, один активатор рГЦ по любому из пп. 1 - 5 и, по меньшей мере, одно соединение, выбранное из группы, включающей ингибиторы фосфодиэстеразы 1, 2 и/или 5, кальций, витамин D и метаболиты витамина D, бисфосфонаты,

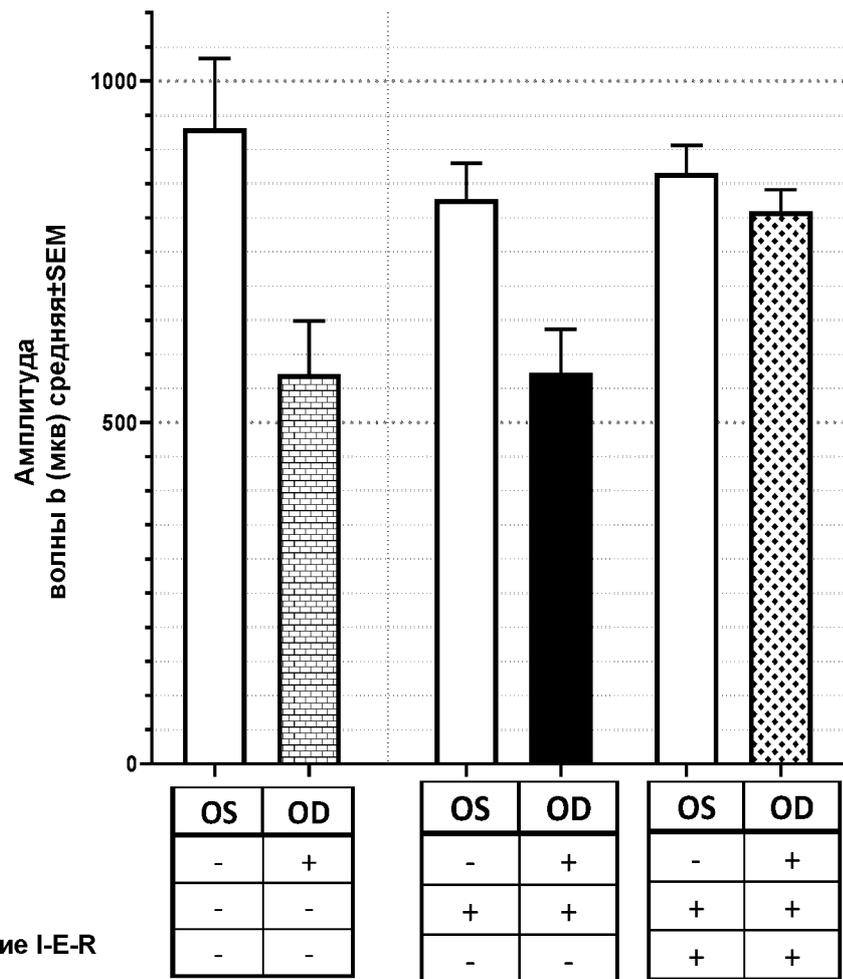
выбранные из этидроната, клодроната, тилудроната, терипаратида, памидроната, неридроната, олпадроната, алендроната, ибандроната, ризедроната и золедроната, стронция ранелата, активные ингредиенты, подходящие для гормонозаместительной терапии при остеопорозе, выбранные из эстрогена и комбинации эстрогена и прогестерона, селективных модуляторов рецепторов эстрогена, паратиреоидного гормона и аналогов паратиреоидного гормона, модуляторов лиганда рецептора-активатора ядерного фактора каппа-В, ингибиторов склеростина и ингибиторов TGF- $\beta$ .

13. Фармацевтическая композиция для применения в пероральном лечении и/или профилактике заболевания глаз по любому из пп. 1 - 11, содержащая, по меньшей мере, один активатор рГЦ по любому из пп. 1 - 5 и одно или более инертных нетоксических фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

14. Фармацевтическая композиция для применения в пероральном лечении и/или профилактике заболевания глаз по любому из пп. 1 - 11, содержащая комбинацию по п. 12 и одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

15. Способ перорального лечения и/или профилактики заболевания глаз, выбранного из перечня, включающего непролиферативную диабетическую ретинопатию, нейропатию зрительного нерва и катаракту, у людей и животных путем введения эффективного количества, по меньшей мере, одного активатора рГЦ по любому из пп. 1 - 5 или фармацевтической композиции, как определено в любом из пп. 13 или 14.

Фиг. 1а  
 Модель Ретинальной Ишемии-Реперфузии у Крыс  
 считывание данных 1 недели ЭРГ

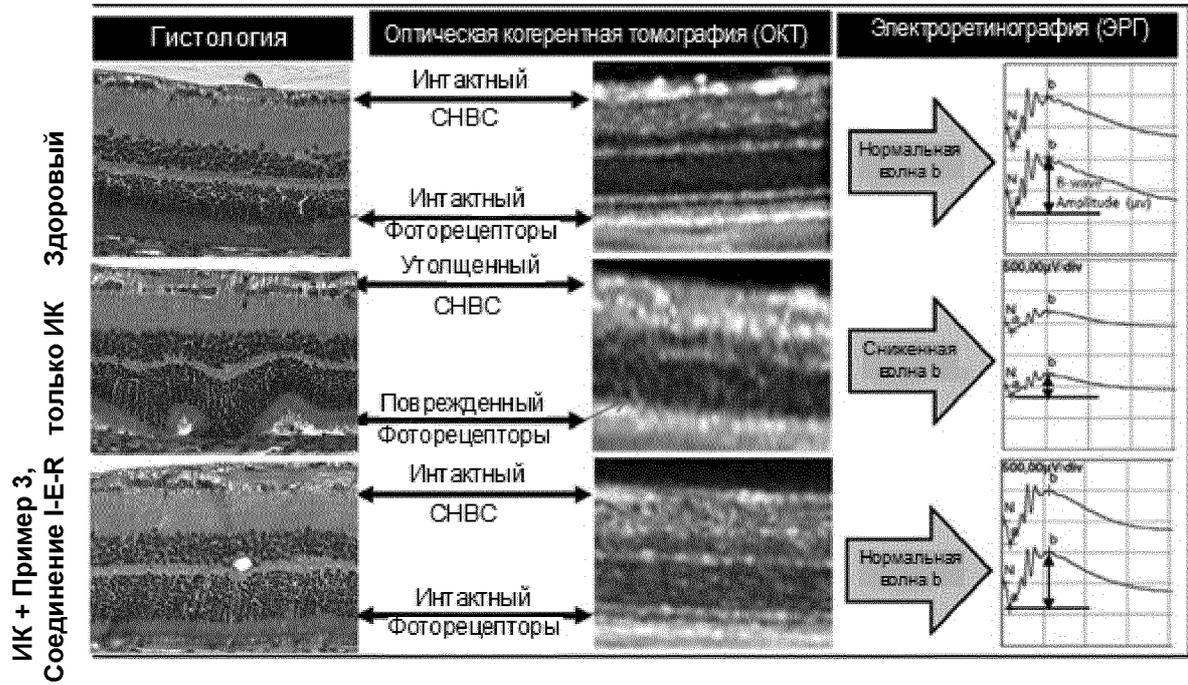


ИК

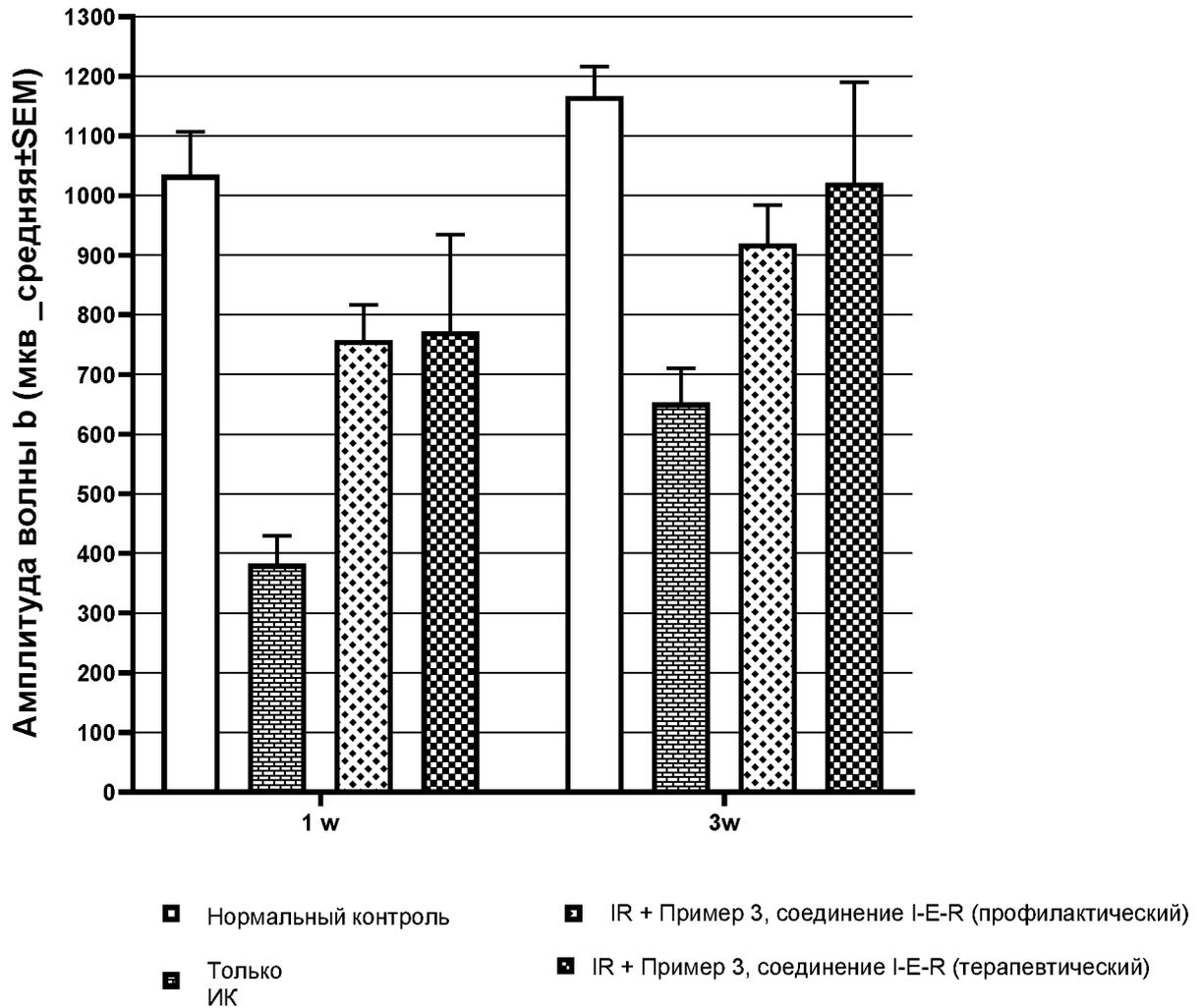
Установка

Пример 3, соединение I-E-R

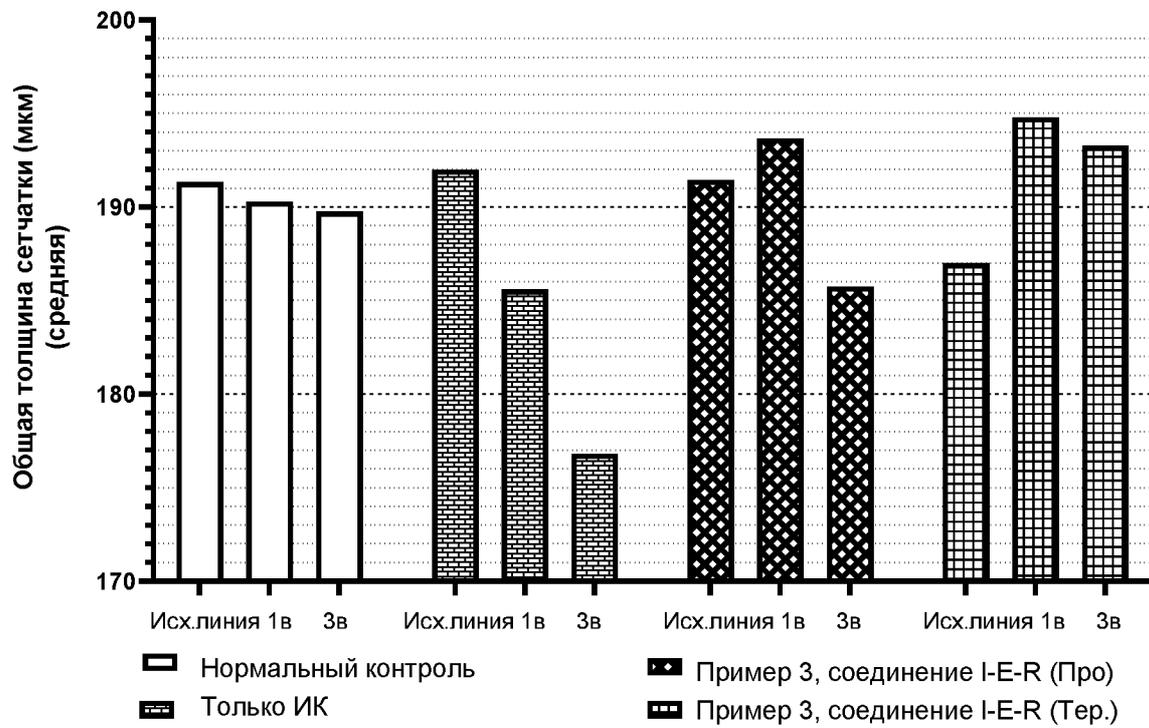
**Фиг. 1b**  
**Модель ретиальной Ишемии-Реперфузии у Крыс**



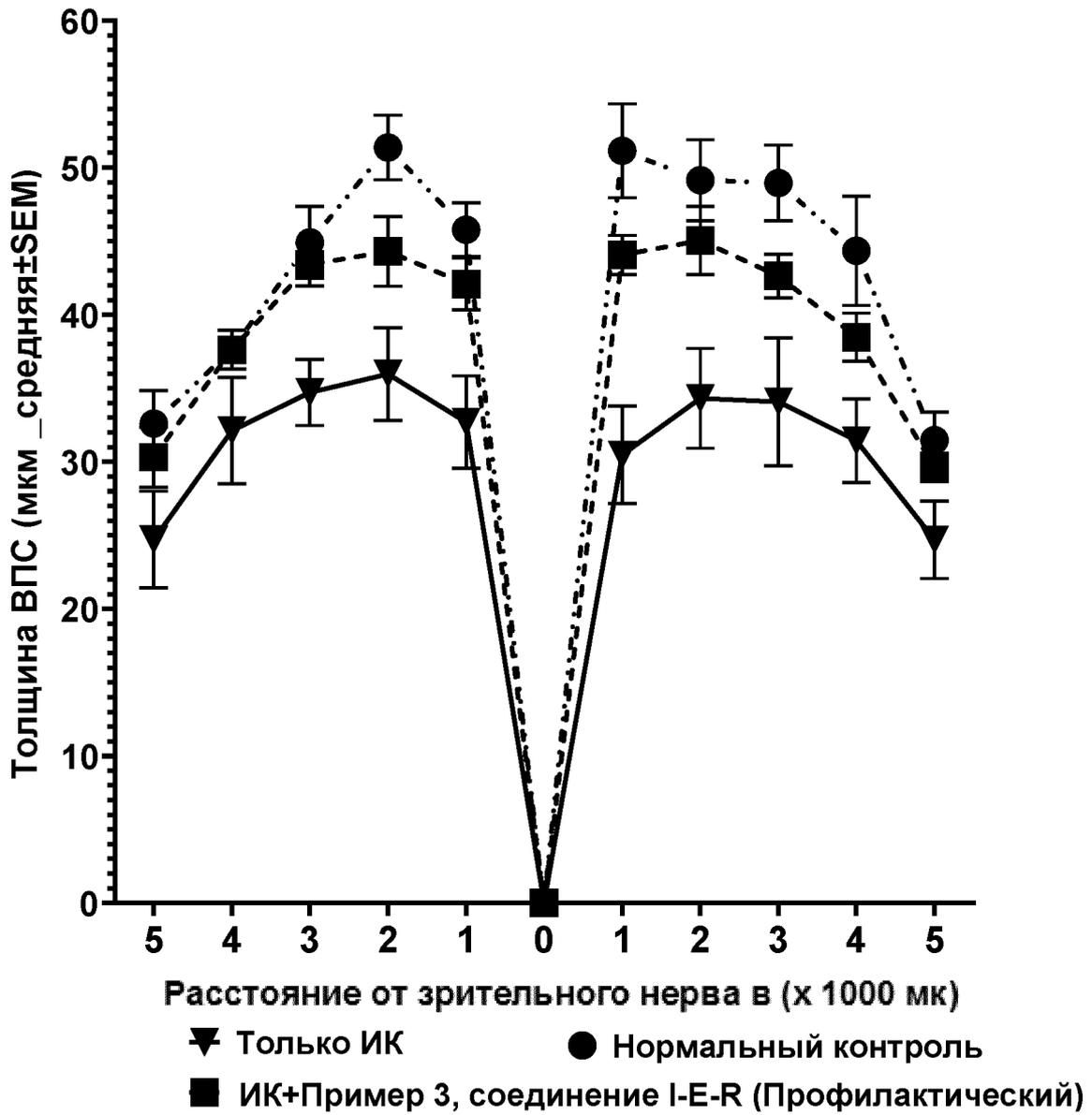
**Фиг. 2**  
**Модель Ретинальной Ишемии-Реперфузии у Крыс**  
**считывание данных 1 и 3 недель ЭРГ**



**Фиг. 3**  
**Модель Ишемии-Реперфузии у Крыс**  
**Толщина сетчатки, измеряемая посредством ОКТ (мкм)**

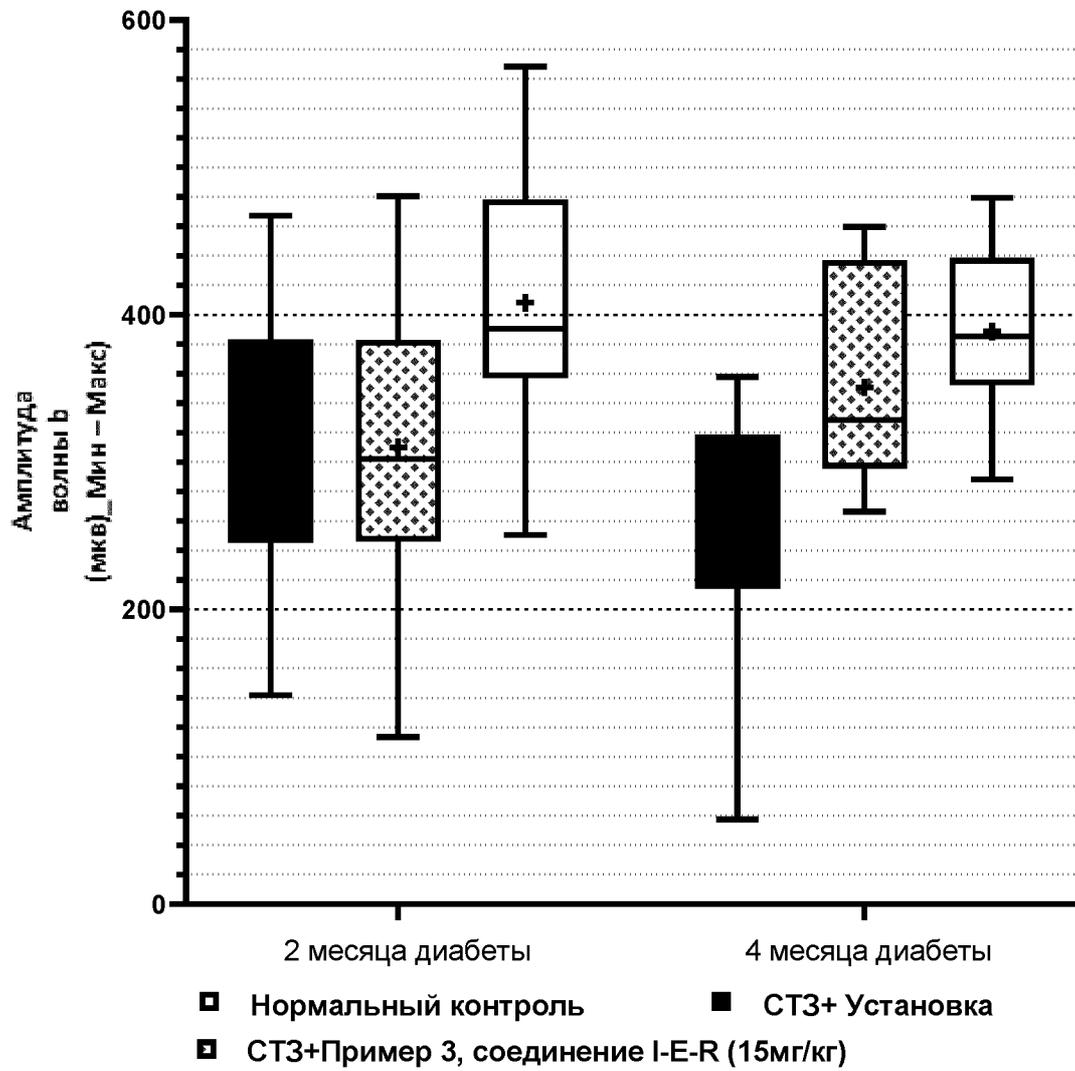


Фиг. 4а  
 Модель Ишемии-Реперфузии у Крыс  
 Толщина внутреннего сетчатого слоя (ВСС)  
 Профилактические параметры

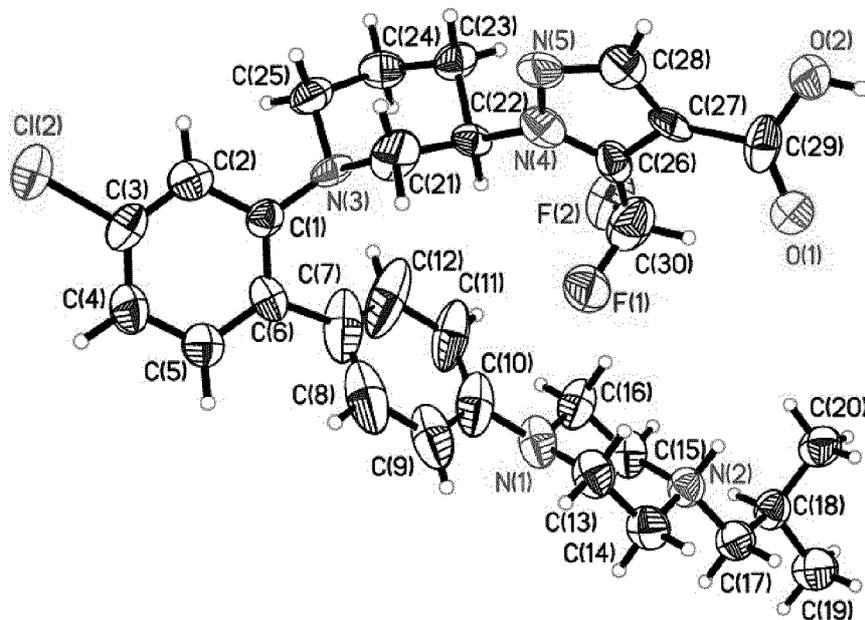




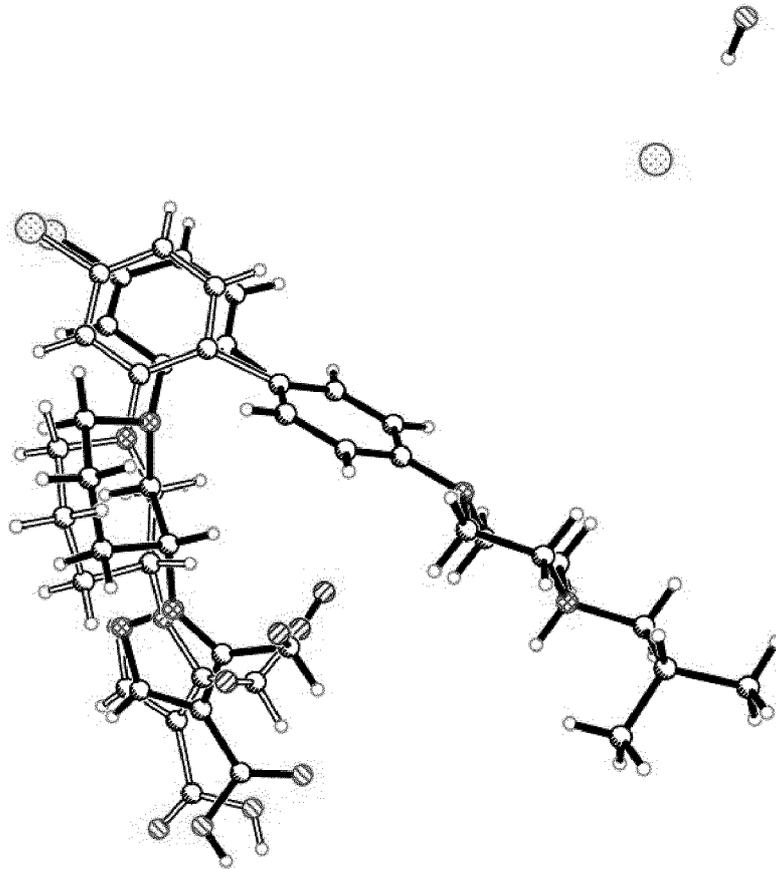
**Фиг. 5**  
**Модель ДР, вызванной Стрептозотоцином, у Крыс**  
**Считывание данных ЭРГ через 4 месяца**  
**Прогрессирование Заболевания**

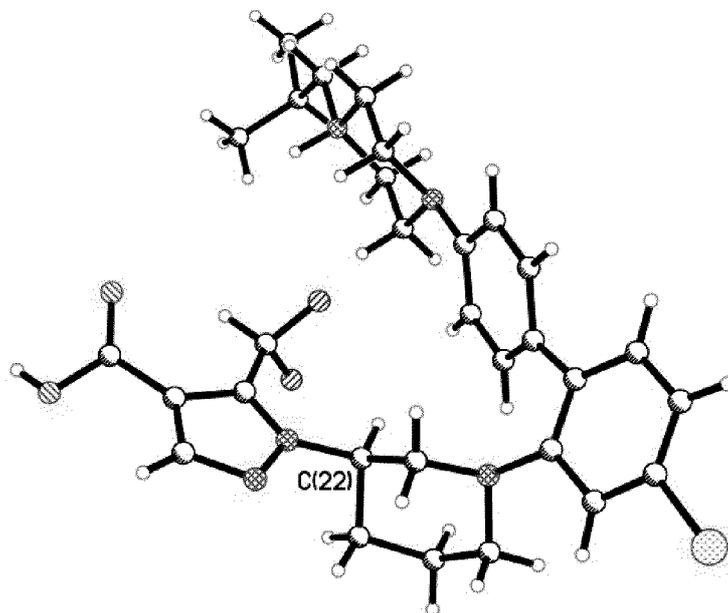


**Фиг. 6:** Диаграмма Ортер (50 %) со схемой маркировки (без расстройств),  
Пример 3А



**Фиг. 7:** Независимые молекулы в асимметричной единице (с расстройством),  
Пример 3А



**Фиг.8:** Конфигурация C22, Пример 3А

Фиг. 9:

