

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202391824 (13) A1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2023.10.24(22) Дата подачи заявки  
2022.02.10(51) Int. Cl. C07F 9/553 (2006.01)  
A61K 31/675 (2006.01)  
A61P 7/02 (2006.01)  
A61P 9/12 (2006.01)  
A61P 9/14 (2006.01)(54) СОЕДИНЕНИЯ БЕНЗАЗЕПИНА, СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ И ИХ  
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ(31) 202110184339.1; 202110803896.7;  
202110846383.4; 202111356862.4;  
202111407094.0(32) 2021.02.10; 2021.07.16; 2021.07.26;  
2021.11.16; 2021.11.24

(33) CN

(86) PCT/CN2022/075793

(87) WO 2022/171160 2022.08.18

(71) Заявитель:

ШАНХАЙ СЭНЬХОЙ МЕДСИН  
КО., ЛТД.; ШАНХАЙ ШЭНДИ  
ФАРМАСЬЮТИКАЛ КО.,  
ЛТД.; ЦЯНСУ ХЭНЖУЙ  
ФАРМАСЬЮТИКАЛС КО., ЛТД.  
(CN)

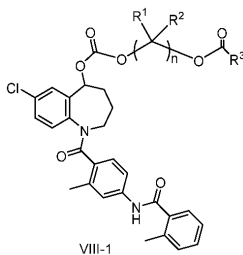
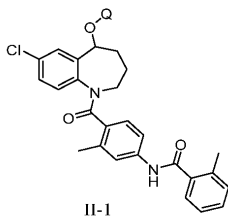
(72) Изобретатель:

Чжу Линцзянь, Ши Цзяньюй, Цзи  
Чанцзинь, Дун Банцзе, Хуан Цзянь  
(CN)

(74) Представитель:

Харин А.В., Буре Н.Н., Стойко Г.В.,  
Галухина Д.В., Алексеев В.В. (RU)

(57) В частности, настоящее изобретение относится к соединению, представленному формулой II-1 или формулой VIII-1, фармацевтической композиции, содержащей его, и его фармацевтическому применению. Соединения бензазепина могут быть использованы для лечения заболеваний, связанных с рецепторами вазопрессина, в частности гипертонии, сердечно-сосудистых заболеваний и т.д.



A1

202391824

202391824

A1

## СОЕДИНЕНИЯ БЕНЗАЗЕПИНА, СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ И ИХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

### ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящее изобретение относится к области фармацевтики и относится к соединению бензазепина, способу его получения, его композиции и его фармацевтическому применению.

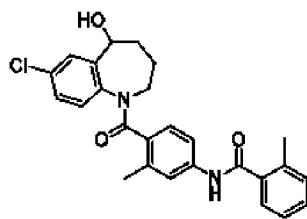
### УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Вазопрессин представляет собой нонапептидный гормон, секретируемый в основном задней частью гипофиза, который действует через сосудистый рецептор  $V_1$  и подтипы почечных рецепторов  $V_2$ . Рецептор  $V_2$ , присутствующий в почках, может стимулировать аденилатциклазу для достижения эффекта остановки продукции мочи. Антагонисты рецептора вазопрессина имеют очень широкое применение. Его можно использовать для лечения таких заболеваний, как гипертония, застойная сердечная недостаточность, цирроз печени, почечная недостаточность и отек головного мозга. Бензазепины являются низкомолекулярными антагонистами рецептора  $V_2$  вазопрессина. Толваптан является первым коммерчески доступным соединением такого рода. Толваптан блокирует связывание вазопрессина с рецептором  $V_2$  собирательного протока, предотвращая перемещение аквапорина-2 к поверхности клеточной мембраны, ингибируя концентрацию в моче и увеличивая экскрецию свободной воды без экскреции натрия, тем самым достигая мочегонного эффекта (J Clin Med, 2014, 3(4): 1276-1290). В экспериментах на животных толваптан показал мочегонное действие как у крыс, так и у собак и, по сравнению с фуросемидом, значительно повышал выведение электролитов и воды и повышал концентрацию ионов натрия (Circulation, 2003, 107, 690-2696). В двух других клинических исследованиях, проведенных у пациентов с гипонатриемией, вызванной застойной сердечной недостаточностью (CHF) и циррозом печени, соединение хорошо переносилось и могло быстро и эффективно повышать концентрацию ионов натрия в сыворотке, не вызывая побочных эффектов, таких как сухость во рту и жажда, и не ограничивая потребление воды. Это относится к клинически значимой гипонатриемии большого объема и гипонатриемии нормального объема, в том числе в сочетании с сердечной недостаточностью, циррозом печени и синдромом неадекватной секреции антидиуретического гормона (SIADH) (Chinese Journal of New Drugs, 2010, 19(10): 819-822).

### ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

с исправлениями к ответу на уведомление от 05.10.2023

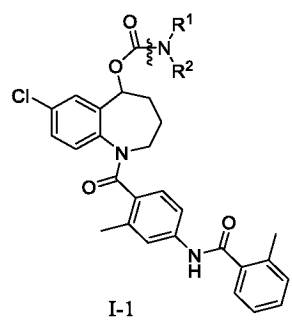
Тольваптан представляет собой известное соединение. Он был раскрыт в патенте США US 5258510. Его структура показана ниже:



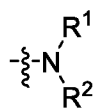
Однако его введение ограничено из-за его низкой растворимости в воде, недостаточной кишечной абсорбции и т. п. В WO2009001968A описано производное бензазепина, пригодное в качестве антагониста вазопрессина, и изучены производные тольваптана. Кроме того, в CN101346390A раскрыто новое фосфатное производное тольваптана, которое применимо для улучшения его растворимости в воде.

### КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Один аспект настоящего изобретения предлагает соединение формулы I-1 или его фармацевтически приемлемую соль,



где:



представляет собой аминокислотный остаток; или

$R^1$  выбран из группы, состоящей из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{3-8}$  циклоалкила и 3-12-членного гетероциклила; указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{3-8}$  циклоалкил и 3-12-членный гетероциклил необязательно замещены А;

$R^2$  выбран из группы, состоящей из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{3-8}$  циклоалкила и 3-12-членного гетероциклила; указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{3-8}$  циклоалкил и 3-12-членный гетероциклил необязательно замещены А;

или  $R^1$  и  $R^2$  вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 3-12-членную гетероциклильную группу, содержащую 1-3 гетероатома; указанная 3-12-членная гетероциклильная группа необязательно дополнительно замещена группой А;


### ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

с исправлениями к ответу на уведомление от 05.10.2023

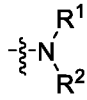
A выбран из группы, состоящей из H, -COOH, -NH<sub>2</sub>, -OH, галогена, циано, нитро, оксо, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>3-8</sub> циклоалкила и 3-12-членного гетероциклила; указанные -NH<sub>2</sub>, C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>3-8</sub> циклоалкил и 3-12-членный гетероциклил необязательно замещены R<sup>4</sup>;

R<sup>4</sup> выбран из группы, состоящей из галогена, -NH<sub>2</sub>, -OH, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>1-6</sub> алкокси и C<sub>3-8</sub> циклоалкила.

В альтернативном варианте осуществления в соединении формулы I-1 или его

фармацевтически приемлемой соли, представленном в настоящем описании, , представляет собой аминокислотный остаток; аминокислота выбрана из группы, состоящей из аланина, аргинина, аспарагиновой кислоты, цистеина, глутамина, глутаминовой кислоты, гистидина, изолейцина, глицина, лейцина, лизина, метионина, фенилаланина, серина, треонина, тирозина и валина.

В альтернативном варианте осуществления в соединении формулы I-1 или его

фармацевтически приемлемой соли, представленном в настоящем описании, , представляет собой аминокислотный остаток; аминокислотный остаток представляет собой глутаминовую кислоту.

В альтернативном варианте осуществления в соединении формулы I-1 или его фармацевтически приемлемой соли, представленном в настоящем описании, R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 3-8-членную гетероциклильную группу, содержащую 1-3 гетероатома; указанная 3-8-членная гетероциклильная группа необязательно замещена A; A выбран из группы, состоящей из H, -COOH, -NH<sub>2</sub>, -OH, галогена, циано, нитро, оксо, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>3-8</sub> циклоалкила и 3-12-членного гетероциклила; указанные -NH<sub>2</sub>, C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>3-8</sub> циклоалкил и 3-12-членный гетероциклил необязательно замещены R<sup>4</sup>; R<sup>4</sup> выбран из группы, состоящей из галогена, -NH<sub>2</sub>, -OH, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>1-6</sub> алкокси и C<sub>3-8</sub> циклоалкила. В альтернативном варианте осуществления в соединении формулы I-1 или его фармацевтически приемлемой соли, представленном в настоящем описании, R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 3-8-членную гетероциклильную группу, содержащую 1 гетероатом.

В альтернативном варианте осуществления в соединении формулы I-1 или его фармацевтически приемлемой соли, представленном в настоящем изобретении, A выбран из группы, состоящей из C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>3-8</sub> циклоалкила и 3-12-членного гетероциклила; указанные C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>3-8</sub> циклоалкил и 3-12-членный гетероциклил необязательно

#### ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

замещены  $R^4$ ;  $R^4$  выбран из группы, состоящей из галогена,  $-NH_2$ ,  $-OH$ ,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  алкокси и  $C_{3-8}$  циклоалкила.

В альтернативном варианте осуществления в соединении формулы I-1 или его фармацевтически приемлемой соли, представленном в настоящем изобретении, А выбран из 3-12-членного гетероциклила, и указанный 3-12-членный гетероциклил необязательно замещен  $R^4$ ;  $R^4$  выбран из группы, состоящей из галогена,  $-NH_2$ ,  $-OH$ ,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  алкокси и  $C_{3-8}$  циклоалкила.

В альтернативном варианте осуществления в соединении формулы I-1 или его фармацевтически приемлемой соли, представленном в настоящем изобретении, А выбран из 3-8-членного гетероциклила, и указанный 3-8-членный гетероциклил необязательно замещен  $R^4$ ;  $R^4$  выбран из группы, состоящей из галогена,  $-NH_2$ ,  $-OH$ ,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  алкокси и  $C_{3-8}$  циклоалкила.

В альтернативном варианте осуществления в соединении формулы I-1 или его фармацевтически приемлемой соли, представленном в настоящем изобретении, А выбран из 5-6-членного гетероциклила, где атом присоединения А представляет собой гетероатом, и гетероатом выбран из N; указанный 5-6-членный гетероциклил необязательно замещен  $R^4$ , и  $R^4$  выбран из группы, состоящей из галогена,  $-OH$ ,  $C_{1-6}$  алкила и  $C_{1-6}$  алкокси.

В альтернативном варианте осуществления в соединении формулы I-1 или его фармацевтически приемлемой соли, представленном в настоящем изобретении, А выбран из 5-6-членного гетероциклила, где атом присоединения А представляет собой гетероатом, и гетероатом выбран из N.

В альтернативном варианте осуществления в соединении формулы I-1 или его фармацевтически приемлемой соли, представленном в настоящем изобретении,  $R^1$  выбран из  $C_{1-6}$  алкила, и указанный  $C_{1-6}$  алкил необязательно замещен А;  $R^2$  выбран из группы, состоящей из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{3-8}$  циклоалкила и 3-12-членного гетероциклила; указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{3-8}$  циклоалкил и 3-12-членный гетероциклил необязательно замещены А; А выбран из группы, состоящей из H,  $-COOH$ ,  $-NH_2$ ,  $-OH$ , галогена, циано, нитро, оксо,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{3-8}$  циклоалкила и 3-12-членного гетероциклила; указанные  $-NH_2$ ,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{3-8}$  циклоалкила и 3-12-членный гетероциклил необязательно замещены  $R^4$ ;  $R^4$  выбран из группы, состоящей из галогена,  $-NH_2$ ,  $-OH$ ,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  алкокси и  $C_{3-8}$  циклоалкила.

В альтернативном варианте осуществления в соединении формулы I-1 или его фармацевтически приемлемой соли, представленном в настоящем изобретении,  $R^1$  выбран из  $C_{1-6}$  алкила, и указанный  $C_{1-6}$  алкил необязательно замещен А;  $R^2$  выбран из  $C_{1-6}$  алкила, и указанный  $C_{1-6}$  алкил необязательно замещен А; А выбран из группы, состоящей из H, -

## ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

с исправлениями к ответу на уведомление от 05.10.2023

COOH, -NH<sub>2</sub>, -OH, галогена, циано, нитро, оксо, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>3-8</sub> циклоалкила и 3-12-членного гетероциклила; указанные -NH<sub>2</sub>, C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>3-8</sub> циклоалкил и 3-12-членный гетероциклил необязательно замещены R<sup>4</sup>; R<sup>4</sup> выбран из группы, состоящей из галогена, -NH<sub>2</sub>, -OH, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>1-6</sub> алкокси и C<sub>3-8</sub> циклоалкила.

В альтернативном варианте осуществления в соединении формулы I-1 или его фармацевтически приемлемой соли, представленном в настоящем изобретении, R<sup>1</sup> выбран из C<sub>1-6</sub> алкила, и указанный C<sub>1-6</sub> алкил необязательно замещен А; R<sup>2</sup> выбран из C<sub>1-6</sub> алкила, и указанный C<sub>1-6</sub> алкил необязательно замещен А; А выбран из группы, состоящей из H, -COOH, -NH<sub>2</sub>, -OH, галогена, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>3-8</sub> циклоалкила и 3-12-членного гетероциклила; указанные -NH<sub>2</sub>, C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>3-8</sub> циклоалкил и 3-12-членный гетероциклил необязательно замещены R<sup>4</sup>; R<sup>4</sup> выбран из группы, состоящей из галогена, -NH<sub>2</sub>, -OH, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>1-6</sub> алкокси и C<sub>3-8</sub> циклоалкила.

В альтернативном варианте осуществления в соединении формулы I-1 или его фармацевтически приемлемой соли, представленном в настоящем изобретении, R<sup>1</sup> выбран из C<sub>1-6</sub> алкила, и указанный C<sub>1-6</sub> алкил необязательно замещен А; R<sup>2</sup> выбран из C<sub>1-6</sub> алкила, и указанный C<sub>1-6</sub> алкил необязательно замещен А; А выбран из группы, состоящей из H, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>3-8</sub> циклоалкила и 3-12-членного гетероциклила; указанные C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>3-8</sub> циклоалкил и 3-12-членный гетероциклил необязательно замещены R<sup>4</sup>; R<sup>4</sup> выбран из группы, состоящей из галогена, -NH<sub>2</sub>, -OH, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>1-6</sub> алкокси и C<sub>3-8</sub> циклоалкила.

В альтернативном варианте осуществления в соединении формулы I-1 или его фармацевтически приемлемой соли, представленном в настоящем изобретении, R<sup>1</sup> выбран из C<sub>1-6</sub> алкила, и указанный C<sub>1-6</sub> алкил необязательно замещен А; R<sup>2</sup> выбран из группы, состоящей из C<sub>1-6</sub> алкила, и указанный C<sub>1-6</sub> алкил необязательно замещен А; А выбран из группы, состоящей из H и 3-12-членного гетероциклила; предпочтительно, А представляет собой 3-8-членный гетероциклил; более предпочтительно, А представляет собой 5-7-членный гетероциклил.

В альтернативном варианте осуществления в соединении формулы I-1 или его фармацевтически приемлемой соли, представленном в настоящем изобретении, R<sup>1</sup> выбран из C<sub>1-6</sub> алкила; R<sup>2</sup> выбран из C<sub>1-6</sub> алкила, и указанный C<sub>1-6</sub> алкил замещен А; А выбран из группы, состоящей из H и 3-12-членного гетероциклила; предпочтительно, А представляет собой 3-8-членный гетероциклил; более предпочтительно, А представляет собой 5-7-членный гетероциклил.

В альтернативном варианте осуществления в соединении формулы I-1 или его фармацевтически приемлемой соли, представленном в настоящем изобретении, R<sup>1</sup> выбран

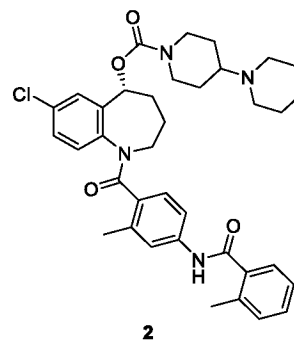
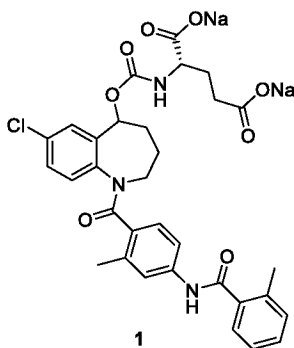
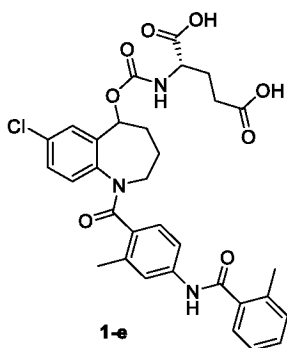
## ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

с исправлениями к ответу на уведомление от 05.10.2023

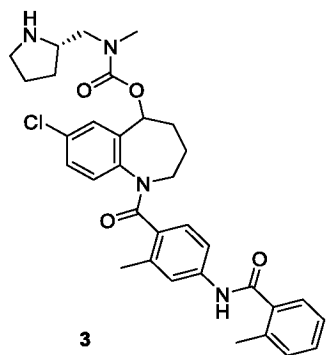
из  $C_{1-3}$  алкила;  $R^2$  выбран из  $C_{1-3}$  алкила, и указанный  $C_{1-3}$  алкил замещен А; А выбран из группы, состоящей из Н и 3-12-членного гетероциклила; предпочтительно, А представляет собой 3-8-членный гетероциклил; более предпочтительно, А представляет собой 5-7-членный гетероциклоалкан.

В альтернативном варианте осуществления в соединении формулы I-1 или его фармацевтически приемлемой соли, представленном в настоящем описании,  $R^1$  выбран из  $C_{1-3}$  алкила;  $R^2$  выбран из  $C_{1-3}$  алкила, и указанный  $C_{1-3}$  алкил замещен А; А выбран из группы, состоящей из Н и 5-7-членного гетероциклоалкана.

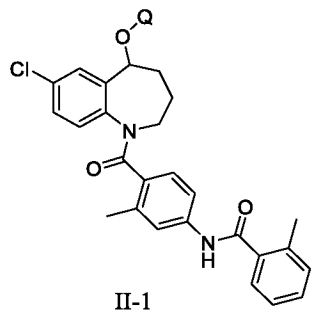
В альтернативном варианте осуществления в соединении формулы I-1 или его фармацевтически приемлемой соли, представленном в настоящем описании, соединение формулы I-1 выбрано из группы, состоящей из:



И



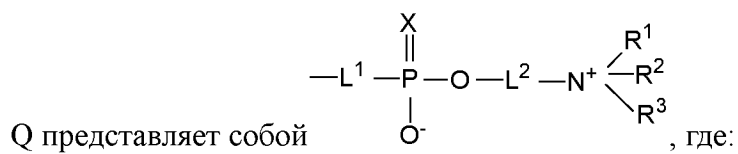
Другой аспект настоящего изобретения предлагает соединение формулы II-1 или его фармацевтически приемлемую соль



где

### ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

с исправлениями к ответу на уведомление от 05.10.2023



$\text{L}^1$  представляет собой  $-(\text{CH}_2)_m-$ , и  $-(\text{CH}_2)-$  необязательно заменен гетероатомом, выбранным из группы, состоящей из O, S и N;

$\text{L}^2$  представляет собой  $-(\text{CH}_2)_n-$ , и  $-(\text{CH}_2)-$  необязательно заменен гетероатомом, выбранным из группы, состоящей из O, S и N;

m выбран из группы, состоящей из 0, 1, 2, 3, 4, 5 и 6;

n выбран из группы, состоящей из 1, 2, 3, 4, 5 и 6;

$-(\text{CH}_2)-$  из  $\text{L}^2$  необязательно замещен A;

X выбран из группы, состоящей из O и S;

$\text{R}^1$  выбран из группы, состоящей из  $\text{C}_{1-6}$  алкила,  $\text{C}_{3-8}$  циклоалкила и 3-12-членного гетероциклила; указанные  $\text{C}_{1-6}$  алкил,  $\text{C}_{3-8}$  циклоалкил и 3-12-членный гетероциклил необязательно замещены группой B;

$\text{R}^2$  выбран из группы, состоящей из  $\text{C}_{1-6}$  алкила,  $\text{C}_{3-8}$  циклоалкила и 3-12-членного гетероциклила; указанные  $\text{C}_{1-6}$  алкил,  $\text{C}_{3-8}$  циклоалкил и 3-12-членный гетероциклил необязательно замещены группой B;

$\text{R}^3$  выбран из группы, состоящей из  $\text{C}_{1-6}$  алкила,  $\text{C}_{3-8}$  циклоалкила и 3-12-членного гетероциклила; указанные  $\text{C}_{1-6}$  алкил,  $\text{C}_{3-8}$  циклоалкил и 3-12-членный гетероциклил необязательно замещены группой B;

или  $\text{R}^1$  и  $\text{R}^2$  или  $\text{R}^2$  и  $\text{R}^3$  вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 3-12-членную гетероциклильную группу, содержащую 1-3 гетероатома; указанная 3-12-членная гетероциклильная группа необязательно замещена группой B;

A выбран из группы, состоящей из H,  $-\text{COOH}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{OH}$ , галогена, циано, нитро, оксо,  $\text{C}_{1-6}$  алкила,  $\text{C}_{1-6}$  алкокси,  $\text{C}_{3-8}$  циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила,  $-\text{COR}^4$ ,  $-\text{NHCOR}^4$  и  $-\text{OCOR}^4$ ; указанные  $-\text{NH}_2$ ,  $\text{C}_{1-6}$  алкил,  $\text{C}_{1-6}$  алкокси,  $\text{C}_{3-8}$  циклоалкил и 3-12-членный гетероциклил необязательно замещены  $\text{R}^4$ ;

$\text{R}^4$  выбран из группы, состоящей из галогена,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{OH}$ ,  $\text{C}_{1-6}$  алкила,  $\text{C}_{1-6}$  алкокси,  $\text{C}_{3-8}$  циклоалкила и 3-12-членного гетероциклила; указанные  $\text{C}_{1-6}$  алкил,  $\text{C}_{1-6}$  алкокси,  $\text{C}_{3-8}$  циклоалкил и 3-12-членный гетероциклил необязательно замещены одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из  $-\text{COOH}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{OH}$ , галогена, циано, нитро, оксо,  $\text{C}_{1-6}$  алкила и  $\text{C}_{1-6}$  алкокси;

группа B выбрана из группы, состоящей из H,  $-\text{COOH}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{OH}$ , галогена, циано, нитро и оксо.

В альтернативном варианте осуществления в соединении формулы II-1 или его ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ



фармацевтически приемлемой соли, представленном в настоящем описании, X представляет собой O.

В альтернативном варианте осуществления в соединении формулы II-1 или его фармацевтически приемлемой соли, представленном в настоящем описании, m выбран из группы, состоящей из 0, 1, 2, 3, 4 и 5.

В альтернативном варианте осуществления в соединении формулы II-1 или его фармацевтически приемлемой соли, представленном в настоящем описании, m выбран из группы, состоящей из 0, 1, 2 и 3.

В альтернативном варианте осуществления в соединении формулы II-1 или его фармацевтически приемлемой соли, представленном в настоящем описании, n выбран из группы, состоящей из 2, 3, 4 и 5.

В альтернативном варианте осуществления в соединении формулы II-1 или его фармацевтически приемлемой соли, представленном в настоящем описании, n выбран из группы, состоящей из 2 и 3.

В альтернативном варианте осуществления в соединении формулы II-1 или его фармацевтически приемлемой соли, представленном в настоящем изобретении, A выбран из группы, состоящей из H, -COOH, -NH<sub>2</sub>, -OH, галогена, циано, нитро, оксо, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>1-6</sub> алкокси, C<sub>3-8</sub> циклоалкила и 3-12-членного гетероциклила; указанные C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>1-6</sub> алкокси, C<sub>3-8</sub> циклоалкил и 3-12-членный гетероциклил необязательно замещены R<sup>4</sup>;

R<sup>4</sup> выбран из группы, состоящей из галогена, -NH<sub>2</sub>, -OH и C<sub>1-6</sub> алкила.

В альтернативном варианте осуществления в соединении формулы II-1 или его фармацевтически приемлемой соли, представленном в настоящем описании, A выбран из группы, состоящей из H, -COOH, -NH<sub>2</sub>, -OH, галогена, циано и нитро.

В альтернативном варианте осуществления в соединении формулы II-1 или его фармацевтически приемлемой соли, представленном в настоящем описании, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- является незамещенным.

В альтернативном варианте осуществления в соединении формулы II-1 или его фармацевтически приемлемой соли, представленном в настоящем описании, L<sup>1</sup> представляет собой -CH<sub>2</sub>-O-.

В альтернативном варианте осуществления в соединении формулы II-1 или его фармацевтически приемлемой соли, представленном в настоящем описании, L<sup>1</sup> представляет собой -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- и m равен 0.

В альтернативном варианте осуществления в соединении формулы II-1 или его фармацевтически приемлемой соли, представленном в настоящем описании, L<sup>2</sup>

## ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

с исправлениями к ответу на уведомление от 05.10.2023

представляет собой  $-(\text{CH}_2)_2-$ .

В альтернативном варианте осуществления в соединении формулы II-1 или его фармацевтически приемлемой соли, представленном в настоящем описании,  $\text{R}^1$  выбран из  $\text{C}_{1-6}$  алкила.

В альтернативном варианте осуществления в соединении формулы II-1 или его фармацевтически приемлемой соли, представленном в настоящем описании,  $\text{R}^1$  выбран из  $\text{C}_{1-3}$  алкила.

В альтернативном варианте осуществления в соединении формулы II-1 или его фармацевтически приемлемой соли, представленном в настоящем описании,  $\text{R}^2$  выбран из  $\text{C}_{1-6}$  алкила.

В альтернативном варианте осуществления в соединении формулы II-1 или его фармацевтически приемлемой соли, представленном в настоящем описании,  $\text{R}^2$  выбран из  $\text{C}_{1-3}$  алкила.

В альтернативном варианте осуществления в соединении формулы II-1 или его фармацевтически приемлемой соли, представленном в настоящем описании,  $\text{R}^3$  выбран из  $\text{C}_{1-6}$  алкила.

В альтернативном варианте осуществления в соединении формулы II-1 или его фармацевтически приемлемой соли, представленном в настоящем описании,  $\text{R}^3$  выбран из  $\text{C}_{1-3}$  алкила.

В альтернативном варианте осуществления в соединении формулы II-1 или его фармацевтически приемлемой соли, представленном в настоящем описании,

$\text{R}^1$  выбран из  $\text{C}_{1-6}$  алкила;

$\text{R}^2$  выбран из  $\text{C}_{1-6}$  алкила;

$\text{R}^3$  выбран из  $\text{C}_{1-6}$  алкила;

указанный  $\text{C}_{1-6}$  алкил необязательно замещен группой В; группа В выбрана из группы, состоящей из H,  $-\text{COOH}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{OH}$ , галогена, циано, нитро и оксо.

В альтернативном варианте осуществления в соединении формулы II-1 или его фармацевтически приемлемой соли, представленном в настоящем описании,

X представляет собой O;

$\text{L}^1$  представляет собой  $-(\text{CH}_2)_m-$ , и m представляет собой 0; или  $\text{L}^1$  представляет собой  $-\text{CH}_2-\text{O}-$ ;

$\text{L}^2$  представляет собой  $-(\text{CH}_2)_n-$ ; n выбран из группы, состоящей из 2 и 3;

$\text{R}^1$  выбран из группы, состоящей из метила, этила, н-пропила и изопропила;

$\text{R}^2$  выбран из группы, состоящей из метила, этила, н-пропила и изопропила;

## ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

с исправлениями к ответу на уведомление от 05.10.2023

$R^3$  выбран из группы, состоящей из метила, этила, н-пропила и изопропила.

В альтернативном варианте осуществления в соединении формулы II-1 или его фармацевтически приемлемой соли, представленном в настоящем описании,

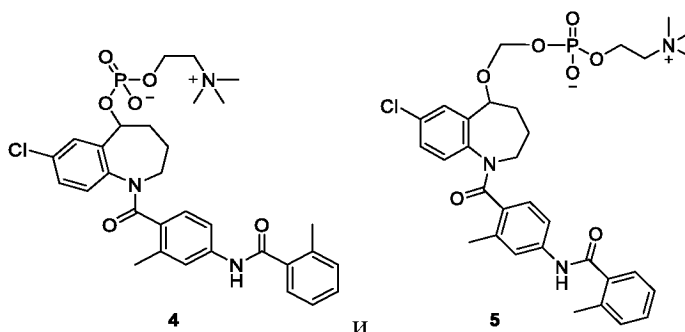
X представляет собой O;

$L^1$  представляет собой  $-(CH_2)_m-$ , и m представляет собой 0; или  $L^1$  представляет собой  $-CH_2-O-$ ;

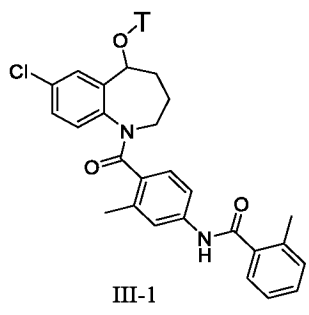
$L^2$  представляет собой  $-(CH_2)_n-$ ; n выбран из группы, состоящей из 2 и 3;

$R^1$  выбран из метила;  $R^2$  выбран из метила;  $R^3$  выбран из метила.

В альтернативном варианте осуществления в соединении формулы II-1 или его фармацевтически приемлемой соли, представленном в настоящем описании, соединение выбрано из группы, состоящей из:



Другой аспект настоящего изобретения предлагает соединение формулы III-1 или его фармацевтически приемлемую соль



где

T представляет собой аминокислотный остаток, где карбоксильная группа аминокислоты присоединена к O; аминокислота не представляет собой глицин или валин.

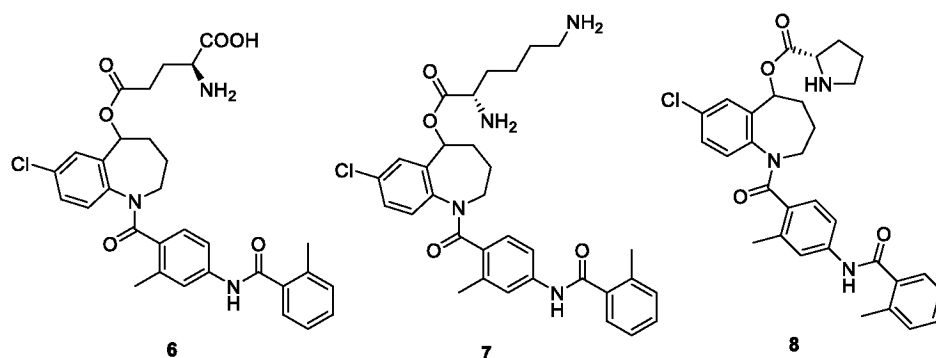
В соединении формулы III-1 или его фармацевтически приемлемой соли, представленном в настоящем описании, аминокислота выбрана из группы, состоящей из аланина, аргинина, аспарагиновой кислоты, цистеина, глутамина, глутаминовой кислоты, гистидина, изолейцина, глицина, лейцина, лизина, метионина, фенилаланина, серина, треонина, тирозина и валина.

В альтернативном варианте осуществления в соединении формулы III-1 или его

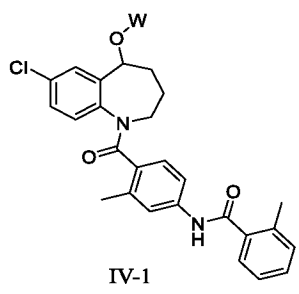
## ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

фармацевтически приемлемой соли, представленном в настоящем описании, T представляет собой -аминокислотный остаток, где карбоксильная группа аминокислоты присоединена к O и аминокислота представляет собой глутаминовую кислоту, пролин или лизин.

В альтернативном варианте осуществления в соединении формулы III-1 или его фармацевтически приемлемой соли, представленном в настоящем описании, соединение формулы III-1 выбрано из группы, состоящей из



Другой аспект настоящего изобретения предлагает соединение формулы IV-1 или его фармацевтически приемлемую соль



где,

W представляет собой  $-C(O)-L-NR^1R^2R^3$ , где:

L представляет собой  $-(CH_2)_n-$ , и n выбран из группы, состоящей из 1, 2, 3, 4, 5 и 6; указанный  $-(CH_2)-$  необязательно замещен A;

$R^1$  выбран из группы, состоящей из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{3-8}$  циклоалкила и 3-12-членного гетероциклила; указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{3-8}$  циклоалкил и 3-12-членный гетероциклил необязательно дополнительно замещены группой B;

$R^2$  выбран из группы, состоящей из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{3-8}$  циклоалкила и 3-12-членного гетероциклила; указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{3-8}$  циклоалкил и 3-12-членный гетероциклил необязательно дополнительно замещены группой B;

$R^3$  выбран из группы, состоящей из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{3-8}$  циклоалкила и 3-12-членного гетероциклила; указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{3-8}$  циклоалкил и 3-12-членный гетероциклил необязательно дополнительно замещены группой B;

#### ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

или  $R^1$  и  $R^2$  или  $R^2$  и  $R^3$  вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 3-12-членную гетероциклическую группу, содержащую 1-3 гетероатома; указанная 3-12-членная гетероциклическая группа необязательно дополнительно замещена группой B;

A выбран из группы, состоящей из H, -COOH, -NH<sub>2</sub>, -OH, галогена, циано, нитро, оксо, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>1-6</sub> алкокси, C<sub>3-8</sub> циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила, -COR<sup>4</sup>, -NHCOR<sup>4</sup> и -OCOR<sup>4</sup>; указанные -NH<sub>2</sub>, C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>1-6</sub> алкокси, C<sub>3-8</sub> циклоалкил и 3-12-членный гетероциклил необязательно замещены R<sup>4</sup>;

R<sup>4</sup> выбран из группы, состоящей из галогена, -NH<sub>2</sub>, -OH, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>1-6</sub> алкокси, C<sub>3-8</sub> циклоалкила и 3-12-членного гетероциклила; указанные C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>1-6</sub> алкокси, C<sub>3-8</sub> циклоалкил и 3-12-членный гетероциклил необязательно дополнительно замещены одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из -COOH, -NH<sub>2</sub>, -OH, галогена, циано, нитро, оксо, C<sub>1-6</sub> алкила и C<sub>1-6</sub> алкокси;

группа B выбрана из группы, состоящей из H, -COOH, -NH<sub>2</sub>, -OH, галогена, циано, нитро и оксо.

В альтернативном варианте осуществления в соединении формулы IV-1 или его фармацевтически приемлемой соли, представленном в настоящем описании, n выбран из группы, состоящей из 2, 3, 4 и 5.

В альтернативном варианте осуществления в соединении формулы IV-1 или его фармацевтически приемлемой соли, представленном в настоящем описании, n выбран из группы, состоящей из 2 и 3.

В альтернативном варианте осуществления в соединении формулы IV-1 или его фармацевтически приемлемой соли, представленном в настоящем изобретении, A выбран из группы, состоящей из H, -COOH, -NH<sub>2</sub>, -OH, галогена, циано, нитро, оксо, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>1-6</sub> алкокси, C<sub>3-8</sub> циклоалкила и 3-12-членного гетероциклила; указанные C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>1-6</sub> алкокси, C<sub>3-8</sub> циклоалкил и 3-12-членный гетероциклил необязательно замещены R<sup>4</sup>;

R<sup>4</sup> выбран из группы, состоящей из галогена, -NH<sub>2</sub>, -OH и C<sub>1-6</sub> алкила.

В альтернативном варианте осуществления в соединении формулы IV-1 или его фармацевтически приемлемой соли, представленном в настоящем описании, A выбран из группы, состоящей из H, -COOH, -NH<sub>2</sub>, -OH, галогена, циано и нитро.

В альтернативном варианте осуществления в соединении формулы IV-1 или его фармацевтически приемлемой соли, представленном в настоящем описании, -(CH<sub>2</sub>)- является незамещенным.

В альтернативном варианте осуществления в соединении формулы IV-1 или его

## ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

с исправлениями к ответу на уведомление от 05.10.2023

фармацевтически приемлемой соли, представленном в настоящем описании,  $R^1$  выбран из  $C_{1-6}$  алкила.

В альтернативном варианте осуществления в соединении формулы IV-1 или его фармацевтически приемлемой соли, представленном в настоящем описании,  $R^1$  выбран из  $C_{1-3}$  алкила.

В альтернативном варианте осуществления в соединении формулы IV-1 или его фармацевтически приемлемой соли, представленном в настоящем описании,  $R^2$  выбран из  $C_{1-6}$  алкила.

В альтернативном варианте осуществления в соединении формулы IV-1 или его фармацевтически приемлемой соли, представленном в настоящем описании,  $R^2$  выбран из  $C_{1-3}$  алкила.

В альтернативном варианте осуществления в соединении формулы IV-1 или его фармацевтически приемлемой соли, представленном в настоящем описании,  $R^3$  выбран из  $C_{1-6}$  алкила.

В альтернативном варианте осуществления в соединении формулы IV-1 или его фармацевтически приемлемой соли, представленном в настоящем описании,  $R^3$  выбран из  $C_{1-3}$  алкила.

В альтернативном варианте осуществления в соединении формулы IV-1 или его фармацевтически приемлемой соли, представленном в настоящем описании,

$R^1$  выбран из  $C_{1-6}$  алкила;

$R^2$  выбран из  $C_{1-6}$  алкила;

$R^3$  выбран из  $C_{1-6}$  алкила;

указанный  $C_{1-6}$  алкил необязательно дополнительно замещен группой В;

группа В выбрана из группы, состоящей из H, -COOH, -NH<sub>2</sub>, -OH, галогена, циано, нитро и оксо.

В альтернативном варианте осуществления в соединении формулы IV-1 или его фармацевтически приемлемой соли, представленном в настоящем описании,

L представляет собой  $-(CH_2)_n-$ ;

n выбран из группы, состоящей из 2 и 3;

$R^1$  выбран из группы, состоящей из метила, этила, н-пропила и изопропила;

$R^2$  выбран из группы, состоящей из метила, этила, н-пропила и изопропила;

$R^3$  выбран из группы, состоящей из метила, этила, н-пропила и изопропила.

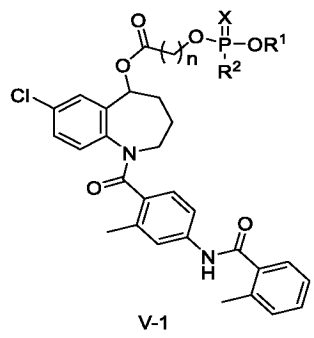
В альтернативном варианте осуществления в соединении формулы IV-1 или его фармацевтически приемлемой соли, представленном в настоящем описании,  $R^1$  выбран из

## ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

с исправлениями к ответу на уведомление от 05.10.2023

метила;  $R^2$  выбран из метила;  $R^3$  выбран из метила.

Другой аспект настоящего изобретения предлагает соединение формулы V-1 или его фармацевтически приемлемую соль



где,

$n$  представляет собой целое число, выбранное из группы, состоящей из 1-10;

$X$  выбран из группы, состоящей из  $O$  и  $S$ ;

$R^1$  выбран из группы, состоящей из  $H$  и гидроксизащитной группы;

$R^2$  выбран из группы, состоящей из гидрокси, гидрокси, необязательно защищенной защитной группой, сульфгидрила, необязательно защищенного защитной группой, и амино, необязательно защищенного защитной группой;

«гидроксизащитная группа» или «защитная группа» выбрана из  $C_{1-6}$  алкила; указанный  $C_{1-6}$  алкил необязательно замещен одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из  $OH$ ,  $CN$ , галогена,  $-C(O)OC_{1-6}$  алкила, 6-12-членного арила и 6-12-членного гетероарила.

В альтернативном варианте осуществления в соединении формулы V-1 или его фармацевтически приемлемой соли, представленном в настоящем описании,  $n$  представляет собой целое число, выбранное из группы, состоящей из 2-8.

В альтернативном варианте осуществления в соединении формулы V-1 или его фармацевтически приемлемой соли, представленном в настоящем описании,  $n$  представляет собой целое число, выбранное из группы, состоящей из 2-5.

В альтернативном варианте осуществления в соединении формулы V-1 или его фармацевтически приемлемой соли, представленном в настоящем описании,  $X$  выбран из  $O$ .

В альтернативном варианте осуществления в соединении формулы V-1 или его фармацевтически приемлемой соли, представленном в настоящем описании,  $R^1$  выбран из  $H$ .

В альтернативном варианте осуществления в соединении формулы V-1 или его фармацевтически приемлемой соли, представленном в настоящем изобретении,  $R^2$  выбран

## ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

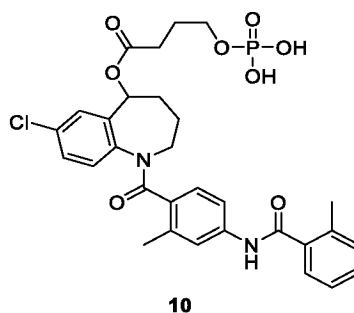
из группы, состоящей из гидроксидной и гидроксильной, необязательно защищенной защитной группой, и защитная группа выбрана из C<sub>1-6</sub> алкила; указанный C<sub>1-6</sub> алкил необязательно замещен одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из OH, CN, галогена и -C(O)OC<sub>1-6</sub> алкила.

В альтернативном варианте осуществления в соединении формулы V-1 или его фармацевтически приемлемой соли, представленном в настоящем изобретении, R<sup>2</sup> выбран из группы, состоящей из гидроксидной и гидроксильной, необязательно защищенной защитной группой, и защитная группа выбрана из C<sub>1-6</sub> алкила; указанный C<sub>1-6</sub> алкил необязательно замещен одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из CN и -C(O)OC<sub>1-6</sub> алкила.

В альтернативном варианте осуществления в соединении формулы V-1 или его фармацевтически приемлемой соли, представленном в настоящем изобретении, R<sup>2</sup> выбран из группы, состоящей из гидроксидной и гидроксильной, необязательно защищенной защитной группой, и защитная группа выбрана из C<sub>1-3</sub> алкила; указанный C<sub>1-3</sub> алкил необязательно замещен CN или -C(O)OC<sub>1-3</sub> алкилом.

В альтернативном варианте осуществления в соединении формулы V-1 или его фармацевтически приемлемой соли, представленном в настоящем описании, R<sup>2</sup> выбран из гидроксидной.

В альтернативном варианте осуществления в соединении формулы V-1 или его фармацевтически приемлемой соли, представленном в настоящем описании, соединение формулы V-1 выбрано из:

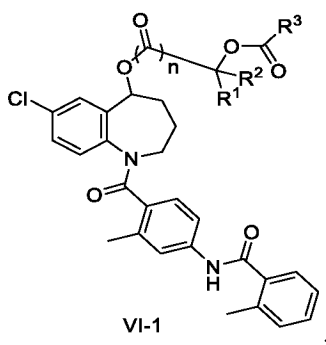


Другой аспект настоящего изобретения предлагает соединение формулы VI-1 или его фармацевтически приемлемую соль

## ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

с исправлениями к ответу на уведомление от 05.10.2023





где

$n$  выбран из группы, состоящей из 0 и 1;

каждый из  $R^1$  и  $R^2$  независимо выбран из группы, состоящей из H и A;

$R^3$  выбран из группы, состоящей из mPEG (метокси полиэтиленгликоль),  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{3-8}$  циклоалкила и 3-12-членного гетероциклила; указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{3-8}$  циклоалкил и 3-12-членный гетероциклил необязательно замещены A;

A выбран из группы, состоящей из H, -COOH, -NH<sub>2</sub>, -OH, галогена, циано, нитро, оксо,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{3-8}$  циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила, -COR<sup>4</sup>, -NHCOR<sup>4</sup> и -OCOR<sup>4</sup>; указанные -NH<sub>2</sub>,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{3-8}$  циклоалкил и 3-12-членный гетероциклил необязательно замещены R<sup>4</sup>;

R<sup>4</sup> выбран из группы, состоящей из галогена, -COOH, -NH<sub>2</sub>, -OH,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{3-8}$  циклоалкила и 3-12-членного гетероциклила; указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{3-8}$  циклоалкил и 3-12-членный гетероциклил необязательно замещены одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из -COOH, -NH<sub>2</sub>, -OH, галогена, циано, нитро, оксо,  $C_{1-6}$  алкила и  $C_{1-6}$  алкокси.

В альтернативном варианте осуществления в соединении формулы V-1 или его фармацевтически приемлемой соли, представленном в настоящем описании, каждый из  $R^1$  и  $R^2$  независимо выбран из H.

В альтернативном варианте осуществления в соединении формулы VI-1 или его фармацевтически приемлемой соли, представленном в настоящем изобретении,  $R^3$  выбран из группы, состоящей из mPEG,  $C_{1-6}$  алкила и  $C_{2-6}$  алкенила; указанные  $C_{1-6}$  алкил и  $C_{2-6}$  алкенил необязательно замещены A.

В альтернативном варианте осуществления в соединении формулы VI-1 или его фармацевтически приемлемой соли, представленном в настоящем изобретении,  $R^3$  выбран из группы, состоящей из mPEG и  $C_{1-6}$  алкила; указанный  $C_{1-6}$  алкил необязательно замещен A.

В альтернативном варианте осуществления в соединении формулы VI-1 или его

## ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

с исправлениями к ответу на уведомление от 05.10.2023

фармацевтически приемлемой соли, представленном в настоящем описании, А выбран из группы, состоящей из H, -COOH, -NH<sub>2</sub>, -OH, галогена, циано, нитро, C<sub>1-6</sub> алкила и C<sub>1-6</sub> алкокси; указанные C<sub>1-6</sub> алкил и C<sub>1-6</sub> алкокси необязательно замещены R<sup>4</sup>.

В альтернативном варианте осуществления в соединении формулы VI-1 или его фармацевтически приемлемой соли, представленном в настоящем описании, А выбран из группы, состоящей из H, -COOH, -NH<sub>2</sub>, -OH, C<sub>1-6</sub> алкила и C<sub>1-6</sub> алкокси; указанные C<sub>1-6</sub> алкил и C<sub>1-6</sub> алкокси необязательно замещены R<sup>4</sup>.

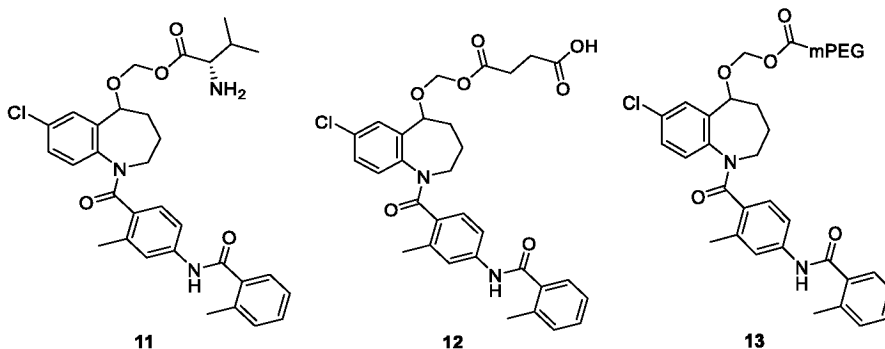
В альтернативном варианте осуществления в соединении формулы VI-1 или его фармацевтически приемлемой соли, представленном в настоящем описании, А выбран из группы, состоящей из H, -COOH, -NH<sub>2</sub>, -OH, C<sub>1-6</sub> алкила и C<sub>1-6</sub> алкокси; указанные C<sub>1-6</sub> алкил и C<sub>1-6</sub> алкокси необязательно замещены R<sup>4</sup>.

В альтернативном варианте осуществления в соединении формулы VI-1 или его фармацевтически приемлемой соли, представленном в настоящем изобретении, R<sup>4</sup> выбран из группы, состоящей из галогена, -COOH, -NH<sub>2</sub>, -OH, C<sub>1-6</sub> алкила и C<sub>1-6</sub> алкокси; указанные C<sub>1-6</sub> алкил и C<sub>1-6</sub> алкокси необязательно замещены одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из -COOH, -NH<sub>2</sub>, -OH, галогена, циано, нитро, оксо, C<sub>1-6</sub> алкила и C<sub>1-6</sub> алкокси.

В альтернативном варианте осуществления в соединении формулы VI-1 или его фармацевтически приемлемой соли, представленном в настоящем описании, R<sup>4</sup> выбран из группы, состоящей из галогена, -COOH, -NH<sub>2</sub>, -OH, C<sub>1-6</sub> алкила и C<sub>1-6</sub> алкокси.

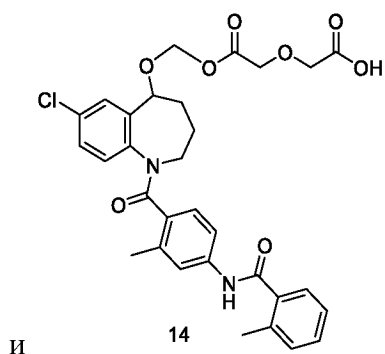
В альтернативном варианте осуществления в соединении формулы VI-1 или его фармацевтически приемлемой соли, представленном в настоящем описании, R<sup>4</sup> выбран из группы, состоящей из -COOH, -NH<sub>2</sub> и -OH.

В альтернативном варианте осуществления в соединении формулы VI-1 или его фармацевтически приемлемой соли, представленном в настоящем описании, соединение формулы VI-1 выбрано из группы, состоящей из:

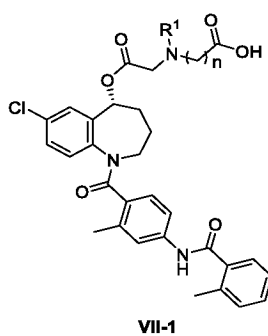


## ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

с исправлениями к ответу на уведомление от 05.10.2023



Другой аспект настоящего изобретения предлагает соединение формулы VII-1 или его фармацевтически приемлемую соль



где

$n$  выбран из группы, состоящей из 0, 1, 2, 3 и 4;

$R^1$  выбран из группы, состоящей из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{3-8}$  циклоалкила и 3-12-членного гетероциклила; указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{3-8}$  циклоалкил и 3-12-членный гетероциклил необязательно замещены А;

А выбран из группы, состоящей из H, -COOH, -NH<sub>2</sub>, -OH, галогена, циано, нитро, оксо,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{3-8}$  циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила, -COR<sup>4</sup>, -NHCOR<sup>4</sup> и -OCOR<sup>4</sup>; указанные -NH<sub>2</sub>,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{3-8}$  циклоалкил и 3-12-членный гетероциклил необязательно замещены R<sup>4</sup>;

R<sup>4</sup> выбран из группы, состоящей из галогена, -COOH, -NH<sub>2</sub>, -OH,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{3-8}$  циклоалкила и 3-12-членного гетероциклила; указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{3-8}$  циклоалкил и 3-12-членный гетероциклил необязательно замещены одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из -COOH, -NH<sub>2</sub>, -OH, галогена, циано, нитро, оксо,  $C_{1-6}$  алкила и  $C_{1-6}$  алкокси.

В альтернативном варианте осуществления в соединении формулы VII-1 или его фармацевтически приемлемой соли, представленном в настоящем изобретении, R<sup>1</sup> выбран из группы, состоящей из  $C_{1-6}$  алкила и  $C_{2-6}$  алкенила; указанные  $C_{1-6}$  алкил и  $C_{2-6}$  алкенил необязательно замещены А;

А выбран из группы, состоящей из H, -COOH, -NH<sub>2</sub>, -OH, галогена, циано, нитро,

## ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

с исправлениями к ответу на уведомление от 05.10.2023

оксо, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>1-6</sub> алкокси, C<sub>3-8</sub> циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила, -COR<sup>4</sup>, -NHCOR<sup>4</sup> и -OCOR<sup>4</sup>; указанные -NH<sub>2</sub>, C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>1-6</sub> алкокси, C<sub>3-8</sub> циклоалкил и 3-12-членный гетероциклил необязательно замещены R<sup>4</sup>;

R<sup>4</sup> выбран из группы, состоящей из галогена, -NH<sub>2</sub>, -OH, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>1-6</sub> алкокси, C<sub>3-8</sub> циклоалкила и 3-12-членного гетероциклила; указанные C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>1-6</sub> алкокси, C<sub>3-8</sub> циклоалкил и 3-12-членный гетероциклил необязательно замещены одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из -COOH, -NH<sub>2</sub>, -OH, галогена, циано, нитро, оксо, C<sub>1-6</sub> алкила и C<sub>1-6</sub> алкокси.

В альтернативном варианте осуществления в соединении формулы VII-1 или его фармацевтически приемлемой соли, представленном в настоящем изобретении, R<sup>1</sup> выбран из группы, состоящей из C<sub>1-6</sub> алкила и C<sub>2-6</sub> алкенила; указанные C<sub>1-6</sub> алкил и C<sub>2-6</sub> алкенил необязательно замещены А;

А выбран из группы, состоящей из H, -COOH, -NH<sub>2</sub>, -OH, галогена, циано, нитро, оксо, C<sub>1-6</sub> алкила и C<sub>1-6</sub> алкокси.

В альтернативном варианте осуществления в соединении формулы VII-1 или его фармацевтически приемлемой соли, представленном в настоящем изобретении, R<sup>1</sup> выбран из C<sub>1-6</sub> алкила; указанный C<sub>1-6</sub> алкил необязательно замещен А; А выбран из группы, состоящей из H, -COOH, -NH<sub>2</sub>, -OH, галогена, циано, нитро, оксо, C<sub>1-6</sub> алкила и C<sub>1-6</sub> алкокси.

В альтернативном варианте осуществления в соединении формулы VII-1 или его фармацевтически приемлемой соли, представленном в настоящем описании, R<sup>1</sup> выбран из C<sub>1-6</sub> алкила; указанный C<sub>1-6</sub> алкил необязательно замещен А; А выбран из группы, состоящей из H, -COOH, -NH<sub>2</sub>, -OH и галогена.

В альтернативном варианте осуществления в соединении формулы VII-1 или его фармацевтически приемлемой соли, представленном в настоящем изобретении, R<sup>1</sup> выбран из C<sub>1-3</sub> алкила; указанный C<sub>1-3</sub> алкил необязательно замещен А; А выбран из группы, состоящей из H, -COOH, -NH<sub>2</sub>, -OH и галогена.

В альтернативном варианте осуществления в соединении формулы VII-1 или его фармацевтически приемлемой соли, представленном в настоящем описании, R<sup>1</sup> выбран из C<sub>1-3</sub> алкила.

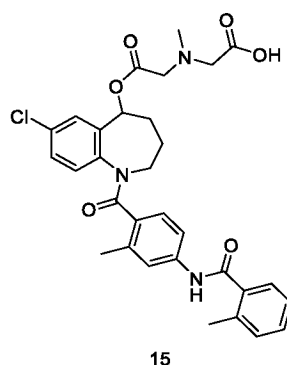
В альтернативном варианте осуществления в соединении формулы VII-1 или его фармацевтически приемлемой соли, представленном в настоящем описании, R<sup>1</sup> выбран из группы, состоящей из метила, этила, n-пропила и изопропила.

В альтернативном варианте осуществления в соединении формулы VII-1 или его

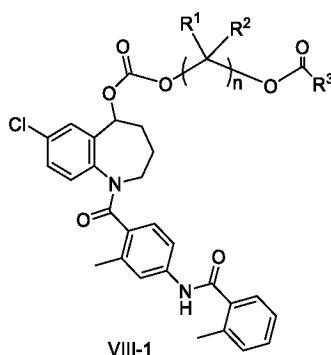
## ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

с исправлениями к ответу на уведомление от 05.10.2023

фармацевтически приемлемой соли, представленном в настоящем описании, соединение формулы VII-1 выбрано из:



Другой аспект настоящего изобретения предлагает соединение формулы VIII-1 или его фармацевтически приемлемую соль,



где,

$n$  выбран из группы, состоящей из 0, 1, 2, 3 и 4;

каждый из  $R^1$  и  $R^2$  независимо выбран из группы, состоящей из H и A;

$R^3$  выбран из группы, состоящей из mPEG,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{3-8}$  циклоалкила и 3-12-членного гетероциклила; указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{3-8}$  циклоалкил и 3-12-членный гетероциклил необязательно замещены A; и когда  $R^3$  выбран из метила,  $R^3$  замещен A;

A выбран из группы, состоящей из -COOH, -NH<sub>2</sub>, -OH, галогена, циано, нитро, оксо,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{3-8}$  циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила, -COR<sup>4</sup>, -NHCOR<sup>4</sup> и -OCOR<sup>4</sup>; указанные -NH<sub>2</sub>,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{3-8}$  циклоалкил и 3-12-членный гетероциклил необязательно замещены R<sup>4</sup>;

R<sup>4</sup> выбран из группы, состоящей из галогена, -COOH, -NH<sub>2</sub>, -OH,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{3-8}$  циклоалкила и 3-12-членного гетероциклила; указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{3-8}$  циклоалкил и 3-12-членный гетероциклил необязательно замещены одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из -COOH, -NH<sub>2</sub>, -OH, галогена, циано, нитро, оксо,  $C_{1-6}$  алкила и  $C_{1-6}$  алкокси.

### ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

с исправлениями к ответу на уведомление от 05.10.2023

В альтернативном варианте осуществления в соединении формулы VIII-1 или его фармацевтически приемлемой соли, представленном в настоящем описании, каждый из  $R^1$  и  $R^2$  независимо выбран из H.

В альтернативном варианте осуществления в соединении формулы VIII-1 или его фармацевтически приемлемой соли, представленном в настоящем описании,

$R^3$  выбран из группы, состоящей из mPEG,  $C_{1-6}$  алкила и  $C_{2-6}$  алкенила; указанные  $C_{1-6}$  алкил и  $C_{2-6}$  алкенил необязательно замещены A;

A выбран из группы, состоящей из -COOH, -NH<sub>2</sub>, -OH, галогена, циано, нитро, оксо,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{3-8}$  циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила, -COR<sup>4</sup>, -NHCOR<sup>4</sup> и -OCOR<sup>4</sup>; указанные -NH<sub>2</sub>,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{3-8}$  циклоалкил и 3-12-членный гетероциклил необязательно замещены R<sup>4</sup>;

R<sup>4</sup> выбран из группы, состоящей из галогена, -COOH, -NH<sub>2</sub>, -OH,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{3-8}$  циклоалкила и 3-12-членного гетероциклила; указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{3-8}$  циклоалкил и 3-12-членный гетероциклил необязательно замещены одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из -COOH, -NH<sub>2</sub>, -OH, галогена, циано, нитро, оксо,  $C_{1-6}$  алкила и  $C_{1-6}$  алкокси.

В альтернативном варианте осуществления в соединении формулы VIII-1 или его фармацевтически приемлемой соли, представленном в настоящем описании,

$R^3$  выбран из группы, состоящей из mPEG и  $C_{1-6}$  алкила; указанный  $C_{1-6}$  алкил необязательно замещен A;

A выбран из группы, состоящей из -COOH, -NH<sub>2</sub>, -OH, галогена, циано, нитро, оксо,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{3-8}$  циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила, -COR<sup>4</sup>, -NHCOR<sup>4</sup> и -OCOR<sup>4</sup>;

указанные -NH<sub>2</sub>,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{3-8}$  циклоалкил и 3-12-членный гетероциклил необязательно замещены R<sup>4</sup>;

R<sup>4</sup> выбран из группы, состоящей из галогена, -COOH, -NH<sub>2</sub>, -OH,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{3-8}$  циклоалкила и 3-12-членного гетероциклила; указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{3-8}$  циклоалкил и 3-12-членный гетероциклил необязательно замещены одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из -COOH, -NH<sub>2</sub>, -OH, галогена, циано, нитро, оксо,  $C_{1-6}$  алкила и  $C_{1-6}$  алкокси.

В альтернативном варианте осуществления в соединении формулы VIII-1 или его фармацевтически приемлемой соли, представленном в настоящем изобретении, A выбран из группы, состоящей из -COOH, -NH<sub>2</sub>, -OH, галогена, циано, нитро,  $C_{1-6}$  алкила и  $C_{1-6}$  алкокси; указанные  $C_{1-6}$  алкил и  $C_{1-6}$  алкокси необязательно замещены R<sup>4</sup>; R<sup>4</sup> выбран из

## ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

с исправлениями к ответу на уведомление от 05.10.2023

группы, состоящей из галогена, -COOH, -NH<sub>2</sub>, -OH, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>1-6</sub> алкокси, C<sub>3-8</sub> циклоалкила и 3-12-членного гетероциклила; указанные C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>1-6</sub> алкокси, C<sub>3-8</sub> циклоалкил и 3-12-членный гетероциклил необязательно замещены одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из -COOH, -NH<sub>2</sub>, -OH, галогена, циано, нитро, оксо, C<sub>1-6</sub> алкила и C<sub>1-6</sub> алкокси.

В альтернативном варианте осуществления в соединении формулы VIII-1 или его фармацевтически приемлемой соли, представленном в настоящем изобретении, А выбран из группы, состоящей из -COOH, -NH<sub>2</sub>, -OH, C<sub>1-6</sub> алкила и C<sub>1-6</sub> алкокси; указанные C<sub>1-6</sub> алкил и C<sub>1-6</sub> алкокси необязательно замещены R<sup>4</sup>; R<sup>4</sup> выбран из группы, состоящей из галогена, -COOH, -NH<sub>2</sub>, -OH, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>1-6</sub> алкокси, C<sub>3-8</sub> циклоалкила и 3-12-членного гетероциклила; указанные C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>1-6</sub> алкокси, C<sub>3-8</sub> циклоалкил и 3-12-членный гетероциклил необязательно замещены одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из -COOH, -NH<sub>2</sub>, -OH, галогена, циано, нитро, оксо, C<sub>1-6</sub> алкила и C<sub>1-6</sub> алкокси.

В альтернативном варианте осуществления в соединении формулы VIII-1 или его фармацевтически приемлемой соли, представленном в настоящем изобретении, R<sup>4</sup> выбран из группы, состоящей из галогена, -COOH, -NH<sub>2</sub>, -OH, C<sub>1-6</sub> алкила и C<sub>1-6</sub> алкокси; указанные C<sub>1-6</sub> алкил и C<sub>1-6</sub> алкокси необязательно замещены одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из -COOH, -NH<sub>2</sub>, -OH, галогена, циано, нитро, оксо, C<sub>1-6</sub> алкила и C<sub>1-6</sub> алкокси.

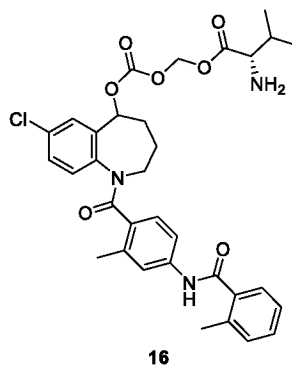
В альтернативном варианте осуществления в соединении формулы VIII-1 или его фармацевтически приемлемой соли, представленном в настоящем описании, R<sup>4</sup> выбран из группы, состоящей из галогена, -COOH, -NH<sub>2</sub>, -OH, C<sub>1-6</sub> алкила и C<sub>1-6</sub> алкокси.

В альтернативном варианте осуществления в соединении формулы VIII-1 или его фармацевтически приемлемой соли, представленном в настоящем описании, R<sup>4</sup> выбран из группы, состоящей из -COOH, -NH<sub>2</sub> и -OH.

В альтернативном варианте осуществления в соединении формулы VIII-1 или его фармацевтически приемлемой соли, представленном в настоящем описании, соединение формулы VIII-1 выбрано из:

## ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

с исправлениями к ответу на уведомление от 05.10.2023



В настоящем изобретении также предложена изотопно-замещенная форма соединения формулы I-1, II-1, III-1, IV-1, V-1, VI-1, VII-1 или VIII-1 или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах осуществления изотопное замещение представляет собой замещение атомом дейтерия.

В настоящем изобретении также предложена фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно из соединений формул I-1, II-1, III-1, IV-1, V-1, VI-1, VII-1 и VIII-1 или его фармацевтически приемлемую соль или их изотопно-замещенные формы, описанные выше, и фармацевтически приемлемый эксципиент.

В некоторых вариантах осуществления единичная доза фармацевтической композиции составляет 0,001-1000 мг.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит 0,01-99,99% соединения формулы I-1, II-1, III-1, IV-1, V-1, VI-1, VII-1 или VIII-1 или его фармацевтически приемлемой соли, или его изотопно-замещенной формы, описанной выше, в расчете на общую массу композиции.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит 0,1-99,9% соединения формулы I-1, II-1, III-1, IV-1, V-1, VI-1, VII-1 или VIII-1 или его фармацевтически приемлемой соли или его изотопно-замещенной формы, описанной выше, в расчете на общую массу композиции.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит 0,5-99,5% соединения формулы I-1, II-1, III-1, IV-1, V-1, VI-1, VII-1 или VIII-1 или его фармацевтически приемлемой соли, или его изотопно-замещенной формы, описанной выше, в расчете на общую массу композиции.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит 1-99% соединения формулы I-1, II-1, III-1, IV-1, V-1, VI-1, VII-1 или VIII-1 или его фармацевтически приемлемой соли или его изотопно-замещенной формы, описанной выше, в расчете на общую массу композиции.

## ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

с исправлениями к ответу на уведомление от 05.10.2023



В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит 2-98% соединения формулы I-1, II-1, III-1, IV-1, V-1, VI-1, VII-1 или VIII-1 или его фармацевтически приемлемой соли, или его изотопно-замещенной формы, описанной выше, в расчете на общую массу композиции.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит 0,01-99,99% фармацевтически приемлемого эксципиента относительно общей массы композиции.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит 0,1-99,9% фармацевтически приемлемого эксципиента относительно общей массы композиции.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит 0,5-99,5% фармацевтически приемлемого эксципиента относительно общей массы композиции.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит 1-99% фармацевтически приемлемого эксципиента относительно общей массы композиции.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит 2-98% фармацевтически приемлемого эксципиента относительно общей массы композиции.

Соединения, предложенные в настоящем изобретении, обладают, например, антагонизмом к вазопрессину, сосудорасширяющей активностью, гипотензивной активностью, активностью в отношении ингибирования высвобождения сахара в печени, активностью в отношении ингибирования роста мезангиальных клеток, акваретической активностью и активностью в отношении ингибирования агрегации тромбоцитов.

Соединения, предложенные в настоящем описании, пригодны в качестве сосудорасширяющих средств, гипотензивных агентов, акваретиков и ингибиторов агрегации тромбоцитов.

Настоящее изобретение также относится к способу предотвращения и/или лечения пациента, имеющего заболевание, связанное с рецепторами вазопрессина, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы I-1, II-1, III-1, IV-1, V-1, VI-1, VII-1 или VIII-1 или его фармацевтически приемлемой соли, или его изотопно-замещенной формы, описанной выше, или фармацевтической композиции, описанной выше.

Настоящее изобретение также относится к способу предотвращения и/или лечения пациента, имеющего гипертонию, отек (например, сердечный отек, отек печени, отек

## ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

с исправлениями к ответу на уведомление от 05.10.2023

почек или отек головного мозга), водянку живота, сердечную недостаточность (например, тяжелую сердечную недостаточность), дисфункцию почек, синдром неадекватной секреции вазопрессина (SIADH), цирроз печени, гипонатриемию, гипокалиемию, диабет, сосудистую недостаточность, поликистоз почек (PKD), инфаркт головного мозга или инфаркт миокарда, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы I-1, II-1, III-1, IV-1, V-1, VI-1, VII-1 или VIII-1 или его фармацевтически приемлемой соли, или его изотопно-замещенной формы, описанной выше, или фармацевтической композиции, описанной выше.

В настоящем изобретении также предложено применение соединения формулы I-1, II-1, III-1, IV-1, V-1, VI-1, VII-1 или VIII-1 или его фармацевтически приемлемой соли, или его изотопно-замещенной формы, описанной выше, или фармацевтической композиции, описанной выше, для получения лекарственного средства для предотвращения и/или лечения заболевания, связанного с рецепторами вазопрессина.

Настоящее изобретение также предлагает применение соединения формулы I-1, II-1, III-1, IV-1, V-1, VI-1, VII-1 или VIII-1 или его фармацевтически приемлемой соли, или его изотопно-замещенной формы, описанной выше, или фармацевтической композиции, описанной выше, для получения лекарственного средства для предотвращения и/или лечения гипертонии, отека (например, отека сердца, отека печени, отека почек или отека мозга), водянки живота, сердечной недостаточности (например, тяжелой сердечной недостаточности), почечной дисфункции, синдрома неадекватной секреции вазопрессина (SIADH), цирроза печени, гипонатриемии, гипокалиемии, диабета, сосудистой недостаточности, поликистозной болезни почек (PKD), церебрального инфаркта или инфаркта миокарда.

Настоящее изобретение также предлагает соединение формулы I-1, II-1, III-1, IV-1, V-1, VI-1, VII-1 или VIII-1 или его фармацевтически приемлемая соль, или его изотопно-замещенная форма, описанная выше, или фармацевтическая композиция, описанная выше, для применения в предотвращении и/или лечении заболевания, связанного с рецепторами вазопрессина.

Настоящее изобретение также предлагает применение соединения формулы I-1, II-1, III-1, IV-1, V-1, VI-1, VII-1 или VIII-1 или его фармацевтически приемлемой соли, или его изотопно-замещенной формы, описанной выше, или фармацевтической композиции, описанной выше, для применения для предотвращения и/или лечения гипертонии, отека (например, отека сердца, отека печени, отека почек или отека мозга), водянки живота, сердечной недостаточности (например, тяжелой сердечной недостаточности), почечной

## ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ





с исправлениями к ответу на уведомление от 05.10.2023

дисфункции, синдрома неадекватной секреции вазопрессина (SIADH), цирроза печени, гипонатриемии, гипокалиемии, диабета, сосудистой недостаточности, поликистозной болезни почек (PKD), церебрального инфаркта или инфаркта миокарда.

В другом аспекте фармацевтически приемлемая соль соединения по настоящему изобретению выбрана из группы, состоящей из неорганической соли и органической соли.




Соединения по настоящему изобретению могут существовать в конкретных геометрических или стереоизомерных формах. Настоящее изобретение рассматривает все такие соединения, включая цис- и транс-изомеры, (-)- и (+)-энантиомеры, (R)- и (S)-энантиомеры, диастереомеры, (D)-изомер, (L)-изомер и рацемические смеси и другие их смеси, такие как энантиомерно или диастереомерно обогащенные смеси. Все эти изомеры и их смеси входят в объем настоящего изобретения. Асимметричные атомы углерода могут присутствовать в заместителях, таких как алкил. Соединения по настоящему изобретению, содержащие асимметричные атомы углерода, могут быть выделены в оптически активной чистой форме или в рацемической форме. Оптически активная чистая форма может быть выделена из рацемической смеси или синтезирована с использованием хиральных исходных материалов или хиральных реагентов.

Оптически активные (R)- и (S)-энантиомеры и (D)- и (L)-изомеры могут быть получены с помощью хирального синтеза, хиральных реагентов или других обычных методов. Если требуется один энантиомер определенного соединения по настоящему изобретению, его можно получить путем асимметричного синтеза или дериватизации с хиральным вспомогательным веществом, где полученную смесь диастереомеров разделяли, а вспомогательную группу выделяли с получением чистого необходимого энантиомера. Альтернативно, когда молекула содержит основную функциональную группу (например, амина) или кислотную функциональную группу (например, карбоксил), соли диастереомеров образуются с соответствующей оптически активной кислотой или основанием с последующим разрешением диастереомеров обычными способами, известными в данной области техники, и чистые энантиомеры получали путем восстановления. Кроме того, разделение энантиомеров и диастереомеров обычно осуществляли с помощью хроматографии с использованием хиральной стационарной фазы, необязательно в комбинации с химической дериватизацией (например, образованием карбамата из аминов).

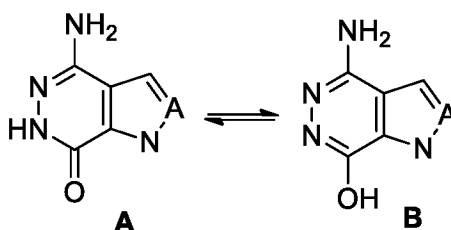
В химической структуре соединения по настоящему изобретению связь «» представляет собой неопределенную конфигурацию, то есть, если хиральные изомеры существуют в химической структуре, связь «» может представлять собой «» или «»

## ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

с исправлениями к ответу на уведомление от 05.10.2023

», или включает обе конфигурации «» и «». Связь «» представляет собой неопределенную конфигурацию, включая конфигурацию cis (E) или trans (Z).

Соединения и промежуточные соединения по настоящему изобретению также могут существовать в различных таутомерных формах, и все такие формы включены в объем настоящего изобретения. Термин «таутомер» или «таутомерная форма» относится к структурным изомерам с различными энергиями, которые могут взаимно конвертироваться через низкоэнергетический барьер. Например, протонные таутомеры (также известные как таутомеры переноса протонов) включают взаимную конверсию посредством миграции протонов, такую как кето-енол и имин-энамин, изомеризацию лактам-лактима. Пример лактам-лактимного равновесия присутствует между A и B, как показано ниже.



Все таутомерные формы находятся в пределах объема настоящего изобретения. Номенклатура соединений не исключает никаких таутомеров.

Настоящее изобретение также включает меченые изотопами соединения, которые идентичны указанным в настоящем документе, но имеют один или более атомов, замещенных атомом, имеющим атомную массу или массовое число, отличающиеся от атомной массы или массового числа, обычно встречающихся в природе. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединение по настоящему изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, серы, фтора, йода и хлора, такие как <sup>2</sup>H, <sup>3</sup>H, <sup>11</sup>C, <sup>13</sup>C, <sup>14</sup>C, <sup>13</sup>N, <sup>15</sup>N, <sup>15</sup>O, <sup>17</sup>O, <sup>18</sup>O, <sup>31</sup>P, <sup>32</sup>P, <sup>35</sup>S, <sup>18</sup>F, <sup>123</sup>I, <sup>125</sup>I и <sup>36</sup>Cl.

Если не указано иное, когда положение конкретно назначено дейтерием (D), положение следует рассматривать как дейтерий с содержанием, которое по меньшей мере в 1000 раз превышает естественное содержание дейтерия (которое составляет 0,015%) (то есть по меньшей мере 10% включения дейтерия). Соединения примеров содержат дейтерий, имеющий содержание, которое превышает естественное содержание по меньшей мере в 1000 раз, превышает естественное содержание по меньшей мере в 2000 раз, превышает естественное содержание по меньшей мере в 3000 раз, превышает естественное содержание по меньшей мере в 4000 раз, превышает естественное содержание по меньшей мере в 5000 раз, превышает естественное содержание по меньшей мере в 6000 или более раз. Настоящее изобретение дополнительно содержит различные

#### ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

дейтерированные формы соединений. Каждый доступный атом водорода, соединенный с атомом углерода, может быть независимо замещен атомом дейтерия. Специалисты в данной области техники могут синтезировать дейтерированные формы соединения формулы (I) согласно соответствующей литературе. Коммерчески доступные дейтерированные исходные материалы могут быть использованы для получения дейтерированных форм соединения формулы (I), или они могут быть синтезированы с использованием обычных методов с дейтерированными реагентами, включая, но не ограничиваясь, дейтерированный боран, тридейтерированный боран в тетрагидрофуране, дейтерированный алюмогидрид лития, дейтерированный йодэтан, дейтерированный йодметан и т. п.

Термины и определения:

"Алкил" относится к насыщенной алифатической углеводородной группе, включая линейные и разветвленные группы от 1 до 20 атомов углерода, предпочтительно алкил, имеющий от 1 до 12 атомов углерода, и более предпочтительно алкил, имеющий от 1 до 6 атомов углерода. Неограничивающие примеры включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, трет-бутил, втор-бутил, н-пентил, 1,1-диметилпропил, 1,2-диметилпропил, 2,2-диметилпропил, 1-этилпропил, 2-метилбутил, 3-метилбутил и их различные разветвленные изомеры и т. п. Алкил может быть замещенным или незамещенным, и когда он замещен, заместитель может быть замещен в любой доступной точке присоединения, и заместитель предпочтительно представляет собой одну или более групп, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, оксо-, нитро-, циано-,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  алкокси-,  $C_{3-8}$  циклоалкила и 3-12-членного гетероцикла.

Термин "алкенил" относится к алкильной группе, содержащей по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь в молекуле, где алкил является таким, как определено выше, и имеет алкенил от 2 до 12 (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 и 12) атомов углерода (т.е.  $C_{2-12}$  алкенил). Примеры алкенила включают, но не ограничиваются ими, этенил, аллил, 1-пропенил, 1-бутенил, 2-бутенил, 3-бутенил, 2-метилбут-2-енил, 3-метилбут-1-енил, 1-пентенил, 3-пентенил и 4-гексенил. Алкенил может быть замещенным или незамещенным, и когда он замещен, заместитель может быть замещен в любой доступной точке присоединения, и заместитель предпочтительно представляет собой одну или более групп, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, оксо-, нитро-, циано-,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  алкокси-,  $C_{3-8}$  циклоалкила и 3-12-членного гетероцикла.

Термин "алкинил" относится к алкильной группе, содержащей по меньшей мере

## ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

с исправлениями к ответу на уведомление от 05.10.2023

одну углерод-углеродную тройную связь в молекуле, где алкил является таким, как определено выше, и имеет от 2 до 12 (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 и 12) атомов углерода (т.е. C<sub>2-12</sub> алкинил), например, этинил, пропинил (например, 1-пропинил, 2-пропинил), 3-бутинил, пентинил, гексинил и 1-метилпент-2-инил. Алкил может быть замещенным или незамещенным, и когда он замещен, заместитель может быть замещен в любой доступной точке присоединения, и заместитель предпочтительно представляет собой одну или более групп, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, гидроксильной, оксо-, нитро-, циано-, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>1-6</sub> алкокси-, C<sub>3-8</sub> циклоалкила и 3-12-членного гетероцикла.

Термин "циклоалкил" относится к насыщенному или частично ненасыщенному моноциклическому или полициклическому углеводородному заместителю. Циклоалкил содержит от 3 до 20 атомов углерода, предпочтительно от 3 до 12 атомов углерода, более предпочтительно от 3 до 8 атомов углерода и наиболее предпочтительно от 3 до 6 атомов углерода. Неограничивающие примеры моноциклического циклоалкила включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклопентенил, циклогексил, циклогексенил, циклогексадиенил, циклогептил, циклогептатриенил, циклооктил и т. п. Полициклический циклоалкил включает спироциклоалкил, конденсированный циклоалкил и мостиковый циклоалкил.

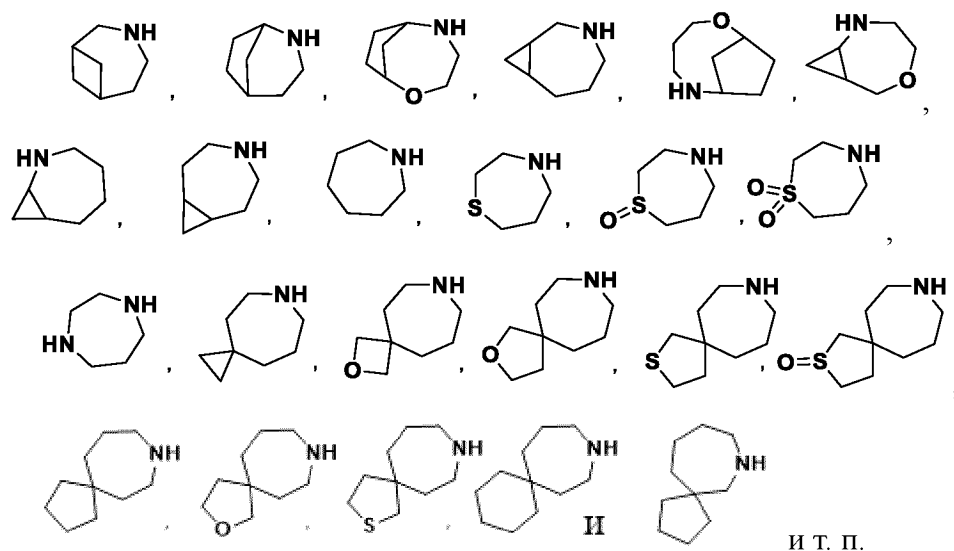
Циклоалкильное кольцо может быть конденсировано с арильным, гетероарильным или гетероциклоалкильным кольцом, где кольцо, присоединенное к исходной структуре, представляет собой циклоалкил; неограничивающие примеры включают инданил, тетрагидронафтил, бензоциклогептил и т. п. Циклоалкил может быть необязательно замещенным или незамещенным, и когда он замещен, заместитель предпочтительно представляет собой одну или более групп, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, гидроксильной, оксо-, нитро-, циано-, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>1-6</sub> алкокси-, C<sub>3-8</sub> циклоалкила и 3-12-членного гетероцикла.

Термин "гетероциклический" относится к насыщенному или частично ненасыщенному моноциклическому или полициклическому углеводородному заместителю, содержащему от 3 до 20 кольцевых атомов, где один или более кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, выбранные из группы, состоящей из азота, кислорода и S(O)<sub>m</sub> (где m представляет собой целое число от 0 до 2), за исключением циклической части -O-O-, -O-S- или -S-S-, и остальные кольцевые атомы представляют собой атомы углерода. Гетероциклический предпочтительно содержит от 3 до 12 атомов кольца, из которых от 1 до 4 представляют собой гетероатомы; и более предпочтительно содержит от 3 до 8 атомов

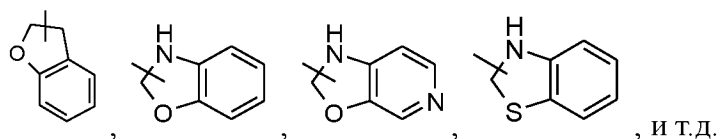
## ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

с исправлениями к ответу на уведомление от 05.10.2023

кольца. Неограничивающие примеры моноциклического гетероцикла включают пирролидинил, имидазолидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидротиенил, дигидроимидазолил, дигидрофуранил, дигидропиразолил, дигидропирролил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, тиоморфолинил, гомопиперазинил и т.д. Полициклический гетероцикл включает спирогетероцикл, конденсированный гетероцикл и мостиковый гетероцикл. Неограничивающие примеры "гетероцикла" включают:



Гетероцикл кольцо может быть конденсирован с арилом, гетероарилом или циклоалкилом, где кольцо, присоединенное к исходной структуре, представляет собой гетероцикл; его неограничивающие примеры включают:

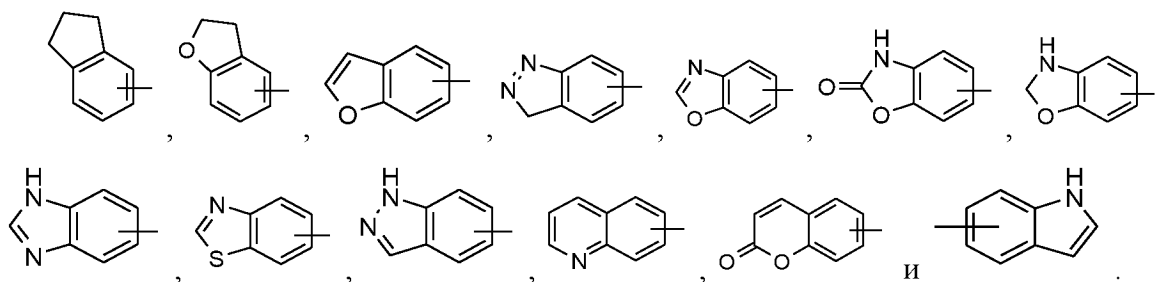


Гетероцикл может быть необязательно замещенным или незамещенным, и когда он замещен, заместитель предпочтительно представляет собой одну или более групп, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, гидроксильной, оксо-, нитро-, циано-, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>1-6</sub> алкокси, C<sub>3-8</sub> циклоалкила и 3-12-членного гетероцикла.

Термин "арил" относится к 6-14-членной, предпочтительно 6-12-членной углеродной моноциклической или конденсированной полициклической (т.е., кольца, имеющие общую пару соседних атомов углерода) группе, имеющей сопряженную  $\pi$ -электронную систему, такой как фенил и нафтил. Арильное кольцо может быть конденсировано с гетероарилом, гетероциклом или циклоалкилом, присоединенном к исходной структуре, представляет собой арил; его неограничивающие примеры включают:

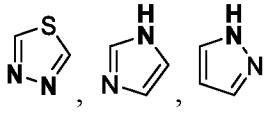
## ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

с исправлениями к ответу на уведомление от 05.10.2023

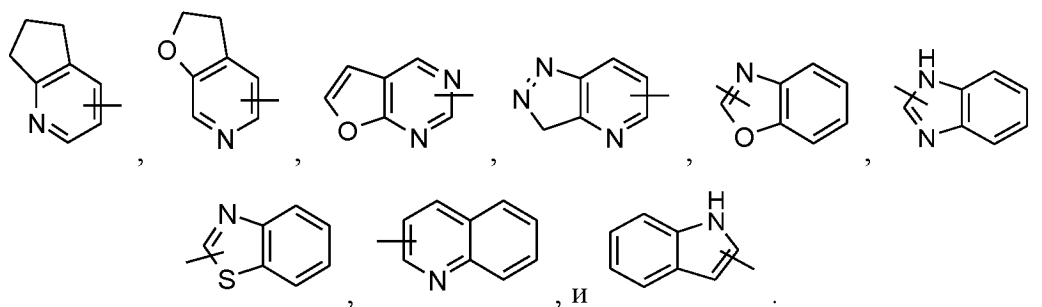


Арил может быть замещенным или незамещенным, и когда он замещен, заместитель предпочтительно представляет собой одну или более групп, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, оксогруппы, нитрогруппы, цианогруппы,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{3-8}$  циклоалкила и 3-12-членного гетероцикла.

Термин "гетероарил" относится к гетероароматической системе, содержащей от 1 до 4 гетероатомов и от 5 до 14 кольцевых атомов, где гетероатомы выбраны из группы, состоящей из кислорода, серы и азота. Гетероарил предпочтительно является 6-12-членным, более предпочтительно 5- или 6-членным. Неограничивающие примеры гетероарила включают: имидазолил, фурил, тиенил, тиазолил, пиразолил, оксазолил,

пирролил, тетразолил, пиридил, пиримидинил, триадиазол, пиразин,  и т.п.

Гетероарил может быть конденсирован с арилом, гетероциклом или циклоалкилом, где кольцо, присоединенное к исходной структуре, представляет собой гетероарил; его неограничивающие примеры включают:



Гетероарил может быть необязательно замещенным или незамещенным, и когда он замещен, заместитель предпочтительно представляет собой одну или более групп, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, оксогруппы, нитрогруппы, цианогруппы,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{3-8}$  циклоалкила и 3-12-членного гетероцикла.

Термин "алкокси" относится к группе  $-O-(\text{алкил})$ , где алкил является таким, как определено выше. Неограничивающие примеры алкокси включают: метокси, этокси, пропокси, бутокси, циклопропилокси, циклобутокси, циклопентилокси и циклогексилокси.

## ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

с исправлениями к ответу на уведомление от 05.10.2023



Алкокси может быть необязательно замещенным или незамещенным, и когда он замещен, заместитель предпочтительно представляет собой одну или более групп, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, гидроксид, оксо, нитро, циано, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>1-6</sub> алкокси, C<sub>3-8</sub> циклоалкила и 3-12-членного гетероцикла.

«Гидроксизащитная группа» по настоящему изобретению представляет собой группу, известную в данной области техники для гидроксизащиты; см. литературу ("Protective Groups in Organic Synthesis", 5<sup>th</sup> Ed. T. W. Greene & P. G. M. Wuts) для гидроксизащитных групп. В качестве примера, включая, но не ограничиваясь этим, в качестве примера, предпочтительно, гидроксизащитная группа может представлять собой (C<sub>1-10</sub> алкил или арил)<sub>3</sub>силил, например, триэтилсилил, триизопропилсилил, трет-бутилдиметилсилил, трет-бутилдифенилсилил или т. п.; C<sub>1-10</sub> алкил или замещенный алкил, например, метил, трет-бутил, аллил, бензил, метоксиметил, этоксиэтил, 2-тетрагидропиранил (THP) или т. п.; (C<sub>1-10</sub> алкил или арил)ацил, например, формил, ацетил, бензоил или т. п.; (C<sub>1-6</sub> алкил или C<sub>6-10</sub> арил)сульфонил; или (C<sub>1-6</sub> алкокси или C<sub>6-10</sub> арилокси)карбонил; или ацетил (Ac), простой 2-метоксиэтоксиметилэфир (MEM), простой метоксиметилэфир (MOM), простой p-метоксибензилэфир (PMB) или простой метилтиометилэфир (MTM).

Термин «гидроксид» относится к группе -OH.

Термин «галоген» относится к фтору, хлору, бром или йоду.

Термин "амино" относится к -NH<sub>2</sub>.

Термин "циано" относится к -CN.

Термин "нитро" относится к -NO<sub>2</sub>.

Термин «оксо» относится к заместителю =O.

"Необязательный" или "необязательно" означает, что событие или обстоятельство, описанное далее, может, но не безусловно, иметь место, и что такое описание включает случаи, когда событие или обстоятельство происходит или не происходит. Например, "гетероцикл, необязательно замещенный алкилом" означает, что алкил может присутствовать, но не обязательно, и что описание включает случаи, когда гетероцикл замещен или не замещен алкилом.

Термин "замещен" означает, что один или более, предпочтительно вплоть до 5, более предпочтительно от 1 до 3 атомов водорода в группе независимо замещены соответствующим количеством заместителей. Само собой разумеется, что заместитель

## ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

с исправлениями к ответу на уведомление от 05.10.2023

находится только в своем возможном химическом положении, и специалисты в данной области техники смогут определить (экспериментально или теоретически) возможное или невозможное замещение без особых усилий.

Термин "фармацевтическая композиция" относится к смеси, содержащей одно или более соединений, описанных в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемую соль, или пролекарство и другие химические компоненты, и другие компоненты например, фармацевтически приемлемые носители и эксципиенты. Фармацевтическая композиция предназначена для облегчения введения в организм, что облегчает абсорбцию активного ингредиента, тем самым осуществляя биологическую активность.

### КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

На фиг. 1 показаны кривые содержания натрия при введении соединения по настоящему изобретению в крови у биглей.

На фиг. 2 показаны фармакокинетические (PK) кривые в плазме бигля после перорального введения капсул соединения 5 и таблеток толваптана.

На фиг. 3 показан объем мочи биглей в течение 0-6 ч после перорального введения капсул соединения 5 и таблеток толваптана.

### ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение дополнительно описано ниже со ссылкой на примеры, которые, однако, не предназначены для ограничения объема настоящего изобретения.

Экспериментальные процедуры без условий, указанные в примерах настоящего изобретения, как правило, проводили в соответствии со стандартными условиями или в соответствии с условиями, рекомендованными производителем исходных материалов или коммерческих продуктов. Реагенты без указания происхождения являются коммерчески доступными обычными реагентами.

Структуры соединений определяли с помощью спектроскопии ядерного магнитного резонанса (NMR) и/или масс-спектрометрии (MS).

Сдвиги NMR ( $\delta$ ) приведены в  $10^{-6}$  (млн<sup>-1</sup>). Анализ NMR проводили с использованием прибора ядерного магнитного резонанса Bruker AVANCE-400, с дейтерированным диметилсульфоксидом (DMSO-d<sub>6</sub>), дейтерированным хлороформом (CDCl<sub>3</sub>) и дейтерированным метанолом (CD<sub>3</sub>OD) в качестве растворителей и тетраметилсиланом (TMS) в качестве внутреннего стандарта.

### ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

с исправлениями к ответу на уведомление от 05.10.2023

Анализ MS проводили на системе жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией Agilent 1200/1290 DAD-6110/6120 Quadrupole MS (производитель: Agilent; модель MS: 6110/6120 Quadrupole MS), Waters ACQuity UPLC-QD/SQD (производитель: Waters, модель MS: Waters ACQuity Qda Detector/Waters SQ Detector) и THERMO Ultimate 3000-Q Exactive (производитель: THERMO, модель MS: THERMO Q Exactive).

Анализ методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC) проводили с использованием следующих приборов для HPLC: Agilent HPLC 1200DAD, Agilent HPLC 1200VWD и Waters HPLC e2695-2489.

Хиральный HPLC-анализ (HPLC - высокоэффективная жидкостная хроматография) проводили с использованием высокоэффективного жидкостного хроматографа Agilent 1260 DAD.

Препаративную высокоэффективную жидкостную хроматографию проводили с использованием препаративных хроматографов Waters 2545-2767, Waters 2767-SQ Detecor2, Shimadzu LC-20AP и Gilson GX-281.

Препаративную хиральную хроматографию проводили с использованием хроматографа Shimadzu LC-20AP для препаративной хроматографии.

Используемый препаративный флэш-хроматограф CombiFlash представлял собой CombiFlash Rf200 (TELEDYNE ISCO).

Пластины силикагеля Yantai Huanghai HSGF254 или Qingdao GF254 с толщиной слоя 0,15-0,2 мм использовали для анализа тонкослойной хроматографии (TLC) и толщиной слоя 0,4-0,5 мм для разделения и очистки TLC.

В колоночной хроматографии на силикагеле в качестве носителя обычно использовали силикагель с размером 200-300 меш (Huanghai, Yantai).

Известные исходные материалы, описанные в настоящем документе, могут быть синтезированы с использованием или в соответствии со способами, известными в данной области техники, или могут быть приобретены у ABCR GmbH & Co. KG, Acros Organics, Aldrich Chemical Company, Accela ChemBio Inc., Chembee Chemicals и других компаний.

В примерах все реакции можно проводить в атмосфере аргона или в атмосфере азота, если не указано иное.

Атмосфера аргона или атмосфера азота означает, что реакционная колба соединена с баллоном, содержащим около 1 л аргона или азота.

Атмосфера водорода означает, что реакционная колба соединена с баллоном, содержащим около 1 л водорода.

Реакции гидрирования под давлением проводили с использованием

## ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

с исправлениями к ответу на уведомление от 05.10.2023

гидрогенизатора Parr 3916EKX и гидрогенизатора Qinglan QL-500 или гидрогенизатора HC2-SS.

Реакции гидрирования обычно включают 3 цикла вакуумирования и продувки водородом.

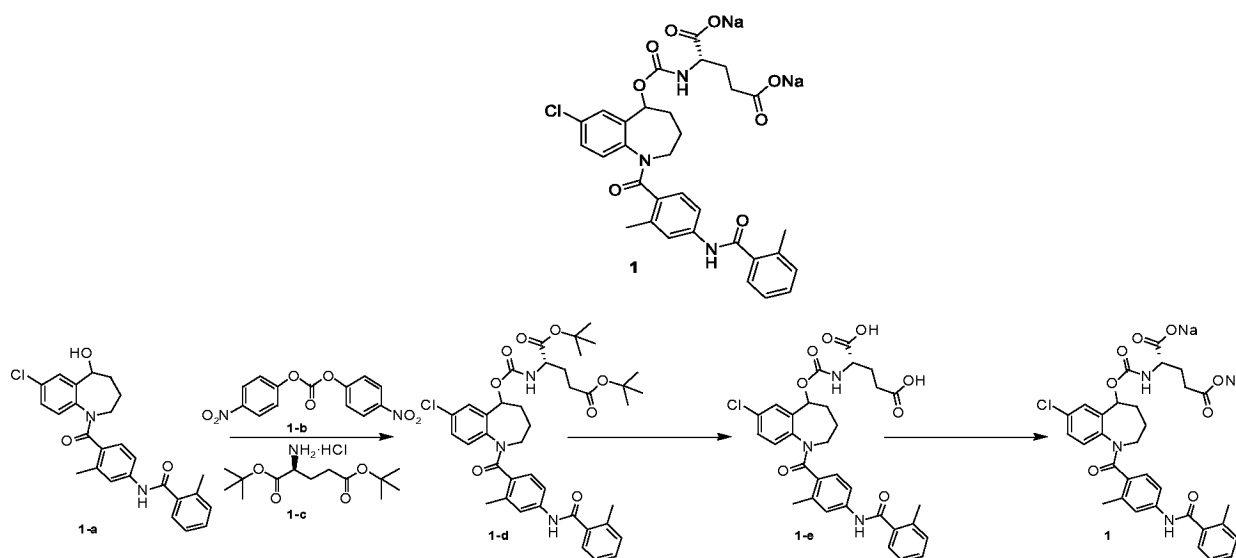
Микроволновые реакции проводили на микроволновом реакторе CEM Discover-S 908860.

В примерах раствор относится к водному раствору, если не указано иное.

В примерах температура реакции относится к комнатной температуре, предпочтительно от 20 до 30 °С, если не указано иное.

### Пример 1

Получение динатрия (7-хлор-1-(2-метил-4-(2-метилбензамидо)бензоил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b]азепин-5-оксикарбонил)-L-глутамата (Соединение 1)



#### Стадия 1: Получение соединения 1-d

Коммерчески доступный толваптан 1-a (300 мг, 0,67 ммоль), соединение 1-b (204 мг, 0,67 ммоль) и диизопропилэтиламин (432 мг, 3,35 ммоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (10 мл) в атмосфере азота и перемешивали раствор при комнатной температуре в течение 3 часов. Добавляли соединение 1-c (297 мг, 1,005 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. После концентрирования остаток отделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии с получением соединения 1-d (494 мг, выход: 93,92%).

$^1\text{H NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  10,45-10,15 (m, 1H), 7,86-7,65 (m, 1H), 7,60-7,51 (m, 1H), 7,46-7,33 (m, 3H), 7,33-7,24 (m, 3H), 7,18-7,08 (m, 1H), 7,01-6,58 (m, 2H), 5,96-5,60 (m, 1H), 5,00-4,52 (m, 1H), 4,08-3,92 (m, 1H), 2,84-2,72 (m, 1H), 2,43-2,31 (m, 6H), 2,30-2,21 (m,

### ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

с исправлениями к ответу на уведомление от 05.10.2023

3H), 2,21-2,11 (m, 1H), 2,07-1,92 (m, 1H), 1,89-1,67 (m, 2H), 1,59-1,47 (m, 1H), 1,41 (s, 9H), 1,40 (s, 9H).

Стадия 2: получение соединения 1-е

Соединение 1-d (394 мг, 0,88 ммоль) растворяли в дихлорметане (5 мл) и добавляли трифторуксусную кислоту (1 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Добавляли насыщенный раствор карбоната натрия для доведения pH до 9-10. Смесь промывали дихлорметаном. Водную фазу доводили до pH 1-2 раствором соляной кислоты 1 моль/л и экстрагировали этилацетатом. После концентрирования остаток очищали с помощью препаративной HPLC с получением соединения 1-е (163 мг, выход: 48,82%).

$^1\text{H NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  12,65 (br, 2H), 10,44-10,10 (m, 1H), 7,99-7,72 (m, 1H), 7,67-7,53 (m, 1H), 7,48-7,35 (m, 3H), 7,33-7,19 (m, 3H), 7,17-7,03 (m, 1H), 7,00-6,60 (m, 2H), 5,87-5,60 (m, 1H), 4,97-4,53 (m, 1H), 4,13-3,98 (m, 1H), 2,85-2,65 (m, 1H), 2,43-2,26 (m, 8H), 2,23-2,10 (m, 1H), 2,10-1,91 (m, 2H), 1,90-1,45 (m, 3H).

Стадия 3: получение соединения 1

Гидроксид натрия (12,9 мг, 0,32 ммоль) растворяли в воде (15 мл). Раствор охлаждали до 0 °C и по каплям при перемешивании добавляли раствор соединения 1-е (100 мг, 0,16 ммоль) в ацетонитриле (5 мл). После добавления смесь перемешивали в течение еще 5 мин. Смесь лиофилизировали *in vacuo* для удаления растворителя с получением соединения 1 (101 мг, выход: 94,39%).

$^1\text{H NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  10,45-10,12 (m, 1H), 7,85-7,60 (m, 1H), 7,59-7,15 (m, 7H), 7,15-7,02 (m, 1H), 7,01-6,57 (m, 2H), 5,96-5,57 (m, 1H), 5,00-4,55 (m, 1H), 3,90-3,75 (m, 1H), 2,83-2,70 (m, 1H), 2,43-2,31 (m, 6H), 2,27-2,03 (m, 3H), 2,03-1,83 (m, 2H), 1,83-1,47 (m, 3H).

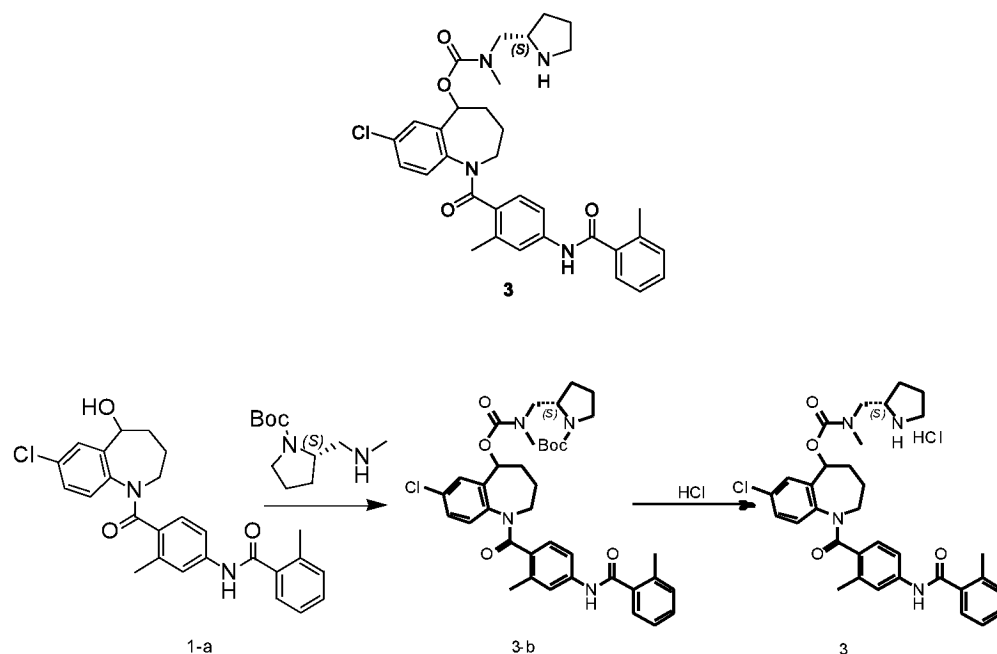
MS:  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 622,2.

## Пример 2

Получение 7-хлор-1-(2-метил-4-(2-метилбензамидо)бензоил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-5-ил метил((S)-пирролидин-2-ил)метил)карбамата (Соединение 3) гидрохлорида

## ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

с исправлениями к ответу на уведомление от 05.10.2023



#### Стадия 1: получение соединения 3-b

Коммерчески доступный толваптан 1-а (225 мг, 0,500 ммоль), ди(п-нитрофенил)карбонат (175 мг, 0,580 ммоль) и диизопропилэтиламин (323 мг, 2,50 ммоль) взвешивали в реакционной колбе и добавляли сухой N,N-диметилформамид (10 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч в атмосфере азота. Затем добавляли трет-бутил-(S)-2-((метиламино)метил)пирролидин-1-карбоксилат (161 мг, 0,75 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли этилацетат и воду для разбавления реакционной смеси. Водную фазу экстрагировали этилацетатом. Органические фазы объединяли, промывали водой, а затем насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой колоночной хроматографии с получением соединения 3-b (280 мг, выход: 81%).

$^1\text{H}$  NMR (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10,23 (s, 1H), 7,81-6,55 (m, 10H), 6,02-5,66 (m, 1H), 4,92-4,52 (m, 1H), 4,23-3,80 (m, 1H), 3,63-3,21 (m, 1H), 3,28-2,71 (m, 7H), 2,36 (s, 6H), 2,25-1,62 (m, 8H), 1,40 (s, 9H).

#### Стадия 2: получение соединения 3

Взвешивали соединение 3-b (100 мг, 0,145 ммоль). Систему трижды продували азотом и добавляли раствор хлористого водорода в этилацетате (5,0 мл, 2,0 М) на ледяной водяной бане. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и растирали с этилацетатом (4,0 мл) при комнатной температуре в течение 1 часа. Тритурат фильтровали,

### ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

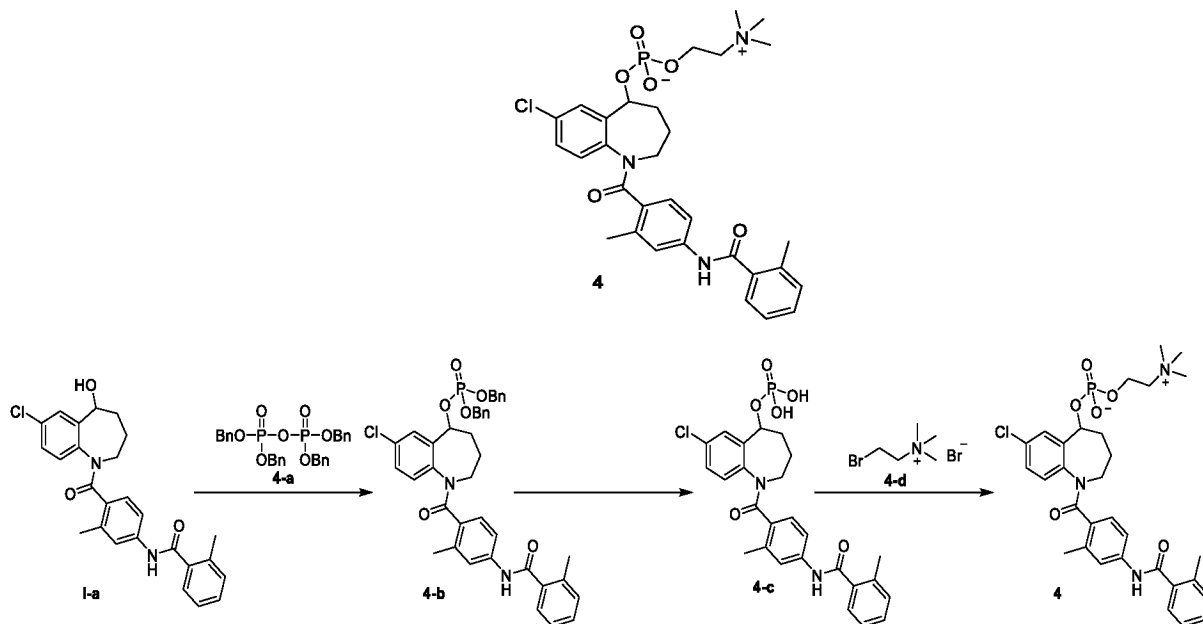
с исправлениями к ответу на уведомление от 05.10.2023

а осадок на фильтре промывали этилацетатом (1 мл) и сушили при пониженном давлении с получением гидрохлорида соединения 3 (75 мг, выход: 82%).

$^1\text{H}$  NMR (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,82-6,38 (m, 10H), 5,97-5,68 (m, 1H), 4,95-4,48 (m, 1H), 4,08-3,74 (m, 2H), 3,36-2,71 (m, 7H), 2,33 (s, 6H), 2,22-1,46 (m, 8H).

### Пример 3

Получение 7-хлор-1-(2-метил-4-(2-метилбензамидо)бензоил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*]азепин-5-(2-(триметиламмоний)этил)фосфата (Соединение 4)



#### Стадия 1: Получение соединения 4-b

Коммерчески доступный толваптан 1-a (224 мг, 0,5 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (5 мл) в атмосфере азота и охлаждали раствор до  $-60$  °C. По каплям медленно добавляли бис(триметилсилил)амид лития (1,5 мл, 1,5 ммоль, 1 М в THF (тетрагидрофуран)). После добавления смесь перемешивали при  $-60$  °C в течение 0,5 ч. Затем по каплям добавляли раствор соединения 4-a (538 мг, 1,0 ммоль) в THF (2 мл). После добавления смесь нагревали до комнатной температуры и оставляли реагировать в течение ночи. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу концентрировали при пониженном давлении. Остаток отделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии с получением соединения 4-b (323 мг, выход: 91,11%).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10,44-10,14 (m, 1H), 7,81-7,45 (m, 3H), 7,45-7,21 (m, 15H), 7,20-7,00 (m, 1H), 6,87-6,62 (m, 1H), 5,72-5,45 (m, 1H), 5,17-4,96 (m, 3H), 4,94-4,46 (m, 1H), 3,52-3,37 (m, 1H), 2,85-2,69 (m, 1H), 2,45-2,25 (m, 6H), 2,25-2,08 (m, 1H), 1,95-1,45 (m, 3H).

### ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

с исправлениями к ответу на уведомление от 05.10.2023

## Стадия 2: получение соединения 4-с

Соединение 4-b (323 мг, 0,46 ммоль) растворяли в дихлорметане (3 мл) и трифторуксусной кислоте (6 мл). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. После концентрирования остаток разбавляли этилацетатом и доводили pH до 9-10 с помощью 1 моль/л раствора гидроксида натрия. Органическую фазу дважды экстрагировали водой. Водные фазы объединяли, доводили до pH 1-2 с помощью раствора 1 моль/л HCl и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 4-с (190 мг, выход: 78,84%).

$^1\text{H NMR}$  (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10,44-10,18 (m, 1H), 7,80-7,52 (m, 1H), 7,49-7,35 (m, 3H), 7,34-7,24 (m, 3H), 7,22-7,12 (m, 1H), 6,90-6,61 (m, 2H), 5,54-5,25 (m, 2H), 4,94-4,55 (m, 1H), 2,84-2,64 (m, 1H), 2,43-2,19 (m, 8H), 2,04-1,48 (m, 3H).

## Стадия 3: Получение соединения 4

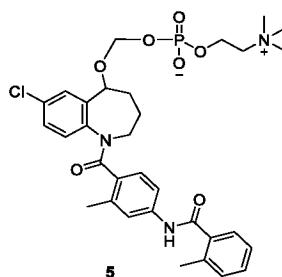
Соединение 4-с (300 мг, 0,57 ммоль), соединение 4-d (700 мг, 2,84 ммоль) и карбонат калия (391 мг, 2,84 ммоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (20 мл) и нагревали реакционную смесь при 90 °C в течение 24 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC с получением соединения 4 (154 мг, выход: 44,25%).

$^1\text{H NMR}$  (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10,44-10,16 (m, 1H), 7,80-7,49 (m, 2H), 7,49-7,22 (m, 5H), 7,21-7,04 (m, 1H), 6,99-6,89 (m, 1H), 6,85-6,59 (m, 1H), 5,45-5,07 (m, 1H), 4,92-4,50 (m, 1H), 4,17-3,87 (m, 2H), 3,63-3,47 (m, 2H), 3,25-2,87 (m, 9H), 2,79-2,65 (m, 1H), 2,43-2,30 (m, 6H), 2,29-2,17 (m, 1H), 2,05-1,85 (m, 1H), 1,77-1,65 (m, 1H), 1,62-1,44 (m, 1H).

MS:  $m/z$   $[M+H]^+$ : 614,2.

## Пример 4

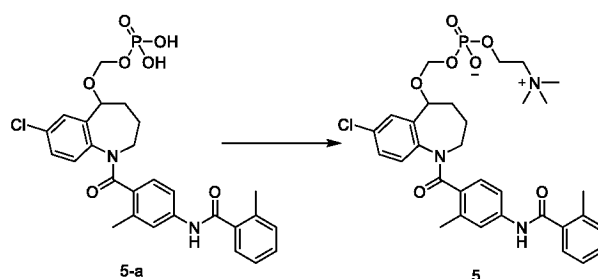
Получение ((7-хлор-1-(2-метил-4-(2-метилбензамидо)бензоил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-5-ил)окси)метил (2-(триметиламмоний)этил)фосфата (Соединение 5)



## ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

с исправлениями к ответу на уведомление от 05.10.2023



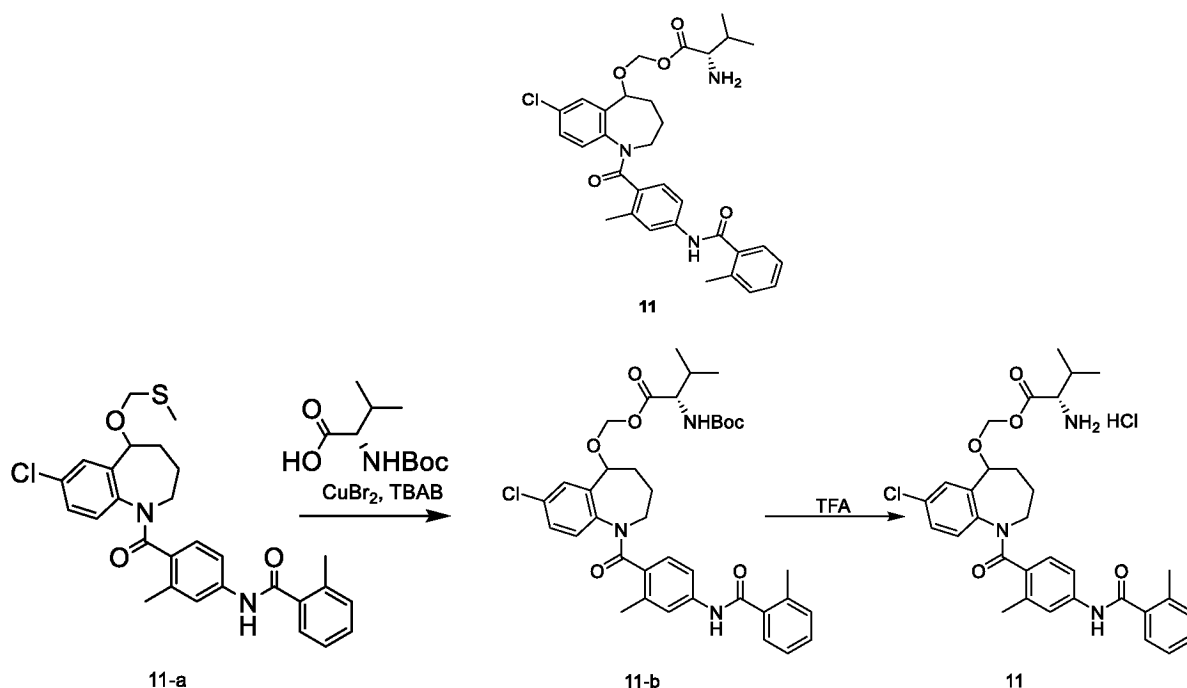


Соединение 5-а (полученное в соответствии со способом, описанным в WO2009/1968) (368 мг, 0,660 ммоль) взвешивали в реакционной колбе и последовательно добавляли N,N-диметилформаид (10 мл), карбонат калия (910 мг, 6,60 ммоль) и (2-бромэтил)триметиламмония бромид (1,63 г, 6,60 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 65 °С в течение 16 часов. Реакционную смесь фильтровали. Фильтрат очищали с помощью препаративной HPLC с получением соединения 5 (75 мг, выход: 17,68%).

$^1\text{H}$  NMR (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10,41-10,24 (m, 1H), 7,54-6,74(m, 10H), 5,22-4,94 (m, 2H), 4,86-4,58(m, 1H), 4,06-3,99 (m, 2H), 3,51-3,44 (m, 2H), 3,13-3,08 (m, 9H), 2,78-2,67 (m, 1H), 2,40-2,34 (m, 6H), 2,23-1,47 (m, 5H).

#### Пример 5

Получение ((7-хлор-1-(2-метил-4-(2-метилбензамидо)бензоил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-5-ил)окси)метил-L-валината (Соединение 11) гидрохлорида



#### Стадия 1: Получение соединения 11-b

Взвешивали соединение 11-а (200 мг, 0,393 ммоль) (полученное согласно способу, описанному в US2011/71084), N-Вос-L-валин (85 мг, 0,393 ммоль), бромид меди (263 мг,

#### ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

с исправлениями к ответу на уведомление от 05.10.2023

1,18 ммоль), ТВАВ (380 мг, 1,18 ммоль) и молекулярное сито (560 мг). Систему трижды продували азотом и добавляли DMF (диметилформамид) (7,5 мл) на водяной бане со льдом. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Ледяную водяную баню удаляли и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через целит при пониженном давлении и осадок на фильтре промывали этилацетатом (100 мл). Фильтрат промывали водой (25 мл×3), а затем насыщенным соевым раствором (25 мл). Органическую фазу сушили, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта (650 мг). Неочищенный продукт отделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединения 11-b (270 мг, выход: 100%).

$^1\text{H NMR}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,07-6,45 (m, 10H), 5,68-5,31 (m, 2H), 5,20-4,65 (m, 3H), 4,32-4,12 (m, 1H), 2,60-2,35 (m, 6H), 2,28-2,11 (m, 1H), 1,86-1,60 (m, 4H), 1,52-1,19 (m, 9H), 1,05-0,77 (m, 6H).

Стадия 2: получение соединения 11

Взвешивали соединение 11-b (270 мг, 0,398 ммоль) и добавляли дихлорметан (24 мл). Смесь перемешивали для полного растворения соединения. Раствор охлаждали до 5 °C на водяной бане со льдом в атмосфере азота и добавляли TFA (3,0 мл). После добавления смесь перемешивали при указанной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC с получением соединения 11 (77 мг, выход: 29%).

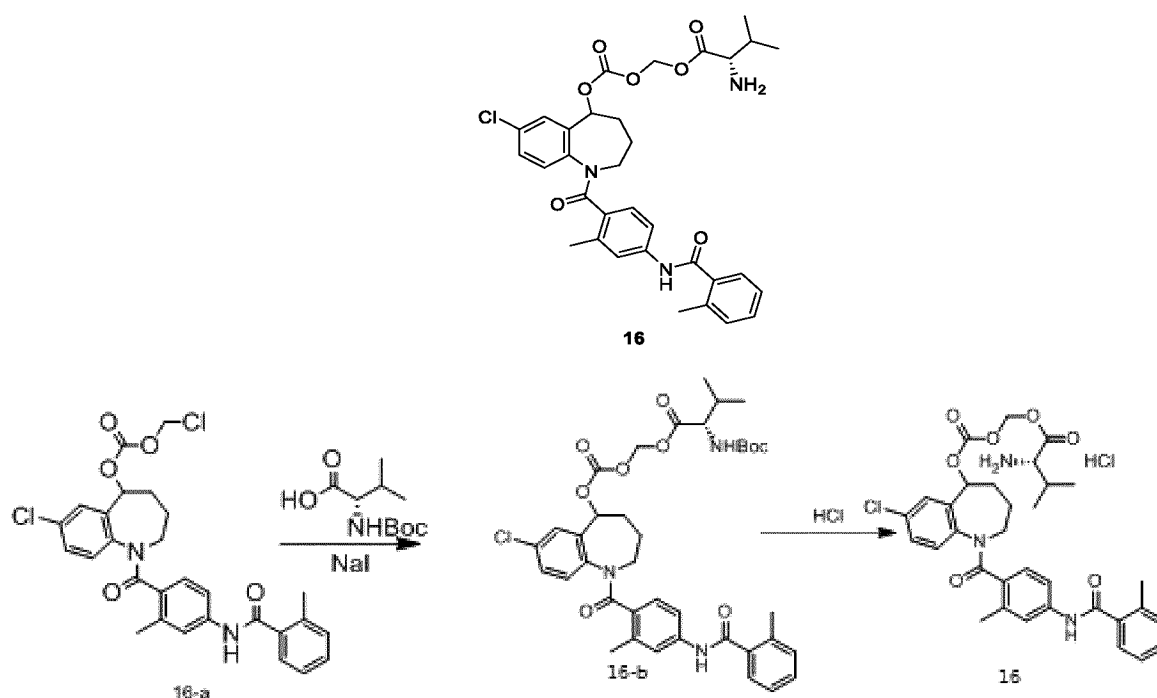
$^1\text{H NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  10,44-10,17 (m, 1H), 8,38 (s, 3H), 7,82-7,19 (m, 8H), 7,19-6,91 (m, 1H), 6,87-6,61 (m, 1H), 5,83-5,43 (m, 2H), 5,38-5,06 (m, 1H), 5,01-4,80 (m, 1H), 4,58 (s, 1H), 4,02 (s, 1H), 2,44-2,28 (m, 6H), 2,26-2,07 (m, 2H), 2,07-1,87 (m, 1H), 1,85-1,66 (m, 1H), 1,65-1,43 (m, 1H), 1,10-0,70 (m, 6H).

Пример 6

Получение (((((7-хлор-1-(2-метил-4-(2-метилбензамидо)бензоил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-5-ил)окси)формилокси)метил L-валината (Соединение 16) гидрохлорида

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

с исправлениями к ответу на уведомление от 05.10.2023



#### Стадия 1: Получение соединения 16-b

Соединение 16-a (полученное в соответствии со способом, описанным в US2011/71084) (350 мг, 0,67 ммоль) взвешивали в реакционной колбе и добавляли N,N-диметилформамид (4 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре для полного растворения соединения. После трехкратной продувки системы аргоном последовательно добавляли йодид натрия (150 мг, 1,00 ммоль), N-Бос-L-валин (220 мг, 1,50 ммоль) и диизопропилэтиламин (432 мг, 3,30 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 50-55 °С в течение 16 ч. К реакционной смеси добавляли 20 мл очищенной воды и экстрагировали смесь этилацетатом (30 мл×2). Органическую фазу собирали, промывали насыщенным водным раствором хлорида аммония, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения 16-b (470 мг, выход: 97,01%).

MS:  $m/z$   $[M+H]^+$ : 722,3.

#### Стадия 2: получение (16)

Соединение 16-b (470 мг, 0,650 ммоль) взвешивали в реакционной колбе и добавляли 1,4-диоксан (8 мл). Смесь охлаждали до 0-5 °С и добавляли 4 моль/л раствор хлористого водорода в диоксане (8 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворитель удаляли путем концентрирования при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC с получением гидрохлорида соединения 16 (175 мг, выход: 41,95%).

$^1\text{H}$  NMR (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10,43-10,27 (m, 1H), 8,55 (s, 3H), 7,74-6,69 (m, 10H),

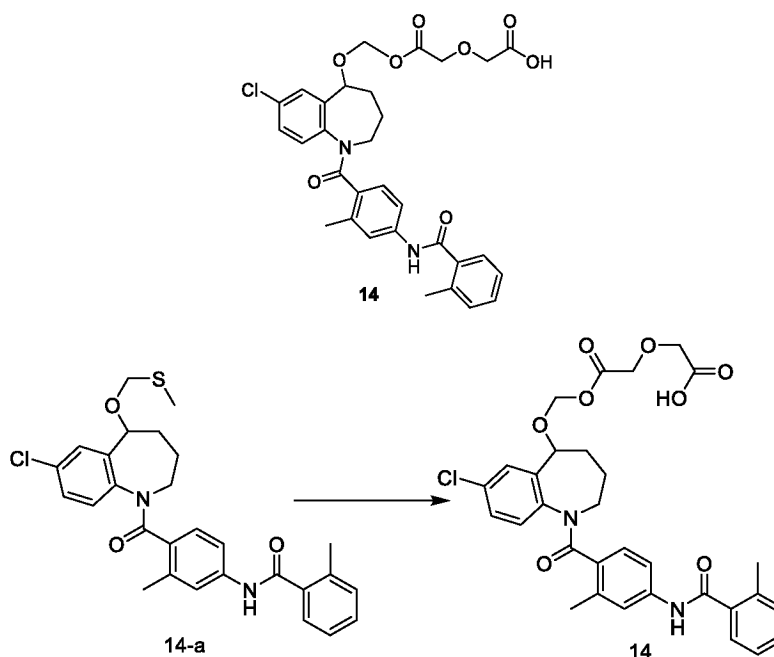
### ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

с исправлениями к ответу на уведомление от 05.10.2023

6,08-5,80 (m, 3H), 4,86-4,60(m, 1H), 4,08-4,02 (m, 1H), 2,83-2,67 (m, 1H), 2,39-2,34 (m, 6H), 2,21-1,76 (m, 5H), 1,01-0,88 (m, 6H).

### Пример 7

Получение 2-(2-((7-хлор-1-(2-метил-4-(2-метилбензамидо)бензоил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-5-ил)оксиметокси)-2-оксоэтоксидоуксусной кислоты (Соединение 14)



Взвешивали соединение 14-а (250 мг, 0,491 ммоль) (полученное в соответствии со способом, описанным в US2011/71084), дигликолевую кислоту (99 мг, 0,737 ммоль), бромид меди (329 мг, 1,47 ммоль), ТВАВ (475 мг, 1,47 ммоль) и молекулярное сито (700 мг). Систему трижды продували азотом. DMF (10 мл) добавляли на водяной бане со льдом и перемешивали смесь при указанной температуре в течение 10 мин. Ледяную водяную баню удаляли и смесь при комнатной температуре в течение 2 часов перемешивали. Реакционную смесь фильтровали через целит при пониженном давлении и осадок на фильтре промывали этилацетатом (100 мл). Фильтрат промывали водой (40 мл×2), а затем насыщенным солевым раствором (40 мл). Органическую фазу сушили, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта (700 мг). Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC с получением соединения 14 (190 мг, выход: 65%).

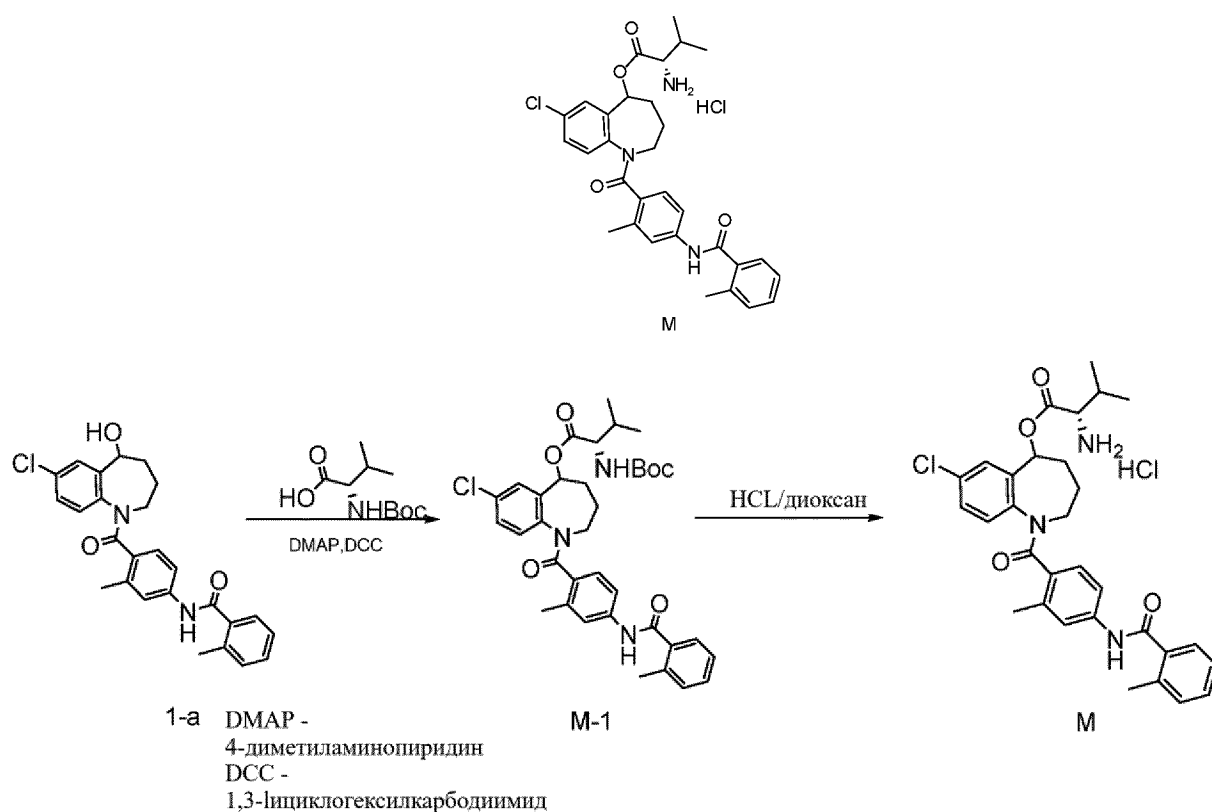
<sup>1</sup>H NMR (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>+D<sub>2</sub>O) δ 7,77-6,61 (m, 10H), 5,60-4,45 (m, 4H), 4,20-3,95 (m, 2H), 3,92-3,78 (m, 3H), 2,41-2,28 (m, 6H), 2,25-1,35 (m, 4H).

### ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

с исправлениями к ответу на уведомление от 05.10.2023

## Пример 8

## Получение Соединения М



## Стадия 1: Получение соединения M-1

Коммерчески доступный толваптан 1-а (500 мг, 1,11 ммоль) взвешивали и растворяли в дихлорметане, добавляли N-(трет-бутоксикарбонил)-L-валин (291 мг, 1,34 ммоль) и DMAP (13 мг, 0,11 ммоль) и добавляли DCC (276 мг, 1,34 ммоль) на ледяной бане. Реакцию проводили при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением бледно-желтой смолы (890 мг, соединение M-1). Смолу непосредственно использовали на следующей стадии без очистки.

MS: рассчитано 647,3, найдено 648,3[M+H].

## Стадия 2: получение соединения M

Взвешивали Соединение M-1 (1,11 ммоль). Систему трижды продували азотом и добавляли раствор хлористого водорода в диоксане (5,0 мл, 4,0 M) на ледяной водяной бане. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением бледно-желтого твердого продукта (700 мг, неочищенный). Неочищенный продукт отделяли и очищали с помощью обращенно-фазовой колоночной хроматографии и лиофилизировали с получением соединения M в виде белого твердого вещества (450 мг, выход: 69%).

## ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

с исправлениями к ответу на уведомление от 05.10.2023

MS: рассчитано 547,2, найдено 548,2[M+H].

<sup>1</sup>H NMR (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,99-8,41 (m, 3H), 8,11-5,87(m, 11H), 4,88-,396 (m, 1H), 2,81-0,87 (m, 20H).

#### Биологические анализы

Тестовый пример 1: Фармакокинетическое исследование на собаках

##### 1. РК исследование на собаках

##### 1.1. Протокол исследования

1.1.1. Экспериментальные животные: Бигль, не наивный, полученный из хранилища Medicilon для животных: 999M-004.

##### 1.1.2. Схема введения:

Группа	Молекула	Количество животных (Самец + Самка)	Способ введения	Доза (мг/кг)	Концентрация (мг/мл)	Объем дозы (мл/кг)
1	Толваптан	2+1	PO* (перорально)	1	0,5	2
2	Соединение 5	2+1	PO*	4,3	2,15	2

\*: Все животные голодали в течение ночи (10-18 ч) перед введением, и кормление возобновлялось через 4 ч после введения.

##### 1.1.3. Способ получения образца

Надлежащее количество толваптана и соединения 5 точно взвешивали и хорошо смешивали с надлежащим объемом 1% гидроксипропилметилцеллюлозы путем перемешивания на вортексе или с помощью ультразвука с получением 0,5 мг/мл раствора толваптана и 2,15 мг/мл раствора соединения 5 для внутрижелудочного введения.

##### 1.1.4. Метод испытания

Толваптан и соединение 5 вводили внутрижелудочно. Кровь собирали до введения и через 10 мин, 30 мин, 1 ч, 2 ч, 4 ч, 6 ч, 8 ч и 24 ч после введения. В качестве антикоагулянта использовали EDTA-K2 и добавляли ингибитор эстеразы DDVP (производитель: Sigma). Образцы плазмы отделяли и криоконсервировали при -70 °C, а

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

с исправлениями к ответу на уведомление от 05.10.2023

уровни соединения 5 и толваптана определяли с помощью LC-MS/MS.

### 1.2. Экспериментальные результаты

Таблица 1

Вводимая молекула	Обнаружена молекула	T <sub>макс</sub> (время достижения максимальной концентрации) (ч)	C <sub>макс</sub> (максимальная наблюдаемая концентрация) (нг/мл)	AUC <sub>0-t</sub> (площадь под кривой от момента введения до определенного времени) (ч*нг/мл)	AUC <sub>0-∞</sub> (площадь под кривой от момента введения, экстраполированная до бесконечности) (ч*нг/мл)		t <sub>1/2</sub> (период полувыведения) (ч)
Толваптан		Среднее значение	1,5	7,08	21,6	26,3	1,94
Толваптан		SD (стандартное отклонение)	0,866	1,66	6,76	5,28	0,527
Соединение 5		Среднее значение	0,389	88,7	156	162	1,43
Соединение 5		SD	0,193	5,8	36,9	33,7	0,8
Толваптан		Среднее значение	2	45,9	347	372	4,22

### ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

с исправлениями к ответу на уведомление от 05.10.2023

---

значени						
e						
SD	1,73	5,6	151	135	0,639	

---

Примечание:  $T_{\text{макс}}$  - время до максимальной концентрации препарата;  $C_{\text{макс}}$  - максимальная концентрация препарата;  $AUC_{0-t}$  и  $AUC_{0-\infty}$  - площади под кривой «концентрация-время» препарата;  $t_{1/2}$  - период полувыведения препарата в организме.

После внутрижелудочного введения биглям соединение 5 достигло более высокого воздействия и более длительного периода полувыведения, чем толваптан, после превращения в толваптан *in vivo*.

Тестовый пример 2: Ингибирующая активность соединения по настоящему изобретению в отношении рецептора аргинина-вазопрессина 2 (AVPR2)

#### 1. Анализ cAMP рецептора аргинин-вазопрессинового рецептора 2 (AVPR2)

##### 1.1. Способ получения образца

Испытуемое соединение в 5 раз разбавляли буфером для анализа (сбалансированный солевой раствор Хэнка + 20 mM HEPES (4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинэтансульфоновая кислота) + 0,1% BSA (бычий сывороточный альбумин) + 500 мкМ IBMX (3-изобутил-1-метилксантин) (производитель: Sigma)). Самая высокая начальная концентрация тестируемого соединения в анализе составляла 10 мкМ.

##### 1.2. Штамм клеток

Fpin-CHO-AVPR2 (клеточный штамм был сконструирован Pharmaron Beijing Co., Ltd.; AVPR2 был получен от человека)

##### 1.3 Метод испытаний

1) Клетки расщепляли, ресуспендировали в аналитическом буфере и инокулировали в 384-луночный планшет для культивирования клеток с плотностью 8000 клеток на лунку и объемом 15 мкл на лунку.

2) Соединение разбавляли буфером для анализа.

3) В каждую лунку добавляли 2,5 мкл соединения и планшет инкубировали при 37 °C в течение 10 мин.

4) Аргинин вазопрессин (производитель: MedChemExpress) разбавляли буфером для анализа до концентрации 16 пМ.

5) Добавляли 2,5 мкл 16 пМ раствора аргинина вазопрессина и инкубировали планшет при 37 °C в течение 30 мин.

## ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

с исправлениями к ответу на уведомление от 05.10.2023



6) Индикатор Eu-cAMP и Ulight-anti-cAMP размораживали и разбавляли буфером для лизиса (все индикатор Eu-cAMP, Ulight-anti-cAMP и буфер для лизиса были взяты из набора для анализа cAMP (производитель: Perkin Elmer)).

7) В экспериментальные лунки добавляли 10 мкл индикатора Eu-cAMP, а затем в экспериментальные лунки добавляли 10 мкл Ulight-анти-cAMP.

8) Реакционный планшет центрифугировали при комнатной температуре при 200 g в течение 30 с и оставляли при 25 °C в течение 1 ч, и сбор данных проводили с использованием считывателя микропланшетов.

#### 1.4. Результаты экспериментов

Таблица 2.

Молекула	IC <sub>50</sub> (мкМ)
Динатриевая соль соединения 1b* CN101346390	0,047
Соединение 5	0,008

\*В дальнейшем упоминается как динатриевая соль соединения 1b

Результаты показывают, что соединение 5 обладает значительно более высокой ингибирующей активностью в отношении рецептора AVPR2, чем динатриевая соль соединения 1b.

#### Тестовый пример 3: Фармакокинетическое исследование на крысах

##### 1. РК исследование на крысах

##### 1.1. Протокол исследования

1.1.1. Экспериментальные животные: крысы SD, самцы и самки, массой около 220 г. Жилищная среда: SPF (свободная от специфической патогенной микрофлоры). Животные были переведены из хранилища животных (999M-017) Отдела управления лабораторными животными Шанхайского института исследований регулирования рождаемости.

##### 1.1.2. Схема введения:

Группа	Молекула	Количество животных (Самец +	Путь введения	Доза (мг/кг)	Концентрация (мг/мл)	Объем дозы (мл/кг)

#### ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

с исправлениями к ответу на уведомление от 05.10.2023

		Самка)				
1	Гидрохлорид соединения 16	3+3	i.v. (внутривенно)	4,41	0,882	5
2	Соединение М	3+3	i.v.	3,91	0,782	5

### 1.1.3. Способ получения образца

Надлежащее количество соединения точно взвешивали и хорошо перемешивали с надлежащим объемом 10% DMSO + 35% PEG400 (полиэтиленгликоль 400) + 55% физиологического раствора путем вортекса или ультразвука с получением прозрачного раствора для внутривенной инъекции.

### 1.1.4. Метод испытания

Кровь собирали в различные моменты времени после внутривенной инъекции (до введения и через 0,0833, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8 и 24 часа после введения). В качестве антикоагулянта использовали EDTA-K2 и добавляли ингибитор эстеразы DDVP. Образцы плазмы отделяли и криоконсервировали при -70 °C, а уровни соединения и толваптана определяли с помощью LC-MS/MS.

## 1.2. Экспериментальные результаты

Таблица 3.

Вводимая молекула	Обнаружена молекула	$T_{\max}$	$C_{\max}$	$AUC_{0-t}$	$AUC_{0-\infty}$	$t_{1/2}$	Cl (клиренс)	$V_{ss}$ (объем распределения в равновесном состоянии)
		(ч)	(нг/мл)	(ч*нг/мл)	(ч*нг/мл)	(ч)	(мл/мин/кг)	л/кг
Гидрохлорид	Гидрохлори	Не обнаруживается						

## ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

с исправлениями к ответу на уведомление от 05.10.2023

Соединения 16		д		Соединения		16		Средне	
Толваптан	Средне	е	0,08	1180	1830	1860	1,0	57	3,45
Толваптан	Средне	SD	0	198	1110	1140	0,5	35,2	0,591
Соединение М		Средне		Соединение		М		Средне	
Соединение М	Средне	е	0,13	719	786	824	1,1	90,8	6,47
Соединение М	Средне	SD	0,08	158	350	404	0,7	30	2,25
Толваптан	Средне	е	1,42	76,2	452	492	2,1	-	-
Толваптан	Средне	SD	0,66	41,3	514	516	0,9	-	-

Примечание: «-» означает, что он не был рассчитан.

Гидрохлорид соединения 16 достиг более высокой экспозиции, чем соединение М, после превращения в толваптан *in vivo* и превращался быстрее, чем соединение М.

Тестовый пример 4: Фармакокинетическое исследование на крысах

1. РК исследование на крысах

1.1. Протокол исследования

1.1.1. Экспериментальные животные: крысы SD, самцы и самки, массой около 180-220 г. Жилищная среда: SPF. Животные были переведены из хранилища животных (999M-017) Отдела управления лабораторными животными Шанхайского института исследований регулирования рождаемости.

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

с исправлениями к ответу на уведомление от 05.10.2023

## 1.1.2. Схема введения:

Группа	Молекула	Количество животных (Самец + Самка)	Путь введения	Доза (мг/кг)	Концентрация (мг/мл)	Объем дозы (мл/кг)
1	Толваптан	3+3	РО*	9	0,9	10
2	Соединение 5	3+3	РО*	12,9	1,29	10

\*: Все животные голодали в течение ночи (10-18 ч) перед введением, и кормление возобновлялось через 4 ч после введения.

## 1.1.3. Способ получения образца

Надлежащее количество толваптана и соединения 5 точно взвешивали и хорошо смешивали с надлежащим объемом 1% гидроксипропилметилцеллюлозы путем перемешивания на вортексе или с помощью ультразвука с получением 0,9 мг/мл раствора толваптана и 1,29 мг/мл раствора соединения 5 для внутривенного введения.

## 1.1.4. Метод испытания

Толваптан и соединение 5 вводили внутривенно. Кровь собирали до введения и через 10 мин, 0,5 ч, 1 ч, 2 ч, 4 ч, 6 ч, 8 ч и 24 ч после введения. В качестве антикоагулянта использовали EDTA-K2 и добавляли ингибитор эстеразы DDVP. Образцы плазмы отделяли и криоконсервировали при -70 °C, а уровни соединения 5 и толваптана определяли с помощью LC-MS/MS.

## 1.2. Экспериментальные результаты

Таблица 4.

Вводимая молекула	Обнаружена молекула	Пол		T <sub>макс</sub> (ч)	C <sub>макс</sub> (нг/мл)	AUC <sub>0-t</sub> (ч*нг/мл)	t <sub>1/2</sub> (ч)
Толваптан	Толваптан	Самка	Среднее значение	2	412	1820	2,64
			SD	0	141	330	1,24
		Самец	Среднее значение	1,67	20,3	55,5	N.A. (не допустимо)
			SD	0,577	5,55	19,8	N.A.
Соединение	Соединение	Самка	Среднее	0,167	50,1	58,4	1,67

## ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

с исправлениями к ответу на уведомление от 05.10.2023

5	5	значение					
		SD	0	8,06	9,11	0,32	
	Самец	Среднее значение	0,167	44,4	46,1	1,55	
		SD	0	12,2	13,0	0,285	
	Самка	Среднее значение	5	319	2850	2,94	
		SD	1	162	1120	0,356	
	Толваптан	Самец	Среднее значение	3	32,3	165	3,44
		SD	1	9,99	22,7	1,74	

Толваптан, преобразованный из соединения 5, вводимого в эквивалентной молярной дозе, достиг более высокой  $AUC_{0-t}$ , чем толваптан.

#### Тестовый пример 5: Фармакокинетическое исследование на биглях

##### 1. РК исследование на биглях

##### 1.1. Протокол исследования

1.1.1. Экспериментальные животные: Бигль, не наивный, полученный из хранилища Medicilon для животных: 999M-004.

##### 1.1.2. Схема введения:

Группа	Молекула	Количество животных (Самец)	Путь	Доза	Концентрация	Объем дозы (мл/кг)
			введения	(мг/кг)	(мг/мл)	
1	Физиологический раствор	3	i.v.	-	-	2
2	Динариевая соль соединения 1b	3	i.v.	1	0,5	2
3	Соединение 5	3	i.v.	0,5	0,25	2
4	Соединение 5	3	i.v.	2,7	1,35	2
5	Толваптан	3	PO*	10	5	2

#### ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

с исправлениями к ответу на уведомление от 05.10.2023

6	Соединение 5	3	PO*	2,7	1,35	2
---	--------------	---	-----	-----	------	---

\*: Все животные голодали в течение ночи (10-18 ч) перед введением, и кормление возобновлялось через 4 ч после введения.

### 1.1.3. Способ получения образца

Надлежащее количество динатриевой соли соединения 1b и соединения 5 точно взвешивали и хорошо смешивали с надлежащим объемом нормального физиологического раствора путем перемешивания на вортексе или ультразвука с получением 0,5 мг/мл прозрачного раствора динатриевой соли соединения 1b, 0,25 мг/мл прозрачного раствора соединения 5 и 1,35 мг/мл прозрачного раствора соединения 5 для внутривенного капельного введения.

Надлежащее количество толваптана и соединения 5 точно взвешивали и хорошо смешивали с надлежащим объемом 1% гидроксипропилметилцеллюлозы путем перемешивания на вортексе или с помощью ультразвука с получением 5 мг/мл раствора толваптана и 1,35 мг/мл раствора соединения 5 для внутрижелудочного введения.

### 1.1.4. Метод испытания

Соединения группы внутривенного введения вводили с помощью внутривенного капельного введения в течение 1 часа. Соединения группы внутрижелудочного введения вводили внутрижелудочно. Временные точки забора крови были: до введения и через 30 мин, 1 ч, 1,5 ч, 2 ч, 4 ч, 6 ч, 12 ч и 24 ч после введения. Около 1 мл крови собирали через яремную вену или другими подходящими способами. В качестве антикоагулянта использовали EDTA-K2 и добавляли ингибитор эстеразы DDVP. Образцы плазмы отделяли и криоконсервировали при -70 °C, а уровни родственных соединений *in vivo* определяли с помощью LC-MS/MS. Около 0,5 мл крови собирали через яремную вену или другими подходящими способами, помещали в пробирки для сбора крови в гелевом сепараторе (без антикоагулянта) и центрифугировали при комнатной температуре при 3500 об/мин в течение 10 минут для отделения сыворотки, а концентрацию Na<sup>+</sup> в сыворотке определяли с помощью ионоселективного электродного метода.

## 1.2. Экспериментальные результаты

Таблица 5

Вводимая молекула	Обнаружена молекула	T <sub>макс</sub> (ч)	C <sub>макс</sub> (нг/мл)	AUC <sub>0-t</sub> (ч*нг/мл)	t <sub>1/2</sub> (ч)
-------------------	---------------------	--------------------------	------------------------------	---------------------------------	-------------------------

## ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

с исправлениями к ответу на уведомление от 05.10.2023

Динариевая соль соединения 1b 1 мг/кг i.v.	Динариевая соль соединения 1b	Среднее значение	1	709	913	0,697
		SD	0,5	244	584	
	Толваптан	Среднее значение	1,33	102	212	1,29
		SD	0,577	17,8	52,4	0,392
Соединение 5 0,5 мг/кг i.v.	Соединение 5	Среднее значение	1	889	1200	0,704
		SD	0	76	86,6	0,0552
	Толваптан	Среднее значение	1,17	17,3	46,4	1,76
		SD	0,289	2,07	5,42	0,232
Соединение 5 2,7 мг/кг i.v.	Соединение 5	Среднее значение	1	5700	7850	0,647
		SD	0	236	149	0,0352
	Толваптан	Среднее значение	1	91,2	270	2,27
		SD	0	22,1	30,2	0,224
Толваптан 10 мг/кг p.o. (перорально)	Толваптан	Среднее значение	1,17	3,83	10,2	2,61
		SD	0,289	1	2,3	1,28
Соединение 5 2,7 мг/кг p.o.	Соединение 5	Среднее значение	0,5	61,5	122	1
		SD	0	7,98	26,4	0,045
	Толваптан	Среднее значение	2	47,1	201	3,13
		SD	0	11,7	40,7	1,21

На фиг. 1 показаны кривые натрия соединений по настоящему изобретению в крови у биглей. Как показано в таблице 5 и на фиг. 1, соединение 5, вводимое внутривенно капельно в более низкой дозе, чем динариевая соль соединения 1b (0,5 мг/кг по сравнению с 1 мг/кг), может достичь аналогичного результата в повышении уровня натрия

#### ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

с исправлениями к ответу на уведомление от 05.10.2023

в крови, что указывает на то, что молекула прототипа соединения 5 является активной. Толваптан, преобразованный из соединения 5, вводимого внутривентриально в относительно низкой молярной дозе, достиг более высокой  $AUC_{0-t}$ , чем толваптан, вводимый внутривентриально, и обладает эффектом повышения уровня натрия в крови.

Тестовый пример б: Фармакокинетическое исследование на биглях

1. РК исследование на биглях

1.1. Протокол исследования

1.1.1. Экспериментальные животные: Бигль ( $11 \pm 1,5$  кг), не наивный, полученный из хранилища животных Sichuan Greentech.

1.1.2. Подготовка образца

Таблетки толваптана были коммерчески доступны (торговое название: Ruibeitan (瑞贝坦); производитель: Jiangsu Hengrui Pharmaceuticals Co., Ltd.). Капсулы соединения 5 с энтеросолюбильным покрытием получали путем непосредственного инкапсулирования надлежащего количества соединения 5 в капсулы с энтеросолюбильным покрытием (производитель капсул с энтеросолюбильным покрытием: Qingdao Yiqing Biotech Co., Ltd.).

1.1.3. Схема введения:

Группа	Лекарственное средство	Способ введения	Доза	Частота и период введения
1	Таблетки толваптана (содержит 15 мг толваптана/таблетку)	Пероральное введение	2 таблетки на животное	Однократное введение
2	Капсулы соединения 5 с энтеросолюбильным покрытием (содержащее 20 мг соединения 5/капсулу)	Пероральное введение	2 капсулы/животное	Однократное введение

1.1.4. Метод испытания

В каждую группу входило по 3 самца бигля. Внутривентриально вводили интактные таблетки толваптана (2 таблетки/животное) и капсулы соединения 5, покрытые кишечнорастворимой оболочкой (2 капсулы/животное). Кровь собирали до введения и

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

с исправлениями к ответу на уведомление от 05.10.2023



через 30 мин, 1 ч, 2 ч, 4 ч, 6 ч, 8 ч, 12 ч и 24 ч после введения. В качестве антикоагулянта использовали EDTA-K2 и добавляли ингибитор эстеразы DDVP. Образцы плазмы отделяли и криоконсервировали при -70 °C. Уровни соединения 5 и толваптана определяли с помощью LC-MS/MS, и регистрировали объем мочи в течение 0-6 ч после введения.

## 1.2. Экспериментальные результаты

Таблица 6

Управление	Обнаружена молекула		T <sub>макс</sub> (ч)	C <sub>макс</sub> (нг/мл)	AUC <sub>0-t</sub> (ч*нг/мл)	t <sub>1/2</sub> (ч)
Таблетки толваптана	Толваптан	Среднее значение	1	98,5	359	3,6
		SD	1,0-1,0	16,3	97,1	1,85
Капсулы соединения 5 с энтеросолюбильным покрытием	Соединение 5 Толваптан	Среднее значение	2	39,9	84,5	
		SD	0,5-4,0	2,86	21,1	
	Толваптан	Среднее значение	2	132	511	2,96
		SD	2,0-4,0	50,5	98,6	1,26

На фиг. 2 и фиг. 3 показаны фармакокинетические кривые в плазме бигля и объем мочи в течение 0-6 ч после перорального введения капсул соединения 5 и таблеток толваптана, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, соответственно. Как видно из таблицы 6 и фиг. 2, толваптан, превращенный *in vivo* из капсул соединения 5 с энтеросолюбильным покрытием, вводимых внутривенно биглям в эквивалентной молярной дозе, достиг более высокой AUC<sub>0-t</sub>, чем таблетки толваптана, и эффективная концентрация продолжалась около 2 часов. Как видно из фиг. 3, внутривенное введение капсул соединения 5, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, или таблеток толваптана значительно увеличивало объем мочи в течение 0-6 ч после введения биглям.

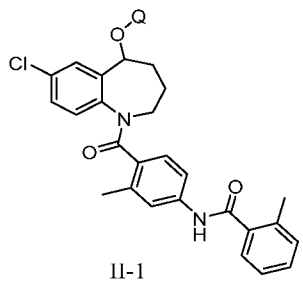
## ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

с исправлениями к ответу на уведомление от 05.10.2023

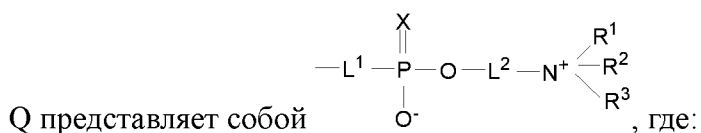
## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

с исправлениями к ответу на уведомление от 05.10.2023

1. Соединение формулы II-1 или его фармацевтически приемлемая соль



где



$L^1$  представляет собой  $-(CH_2)_m-$ , и  $-(CH_2)-$  необязательно заменен гетероатомом, выбранным из группы, состоящей из O, S и N;

$L^2$  представляет собой  $-(CH_2)_n-$ , и  $-(CH_2)-$  необязательно заменен гетероатомом, выбранным из группы, состоящей из O, S и N;

$m$  выбран из группы, состоящей из 0, 1, 2, 3, 4, 5 и 6;

$n$  выбран из группы, состоящей из 1, 2, 3, 4, 5 и 6;

$-(CH_2)-$  из  $L^2$  необязательно замещен A;

X выбран из группы, состоящей из O и S;

$R^1$  выбран из группы, состоящей из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{3-8}$  циклоалкила и 3-12-членного гетероциклила; указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{3-8}$  циклоалкил и 3-12-членный гетероциклил необязательно замещены группой B;

$R^2$  выбран из группы, состоящей из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{3-8}$  циклоалкила и 3-12-членного гетероциклила; указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{3-8}$  циклоалкил и 3-12-членный гетероциклил необязательно замещены группой B;

$R^3$  выбран из группы, состоящей из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{3-8}$  циклоалкила и 3-12-членного гетероциклила; указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{3-8}$  циклоалкил и 3-12-членный гетероциклил необязательно замещены группой B;

или  $R^1$  и  $R^2$  или  $R^2$  и  $R^3$  вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 3-12-членную гетероциклильную группу, содержащую 1-3 гетероатома; указанная 3-12-членная гетероциклильная группа необязательно замещена группой B;

## ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

с исправлениями к ответу на уведомление от 05.10.2023

A выбран из группы, состоящей из H, -COOH, -NH<sub>2</sub>, -OH, галогена, циано, нитро, оксо, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>1-6</sub> алкокси, C<sub>3-8</sub> циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила, -COR<sup>4</sup>, -NHCOR<sup>4</sup> и -OCOR<sup>4</sup>; указанные -NH<sub>2</sub>, C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>1-6</sub> алкокси, C<sub>3-8</sub> циклоалкил и 3-12-членный гетероциклил необязательно замещены R<sup>4</sup>;

R<sup>4</sup> выбран из группы, состоящей из галогена, -NH<sub>2</sub>, -OH, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>1-6</sub> алкокси, C<sub>3-8</sub> циклоалкила и 3-12-членного гетероциклила; указанные C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>1-6</sub> алкокси, C<sub>3-8</sub> циклоалкил и 3-12-членный гетероциклил необязательно замещены одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из -COOH, -NH<sub>2</sub>, -OH, галогена, циано, нитро, оксо, C<sub>1-6</sub> алкила и C<sub>1-6</sub> алкокси;

группа B выбрана из группы, состоящей из H, -COOH, -NH<sub>2</sub>, -OH, галогена, циано, нитро и оксо.

2. Соединение формулы II-1 или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где X представляет собой O.

3. Соединение формулы II-1 или его фармацевтически приемлемая соль по п. 2, где n выбран из группы, состоящей из 2, 3, 4 и 5; предпочтительно, n выбран из группы, состоящей из 2 и 3.

4. Соединение формулы II-1 или его фармацевтически приемлемая соль по п. 2, где m выбран из группы, состоящей из 0, 1, 2, 3, 4 и 5; предпочтительно m выбран из группы, состоящей из 0, 1, 2 и 3.

5. Соединение формулы II-1 или его фармацевтически приемлемая соль по п. 3 или 4, где A выбран из группы, состоящей из H, -COOH, -NH<sub>2</sub>, -OH, галогена, циано, нитро, оксо, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>1-6</sub> алкокси, C<sub>3-8</sub> циклоалкила и 3-12-членного гетероциклила; указанные C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>1-6</sub> алкокси, C<sub>3-8</sub> циклоалкил и 3-12-членный гетероциклил необязательно замещены R<sup>4</sup>;

R<sup>4</sup> выбран из группы, состоящей из галогена, -NH<sub>2</sub>, -OH и C<sub>1-6</sub> алкила;

предпочтительно, A выбран из группы, состоящей из H, -COOH, -NH<sub>2</sub>, -OH, галогена, циано и нитро.

6. Соединение формулы II-1 или его фармацевтически приемлемая соль по п. 5, где L<sup>1</sup> представляет собой -CH<sub>2</sub>-O-.

7. Соединение формулы II-1 или его фармацевтически приемлемая соль по п. 5, где L<sup>1</sup> представляет собой -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, и m равен 0.

8. Соединение формулы II-1 или его фармацевтически приемлемая соль по п. 6 или 7, где L<sup>2</sup> представляет собой -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-.

9. Соединение формулы II-1 или его фармацевтически приемлемая соль по п. 8, где

## ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

с исправлениями к ответу на уведомление от 05.10.2023

$R^1$  выбран из  $C_{1-6}$  алкила, предпочтительно  $C_{1-3}$  алкила.

10. Соединение формулы II-1 или его фармацевтически приемлемая соль по п. 9, где  $R^2$  выбран из  $C_{1-6}$  алкила, предпочтительно  $C_{1-3}$  алкила.

11. Соединение формулы II-1 или его фармацевтически приемлемая соль по п. 9 или 10, где  $R^3$  выбран из  $C_{1-6}$  алкила, предпочтительно  $C_{1-3}$  алкила.

12. Соединение формулы II-1 или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где

X представляет собой O;

$L^1$  представляет собой  $-(CH_2)_m-$ , и m представляет собой 0; или  $L^1$  представляет собой  $-CH_2-O-$ ;

$L^2$  представляет собой  $-(CH_2)_n-$ , и n выбран из группы, состоящей из 2 и 3;

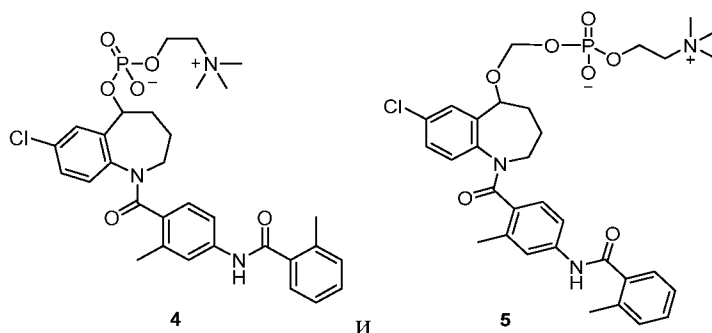
$R^1$  выбран из группы, состоящей из метила, этила, н-пропила и изопропила;

$R^2$  выбран из группы, состоящей из метила, этила, н-пропила и изопропила;

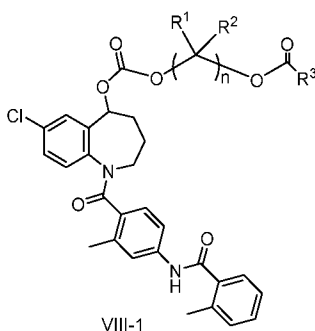
$R^3$  выбран из группы, состоящей из метила, этила, н-пропила и изопропила;

предпочтительно,  $R^1$  выбран из метила,  $R^2$  выбран из метила, и  $R^3$  выбран из метила.

13. Соединение формулы II-1 или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-12, где соединение выбрано из группы, состоящей из:



14. Соединение формулы VIII-1 или его фармацевтически приемлемая соль,



где

n выбран из группы, состоящей из 0, 1, 2, 3 и 4;

## ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

с исправлениями к ответу на уведомление от 05.10.2023

каждый из  $R^1$  и  $R^2$  независимо выбран из группы, состоящей из H и A;

$R^3$  выбран из группы, состоящей из mPEG (метокси полиэтиленгликоль),  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{3-8}$  циклоалкила и 3-12-членного гетероциклила; указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{3-8}$  циклоалкил и 3-12-членный гетероциклил необязательно замещены A; и когда  $R^3$  выбран из метила,  $R^3$  замещен A;

A выбран из группы, состоящей из -COOH, -NH<sub>2</sub>, -OH, галогена, циано, нитро, оксо,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{3-8}$  циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила, -COR<sup>4</sup>, -NHCOR<sup>4</sup> и -OCOR<sup>4</sup>; указанные -NH<sub>2</sub>,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{3-8}$  циклоалкил и 3-12-членный гетероциклил необязательно замещены R<sup>4</sup>;

R<sup>4</sup> выбран из группы, состоящей из галогена, -COOH, -NH<sub>2</sub>, -OH,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{3-8}$  циклоалкила и 3-12-членного гетероциклила; указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{3-8}$  циклоалкил и 3-12-членный гетероциклил необязательно замещены одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из -COOH, -NH<sub>2</sub>, -OH, галогена, циано, нитро, оксо,  $C_{1-6}$  алкила и  $C_{1-6}$  алкокси.

15. Соединение формулы VIII-1 или его фармацевтически приемлемая соль по п. 14, где каждый  $R^1$  и  $R^2$  независимо выбран из H.

16. Соединение формулы VIII-1 или его фармацевтически приемлемая соль по п. 14,

где

$R^3$  выбран из группы, состоящей из mPEG,  $C_{1-6}$  алкила и  $C_{2-6}$  алкенила; указанные  $C_{1-6}$  алкил и  $C_{2-6}$  алкенил необязательно замещены A;

A выбран из группы, состоящей из -COOH, -NH<sub>2</sub>, -OH, галогена, циано, нитро, оксо,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{3-8}$  циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила, -COR<sup>4</sup>, -NHCOR<sup>4</sup> и -OCOR<sup>4</sup>; указанные -NH<sub>2</sub>,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{3-8}$  циклоалкил и 3-12-членный гетероциклил необязательно замещены R<sup>4</sup>;

R<sup>4</sup> выбран из группы, состоящей из галогена, -COOH, -NH<sub>2</sub>, -OH,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{3-8}$  циклоалкила и 3-12-членного гетероциклила; указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{3-8}$  циклоалкил и 3-12-членный гетероциклил необязательно замещены одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из -COOH, -NH<sub>2</sub>, -OH, галогена, циано, нитро, оксо,  $C_{1-6}$  алкила и  $C_{1-6}$  алкокси.

17. Соединение формулы VIII-1 или его фармацевтически приемлемая соль по п. 16,

где

## ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

с исправлениями к ответу на уведомление от 05.10.2023

$R^3$  выбран из группы, состоящей из mPEG и  $C_{1-6}$  алкила;  $C_{1-6}$  алкил необязательно замещен А;

А выбран из группы, состоящей из -COOH, -NH<sub>2</sub>, -OH, галогена, циано, нитро, оксо,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{3-8}$  циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила, -COR<sup>4</sup>, -NHCOR<sup>4</sup> и -OCOR<sup>4</sup>; указанные -NH<sub>2</sub>,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{3-8}$  циклоалкил и 3-12-членный гетероциклил необязательно замещены R<sup>4</sup>;

R<sup>4</sup> выбран из группы, состоящей из галогена, -COOH, -NH<sub>2</sub>, -OH,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{3-8}$  циклоалкила и 3-12-членного гетероциклила; указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{3-8}$  циклоалкил и 3-12-членный гетероциклил необязательно замещены одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из -COOH, -NH<sub>2</sub>, -OH, галогена, циано, нитро, оксо,  $C_{1-6}$  алкила и  $C_{1-6}$  алкокси.

18. Соединение формулы VIII-1 или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 14-17, где А выбран из группы, состоящей из -COOH, указанные -NH<sub>2</sub>, -OH, галогена, циано, нитро,  $C_{1-6}$  алкила и  $C_{1-6}$  алкокси; указанные  $C_{1-6}$  алкил и  $C_{1-6}$  алкокси необязательно замещены R<sup>4</sup>;

предпочтительно, А выбран из группы, состоящей из -COOH, -NH<sub>2</sub>, -OH,  $C_{1-6}$  алкила и  $C_{1-6}$  алкокси; указанные  $C_{1-6}$  алкил и  $C_{1-6}$  алкокси необязательно замещены R<sup>4</sup>;

R<sup>4</sup> выбран из группы, состоящей из галогена, -COOH, -NH<sub>2</sub>, -OH,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{3-8}$  циклоалкила и 3-12-членного гетероциклила; указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{3-8}$  циклоалкил и 3-12-членный гетероциклил необязательно замещены одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из -COOH, -NH<sub>2</sub>, -OH, галогена, циано, нитро, оксо,  $C_{1-6}$  алкила и  $C_{1-6}$  алкокси.

19. Соединение формулы VIII-1 или его фармацевтически приемлемая соль по п. 14, где R<sup>4</sup> выбран из группы, состоящей из галогена, -COOH, -NH<sub>2</sub>, -OH,  $C_{1-6}$  алкила и  $C_{1-6}$  алкокси; указанные  $C_{1-6}$  алкил и  $C_{1-6}$  алкокси необязательно замещены одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из -COOH, -NH<sub>2</sub>, -OH, галогена, циано, нитро, оксо,  $C_{1-6}$  алкила и  $C_{1-6}$  алкокси;

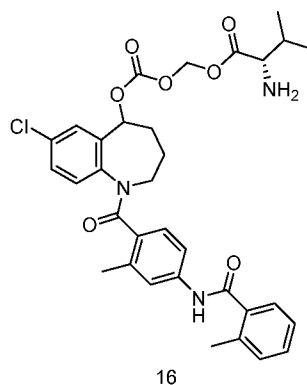
предпочтительно, R<sup>4</sup> выбран из группы, состоящей из галогена, -COOH, -NH<sub>2</sub>, -OH,  $C_{1-6}$  алкила и  $C_{1-6}$  алкокси;

более предпочтительно, R<sup>4</sup> выбран из группы, состоящей из -COOH, -NH<sub>2</sub> и -OH.

20. Соединение формулы VIII-1 или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 14-19, где соединение выбрано из:

## ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

с исправлениями к ответу на уведомление от 05.10.2023



21. Изотопно-замещенная форма соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-20, где предпочтительно изотопное замещение представляет собой замещение атомом дейтерия.

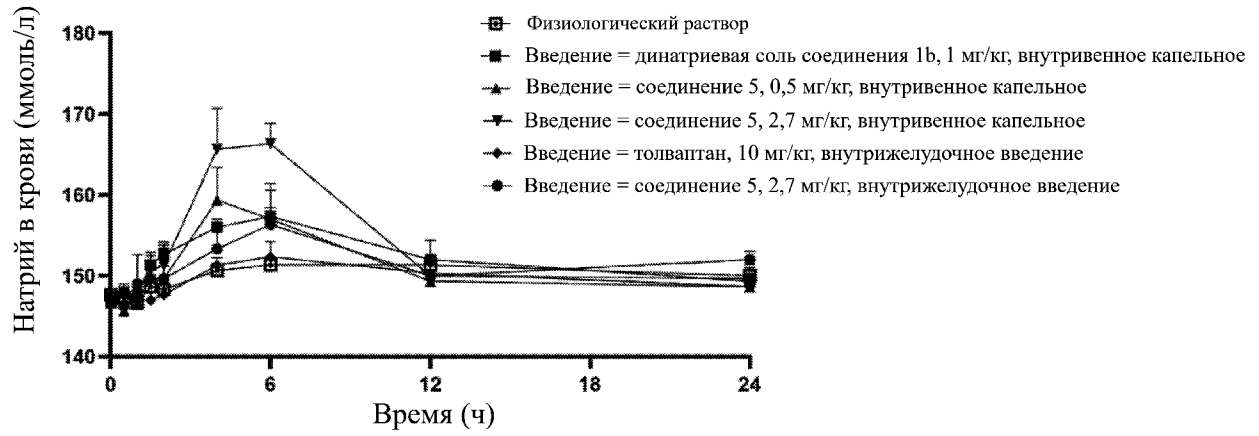
22. Фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно из соединения формулы II-1 или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-13, или соединения формулы VIII-1, или его фармацевтически приемлемую соль по любому из пп. 14-20, или изотопно-замещенной формы по п. 21 и фармацевтически приемлемый эксципиент.

23. Применение соединения формулы II-1 или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-13, или соединения формулы VIII-1, или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 14-20, или изотопно-замещенной формы по п. 21, или фармацевтической композиции по п. 22 для получения лекарственного средства для предотвращения и/или лечения заболевания, связанного с рецепторами вазопрессина.

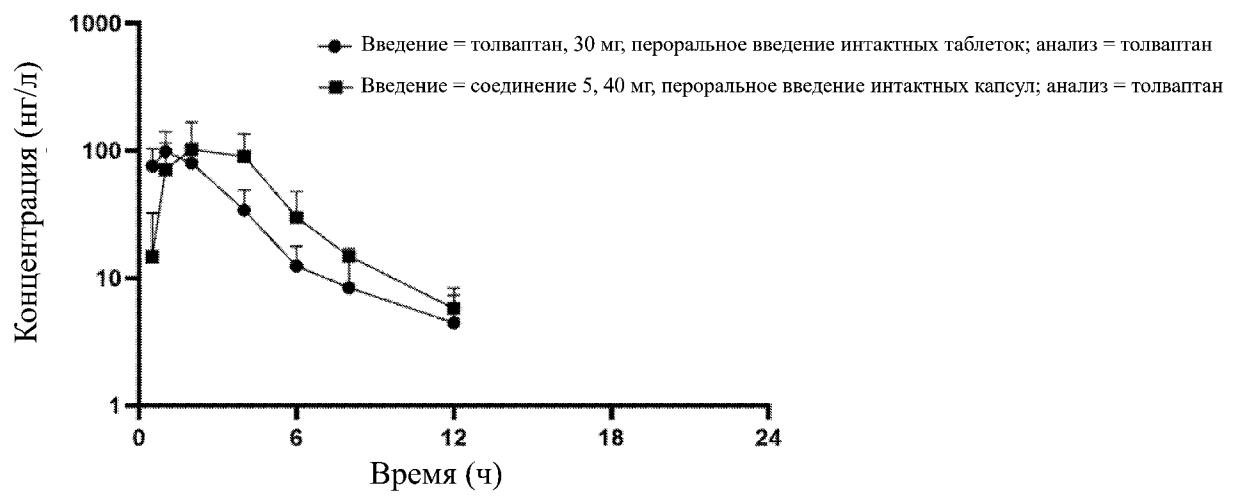
24. Применение соединения формулы II-1 или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-13, или соединения формулы VIII-1, или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 14-20, или изотопно-замещенной формы по п. 21, или фармацевтической композиции по п. 22 для получения лекарственного средства для предотвращения и/или лечения гипертензии, отека, водянки живота, сердечной недостаточности, почечной дисфункции, синдрома неадекватной секреции вазопрессина, цирроза печени, гипонатриемии, гипокалиемии, диабета, сосудистой недостаточности, поликистозной болезни почек, церебрального инфаркта или инфаркта миокарда.

## ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

с исправлениями к ответу на уведомление от 05.10.2023

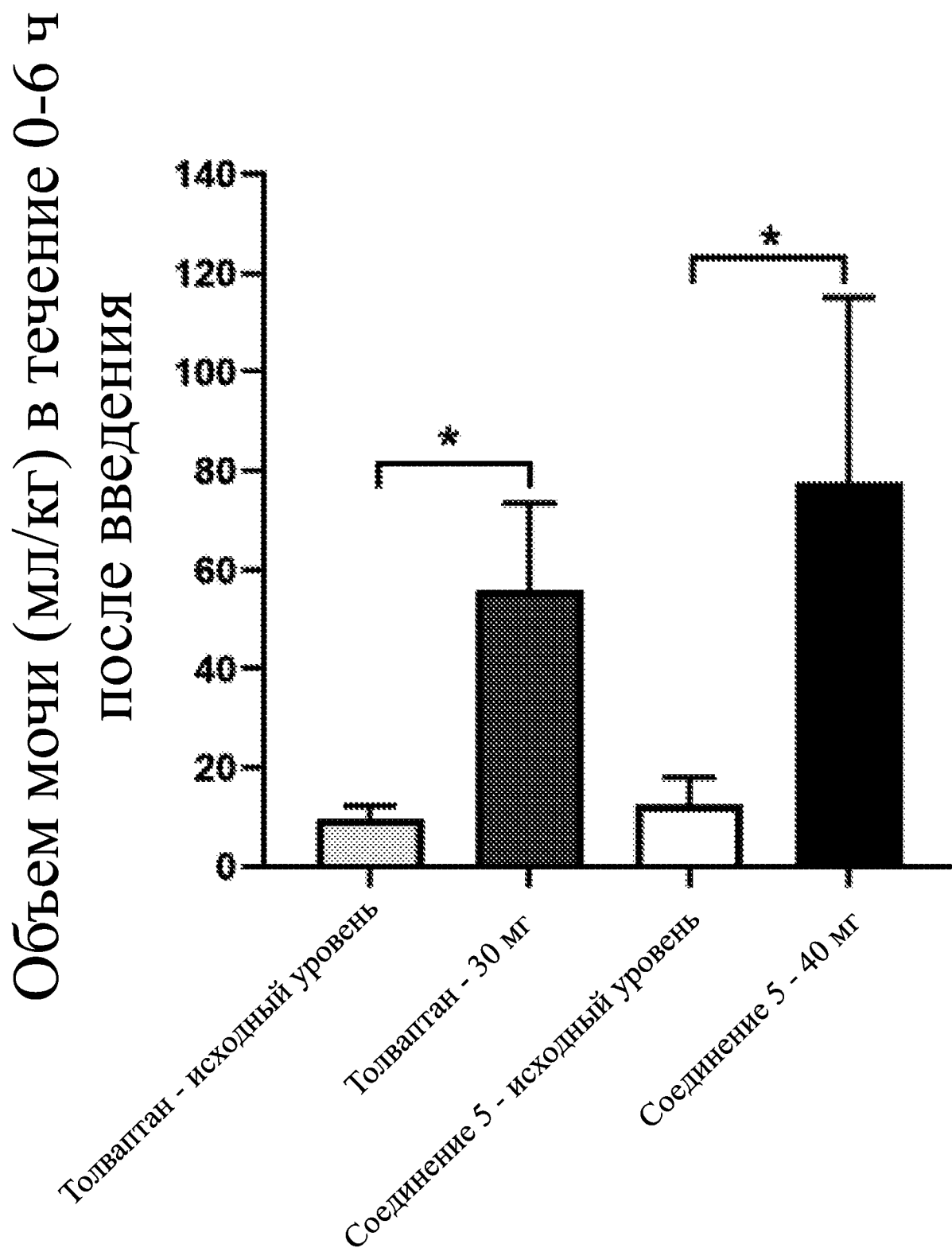


Фиг. 1



Фиг. 2





Фиг. 3