

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 047604

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2024.08.12

(21) Номер заявки
202390583

(22) Дата подачи заявки
2021.10.05

(51) Int. Cl. A61P 27/02 (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01)

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

(31) 17/065,795

(32) 2020.10.08

(33) US

(43) 2023.10.20

(86) PCT/US2021/053577

(87) WO 2022/076417 2022.04.14

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЭНДОГЕНА ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК.
(US)

(72) Изобретатель:

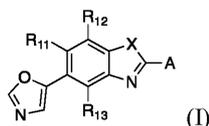
Штегер Маттиас, Мюллер Алекс,
Мариго Мауро (CH)

(74) Представитель:

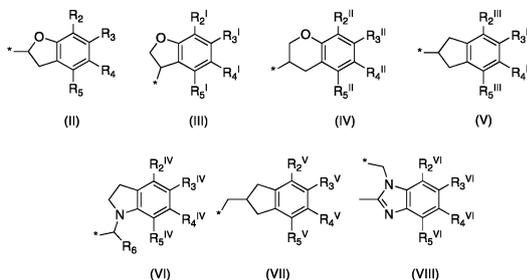
Нилова М.И. (RU)

(56) WO-A1-2020140050
WO-A1-2016165808

(57) Настоящее изобретение относится к способу лечения и/или предотвращения заболевания, затрагивающего пигментный эпителий сетчатки, включающему введение соединения формулы (I)



или его фармацевтически приемлемой соли, рацемической смеси, соответствующего энантиомера или, если применимо, соответствующего диастереомера, где X представляет собой NH или O, R₁₁, R₁₂ и R₁₃ независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, фтора, хлора, трифторметила, метила и дифторметокси, А выбран из группы, состоящей из остатка формулы (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII) или (VIII)



где "*" обозначает место присоединения к остальной части молекулы, и R₂, R₃, R₄, R₅, R₂^I, R₃^I, R₄^I, R₅^I, R₂^{II}, R₃^{II}, R₄^{II}, R₅^{II}, R₂^{III}, R₃^{III}, R₄^{III}, R₅^{III}, R₂^{IV}, R₃^{IV}, R₄^{IV}, R₅^{IV}, R₂^V, R₃^V, R₄^V, R₅^V, R₂^{VI}, R₃^{VI}, R₄^{VI} и R₅^{VI} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, неразветвленного или разветвленного алкила, содержащего от 1 до 3 атомов углерода, фтора, хлора, брома, метокси, этокси, пропокси, трифторметила, 2,2,2-трифторэтила и дифторметокси, и R₆ выбран из группы, состоящей из водорода, неразветвленного или разветвленного алкила, содержащего от 1 до 3 атомов углерода, трифторметила и 2,2,2-трифторэтила.

B1

047604

047604

B1

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

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

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

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

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

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

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

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

WO 2015/138628 относится к конструкциям вектора AAV, которые способны доставлять противовоспалительные пептиды в сетчатку пациентов с ВМД и оптимизированы для такой доставки.

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

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

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

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

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

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

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

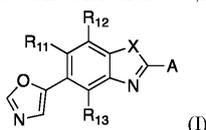
Было показано, что новые соединения формулы (I) стимулируют пигментацию и/или рост клеток ПЭС млекопитающих. Эта стимуляция пигментации и/или роста эндогенных клеток ПЭС позволяет осуществлять контролируемое восстановление и регенерацию сетчатки. Таким образом, можно предотвратить потерю зрения и/или восстановить зрение путем эндогенного продуцирования новых здоровых клеток ПЭС с помощью соединения согласно настоящему изобретению. Следовательно, соединение формулы (I) подходит для применения в качестве терапевтически активного вещества для лечения и/или предотвращения заболеваний, приводящих к атрофии, разрушению или дегенерации пигментного эпителия сетчатки, то есть в качестве лекарственного средства.

В этом контексте термин "клетки ПЭС" включает любую форму пролиферативных и непролиферативных клеток пигментного эпителия сетчатки, которые могут поддерживать или образовывать дополнительные дифференцированные функциональные ткани глаза. Клетки ПЭС гладкие, пигментированные и гексагональные по форме. Здоровые и полностью дифференцированные клетки ПЭС строят меланосомы, которые содержат светопоглощающий пигмент меланин. Соединения, которые способствуют дифференциации здоровых и функциональных клеток ПЭС, таким образом, приводят к присутствию пигментации.

Термин "рост клеток ПЭС млекопитающих" обозначает контролируемое стимулирование пролиферации клеток ПЭС и соответствующее увеличение количества клеток ПЭС.

Термин "предотвращение" относится к предотвращению или уменьшению признаков и симптомов, связанных с заболеваниями, связанными с ПЭС, в частности, с макулярной дегенерацией, ведущей к потере зрения у субъектов, подверженных риску развития такого заболевания. У указанных субъектов может сохраняться предрасположенность, но признаки и/или симптомы заболевания не проявляются или развиваются значительно дольше. Кроме того, данный термин также включает предотвращение дальнейшего ухудшения симптомов после возникновения заболевания.

Таким образом, настоящее изобретение относится к соединению формулы (I)

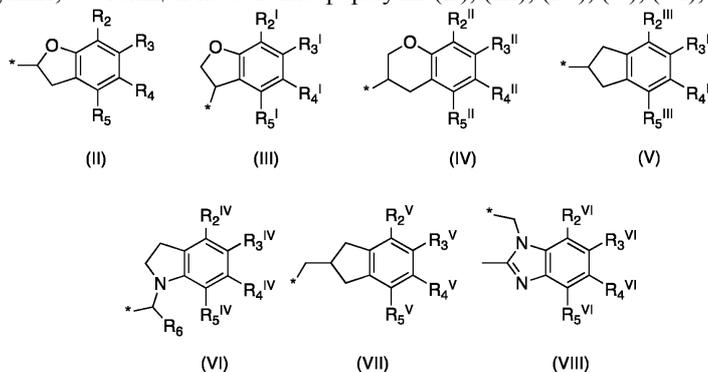


или его фармацевтически приемлемой соли, рацемической смеси, соответствующему таутомеру, соответствующему энантиомеру или, если применимо, соответствующему диастереомеру, где:

X представляет собой NH, либо O;

R₁₁, R₁₂ и R₁₃ независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, фтора, хлора, трифторметила, метила и дифторметокси;

A выбран из группы, состоящей из остатка формулы (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII) или (VIII)



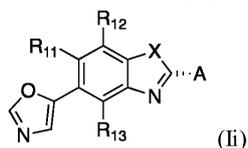
где "*" обозначает место присоединения к остальной части молекулы, и

R₂, R₃, R₄, R₅, R₂^I, R₃^I, R₄^I, R₅^I, R₂^{II}, R₃^{II}, R₄^{II}, R₅^{II}, R₂^{III}, R₃^{III}, R₄^{III}, R₅^{III}, R₂^{IV}, R₃^{IV}, R₄^{IV}, R₅^{IV}, R₂^V, R₃^V, R₄^V, R₅^V, R₂^{VI}, R₃^{VI}, R₄^{VI} и R₅^{VI} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, неразветвленного

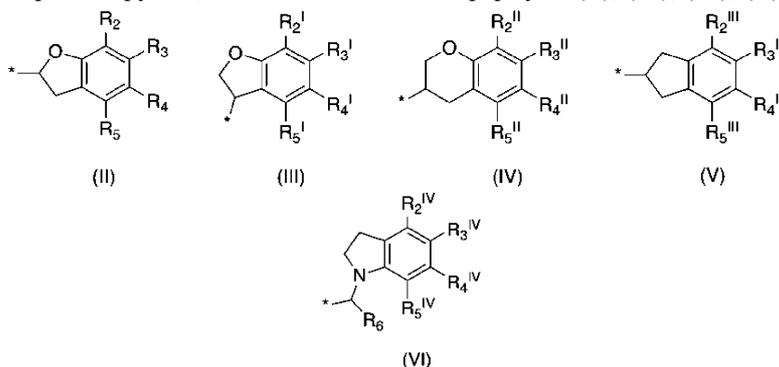
или разветвленного алкила, содержащего от 1 до 3 атомов углерода, фтора, хлора, брома, метокси, этокси, пропокси, трифторметила, 2,2,2-трифторэтила и дифторметокси и в остатке формулы (VI) R_6 выбран из группы, состоящей из водорода, неразветвленного или разветвленного алкила, содержащего от 1 до 3 атомов углерода, трифторметила и 2,2,2-трифторэтила.

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

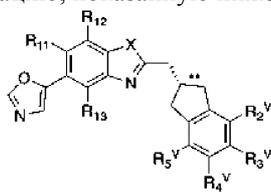
В одном из вариантов реализации настоящего изобретения асимметричный центр в положении * кольца остатка формулы (II), (III), (IV), (V) или асимметричный центр на боковой цепи формулы (VI) имеет конфигурацию, показанную ниже, т.е. соединение формулы (Ii)



при этом A выбран из группы, состоящей из остатка формулы (II), (III), (IV), (V) или (VI)

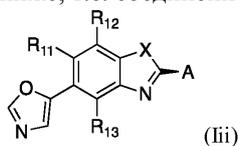


и в случае остатка формулы (VII) хиральный центр ** в соединении согласно настоящему изобретению предпочтительно имеет конфигурацию, показанную ниже

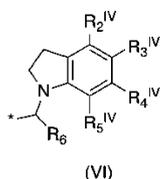
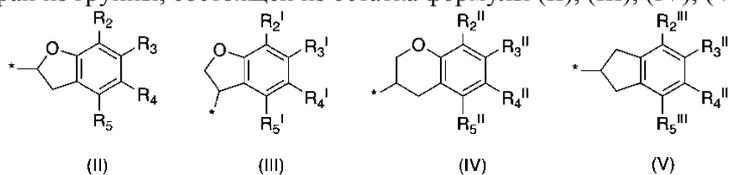


и X, R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_2^I , R_3^I , R_4^I , R_5^I , R_2^{II} , R_3^{II} , R_4^{II} , R_5^{II} , R_2^{III} , R_3^{III} , R_4^{III} , R_5^{III} , R_2^{IV} , R_3^{IV} , R_4^{IV} , R_5^{IV} , R_2^V , R_3^V , R_4^V , R_5^V и R_6 имеют такие же значения, как приведено выше.

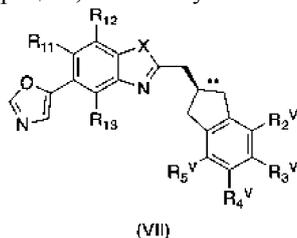
Согласно другому варианту реализации настоящего изобретения асимметричный центр в положении * кольца остатка формулы (II), (III), (IV) или (V) или асимметричный центр на боковой цепи формулы (VI) имеет конфигурацию, показанную ниже, т.е. соединение формулы (Iii)



при этом А выбран из группы, состоящей из остатка формулы (II), (III), (IV), (V) или (VI)



и в случае остатка формулы (VII) хиральный центр ** в соединении согласно настоящему изобретению предпочтительно имеет конфигурацию, показанную ниже



и X, R₂, R₃, R₄, R₅, R₂^I, R₃^I, R₄^I, R₅^I, R₂^{II}, R₃^{II}, R₄^{II}, R₅^{II}, R₂^{III}, R₃^{III}, R₄^{III}, R₅^{III}, R₂^{IV}, R₃^{IV}, R₄^{IV}, R₅^{IV}, R₂^V, R₃^V, R₄^V, R₅^V, R₂^{VI}, R₃^{VI}, R₄^{VI}, R₅^{VI} и R₆ имеют то же значение, которое приведено выше.

В соединениях формулы (I) остатки R₁₁, R₁₂ и R₁₃ предпочтительно независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, хлора и фтора. Наиболее предпочтительно все R₁₁, R₁₂ и R₁₃ представляют собой водород или только один из R₁₁, R₁₂ и R₁₃ выбран из группы, состоящей из хлора и фтора, а другие остатки представляют собой водород. Это означает, например, что R₁₁ представляет собой фтор, а R₁₂ и R₁₃ оба представляют собой водород.

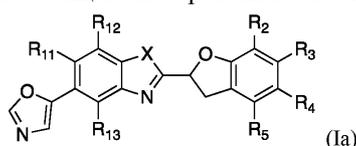
В одном варианте реализации настоящего изобретения в соединении формулы (I) X представляет собой O и R₂, R₃, R₄, R₅, R₂^I, R₃^I, R₄^I, R₅^I, R₂^{II}, R₃^{II}, R₄^{II}, R₅^{II}, R₂^{III}, R₃^{III}, R₄^{III}, R₅^{III}, R₂^{IV}, R₃^{IV}, R₄^{IV}, R₅^{IV}, R₂^V, R₃^V, R₄^V, R₅^V, R₂^{VI}, R₃^{VI}, R₄^{VI}, R₅^{VI} и R₆ имеют такое же значение, как приведено выше.

В другом варианте реализации настоящего изобретения в соединении формулы (I) X представляет собой NH и R₂, R₃, R₄, R₅, R₂^I, R₃^I, R₄^I, R₅^I, R₂^{II}, R₃^{II}, R₄^{II}, R₅^{II}, R₂^{III}, R₃^{III}, R₄^{III}, R₅^{III}, R₂^{IV}, R₃^{IV}, R₄^{IV}, R₅^{IV}, R₂^V, R₃^V, R₄^V, R₅^V, R₂^{VI}, R₃^{VI}, R₄^{VI}, R₅^{VI} и R₆ имеют такое же значение, как приведено выше.

Остаток А предпочтительно является незамещенным или монозамещенным. Термин "незамещенный" означает, что все из R₂, R₃, R₄, R₅, R₂^I, R₃^I, R₄^I, R₅^I, R₂^{II}, R₃^{II}, R₄^{II}, R₅^{II}, R₂^{III}, R₃^{III}, R₄^{III}, R₅^{III}, R₂^{IV}, R₃^{IV}, R₄^{IV}, R₅^{IV}, R₂^V, R₃^V, R₄^V, R₅^V, R₂^{VI}, R₃^{VI}, R₄^{VI} и R₅^{VI} представляют собой водород. В случае, если остаток А является монозамещенным, один из R₂, R₃, R₄, R₅, R₂^I, R₃^I, R₄^I, R₅^I, R₂^{II}, R₃^{II}, R₄^{II}, R₅^{II}, R₂^{III}, R₃^{III}, R₄^{III}, R₅^{III}, R₂^{IV}, R₃^{IV}, R₄^{IV}, R₅^{IV}, R₂^V, R₃^V, R₄^V, R₅^V, R₂^{VI}, R₃^{VI}, R₄^{VI} и R₅^{VI} предпочтительно выбран из группы, состоящей из фтора и хлора, а другие остатки представляют собой водород. Термин "монозамещенный" не относится к R₆ в остатке формулы (VI). Таким образом, для остатка формулы (VI) термин монозамещенный означает, что один из R₂^{IV}, R₃^{IV}, R₄^{IV}, R₅^{IV} отличается от водорода, и R₆ представляет собой водород, неразветвленный или разветвленный алкил, содержащий от 1 до 3 атомов углерода, трифторметил или 2,2,2-трифторэтил.

В остатке формулы (VI) R₆ предпочтительно представляет собой водород или неразветвленный или разветвленный алкил, содержащий от 1 до 3 атомов углерода, наиболее предпочтительно метил.

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



или его фармацевтически приемлемой соли, рацемической смеси, соответствующему энантиомеру или, если применимо, соответствующему диастереомеру, где

X, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₂, R₃, R₄ и R₅ имеют такие же значения, как приведено выше.

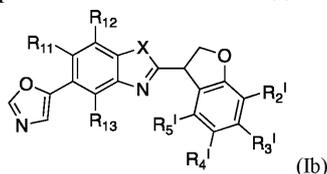
В соединениях формулы (Ia) остатки R₁₁, R₁₂ и R₁₃ предпочтительно независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, хлора и фтора. Наиболее предпочтительно все R₁₁, R₁₂ и R₁₃ представляют собой водород или только один из R₁₁, R₁₂ и R₁₃ выбран из группы, состоящей из хлора и фтора, а другие

остатки представляют собой водород.

В одном из вариантов реализации настоящего изобретения в соединении формулы (Ia) X представляет собой O и R₂, R₃, R₄, R₅ имеют такие же значения, как и выше, и где остаток А предпочтительно является незамещенным или монозамещенным.

В другом варианте реализации настоящего изобретения в соединении формулы (Ia) X представляет собой NH и R₂, R₃, R₄, R₅ имеют такое же значение, как и выше, и где остаток А предпочтительно является незамещенным или монозамещенным.

Другой вариант настоящего изобретения относится к соединению формулы (Ib)



или его фармацевтически приемлемой соли, рацемической смеси, соответствующему энантиомеру или, если применимо, соответствующему диастереомеру, где

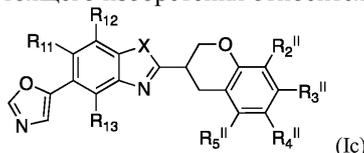
X, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₂^I, R₃^I, R₄^I и R₅^I имеют такие же значения, как приведено выше.

В соединениях формулы (Ib) остатки R₁₁, R₁₂ и R₁₃ предпочтительно независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, хлора и фтора. Наиболее предпочтительно все R₁₁, R₁₂ и R₁₃ представляют собой водород или только один из R₁₁, R₁₂ и R₁₃ выбран из группы, состоящей из хлора и фтора, а другие остатки представляют собой водород.

В одном из вариантов настоящего изобретения в соединении формулы (Ib) X представляет собой O, и R₂^I, R₃^I, R₄^I, R₅^I, имеют такое же значение, как выше, и где остаток А предпочтительно является незамещенным или монозамещенным.

В другом варианте настоящего изобретения в соединении формулы (Ib) X представляет собой NH, и R₂^I, R₃^I, R₄^I, R₅^I, имеют то же значение, что и выше, и где остаток А предпочтительно является незамещенным или монозамещенным.

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



или его фармацевтически приемлемой соли, рацемической смеси, соответствующему энантиомеру или, если применимо, соответствующему диастереомеру, где:

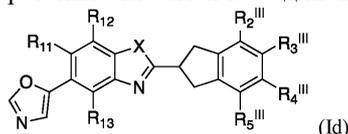
X, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₂^{II}, R₃^{II}, R₄^{II} и R₅^{II} имеют такие же значения, как приведено выше.

В соединениях формулы (Ic) остатки R₁₁, R₁₂ и R₁₃ предпочтительно независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, хлора и фтора. Наиболее предпочтительно все R₁₁, R₁₂ и R₁₃ представляют собой водород или только один из R₁₁, R₁₂ и R₁₃ выбран из группы, состоящей из хлора и фтора, а другие остатки представляют собой водород.

В одном варианте реализации настоящего изобретения в соединении формулы (Ic) X представляет собой O, и R₂^{II}, R₃^{II}, R₄^{II}, R₅^{II} имеют такое же значение, как и выше, и где остаток А предпочтительно является незамещенным или монозамещенным.

В другом варианте реализации настоящего изобретения в соединении формулы (Ic) X представляет собой NH, и R₂^{II}, R₃^{II}, R₄^{II}, R₅^{II} имеют такое же значение, как и выше, и где остаток А предпочтительно является незамещенным или монозамещенным.

Другой вариант настоящего изобретения относится к соединению формулы (Id)



или его фармацевтически приемлемой соли, рацемической смеси, соответствующему энантиомеру или, если применимо, соответствующему диастереомеру, где

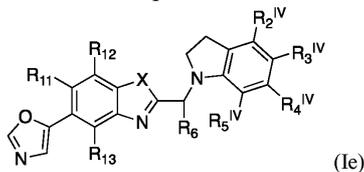
X, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₂^{III}, R₃^{III}, R₄^{III}, R₅^{III} имеют такие же значения, как приведено выше.

В соединениях формулы (Id) остатки R₁₁, R₁₂ и R₁₃ предпочтительно независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, хлора и фтора. Наиболее предпочтительно все R₁₁, R₁₂ и R₁₃ представляют собой водород или только один из R₁₁, R₁₂ и R₁₃ выбран из группы, состоящей из хлора и фтора, а другие остатки представляют собой водород.

В одном варианте настоящего изобретения в соединении формулы (Id) X представляет собой O, и R₂^{III}, R₃^{III}, R₄^{III}, R₅^{III} имеют такое же значение, как и выше, и где остаток А предпочтительно является незамещенным или монозамещенным.

В другом варианте настоящего изобретения в соединении формулы (Id) X представляет собой NH, и R_2^{III} , R_3^{III} , R_4^{III} , R_5^{III} имеют то же значение, что и выше, и где остаток А предпочтительно является незамещенным или монозамещенным.

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



или его фармацевтически приемлемой соли, рацемической смеси, соответствующему энантиомеру или, если применимо, соответствующему диастереомеру, где:

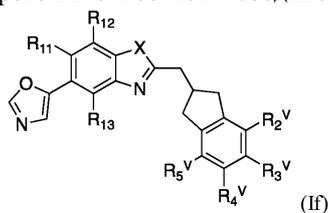
X, R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_2^{IV} , R_3^{IV} , R_4^{IV} , R_5^{IV} и R_6 имеют такие же значения, как приведено выше.

В соединениях формулы (Ie) остатки R_{11} , R_{12} и R_{13} предпочтительно независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, хлора и фтора. Наиболее предпочтительно все R_{11} , R_{12} и R_{13} представляют собой водород или только один из R_{11} , R_{12} и R_{13} выбран из группы, состоящей из хлора и фтора, а другие остатки представляют собой водород.

В одном варианте реализации настоящего изобретения в соединении формулы (Ie) X представляет собой O, и R_2^{IV} , R_3^{IV} , R_4^{IV} , R_5^{IV} и R_6 имеют такое же значение, как и выше, и где остаток А предпочтительно является незамещенным или монозамещенным.

В другом варианте реализации настоящего изобретения в соединении формулы (Ie) X представляет собой NH, и R_2^{IV} , R_3^{IV} , R_4^{IV} , R_5^{IV} и R_6 имеют такое же значение, как и выше, и где остаток А предпочтительно является незамещенным или монозамещенным.

Другой вариант настоящего изобретения относится к соединению формулы (If)



или его фармацевтически приемлемой соли, рацемической смеси, соответствующему энантиомеру или, если применимо, соответствующему диастереомеру, где:

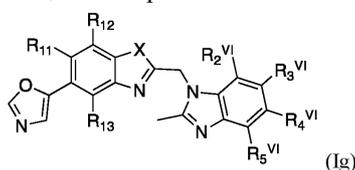
X, R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_2^V , R_3^V , R_4^V и R_5^V имеют такие же значения, как приведено выше.

В соединениях формулы (If) остатки R_{11} , R_{12} и R_{13} предпочтительно независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, хлора и фтора. Наиболее предпочтительно все R_{11} , R_{12} и R_{13} представляют собой водород или только один из R_{11} , R_{12} и R_{13} выбран из группы, состоящей из хлора и фтора, а другие остатки представляют собой водород.

В одном из вариантов настоящего изобретения в соединении формулы (If) X представляет собой O, и R_2^V , R_3^V , R_4^V , R_5^V имеют такое же значение, как и выше, и где остаток А предпочтительно является незамещенным или монозамещенным.

В другом варианте настоящего изобретения в соединении формулы (If) X представляет собой NH, и R_2^V , R_3^V , R_4^V , R_5^V имеют то же значение, что и выше, и где остаток А предпочтительно является незамещенным или монозамещенным.

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



или его фармацевтически приемлемой соли, рацемической смеси, соответствующему энантиомеру или, если применимо, соответствующему диастереомеру, где:

X, R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_2^{VI} , R_3^{VI} , R_4^{VI} и R_5^{VI} имеют такие же значения, как приведено выше.

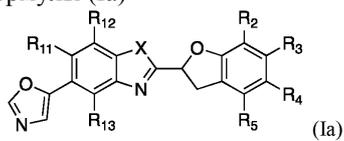
В соединениях формулы (Ig) остатки R_{11} , R_{12} и R_{13} предпочтительно независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, хлора и фтора. Наиболее предпочтительно все R_{11} , R_{12} и R_{13} представляют собой водород или только один из R_{11} , R_{12} и R_{13} выбран из группы, состоящей из хлора и фтора, а другие остатки представляют собой водород.

В одном варианте реализации настоящего изобретения в соединении формулы (Ig) X представляет собой O, и R_2^{VI} , R_3^{VI} , R_4^{VI} и R_5^{VI} имеют такое же значение, что и выше, и где остаток А предпочтительно является незамещенным или монозамещенным.

В другом варианте реализации настоящего изобретения в соединении формулы (Ig) X представляет

с собой NH, и R_2^{VI} , R_3^{VI} , R_4^{VI} и R_5^{VI} имеют такое же значение, как и выше, и где остаток А предпочтительно является незамещенным или монозамещенным.

Предпочтительно соединение формулы (Ia)



выбрано из группы, состоящей из соединений формулы (I), где R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_2 , R_3 , R_4 и R_5 имеют значения, указанные в табл. 1.

Таблица 1

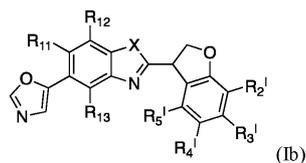
X	R ₁₁	R ₁₂	R ₁₃	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
N	H	H	H	H	H	H	H
N	H	H	H	F	H	H	H
N	H	H	H	H	F	H	H
N	H	H	H	H	Cl	H	H
N	H	H	H	H	CH ₃	H	H
N	H	H	H	H	CF ₃	H	H
N	H	H	H	H	OCH ₃	H	H
N	H	H	H	H	H	F	H
N	H	H	H	H	H	H	F
N	H	H	H	H	H	H	Cl
N	H	H	H	H	H	H	CH ₃
N	H	H	H	H	H	H	CF ₃
N	H	H	H	H	H	H	OCH ₃
N	F	H	H	H	H	H	H
N	F	H	H	F	H	H	H
N	F	H	H	H	F	H	H
N	F	H	H	H	Cl	H	H
N	F	H	H	H	CH ₃	H	H
N	F	H	H	H	CF ₃	H	H
N	F	H	H	H	OCH ₃	H	H
N	F	H	H	H	H	F	H
N	F	H	H	H	H	H	F

N	F	H	H	H	H	H	Cl
N	F	H	H	H	H	H	CH ₃
N	F	H	H	H	H	H	CF ₃
N	F	H	H	H	H	H	OCH ₃
N	Cl	H	H	H	H	H	H
N	Cl	H	H	F	H	H	H
N	Cl	H	H	H	F	H	H
N	Cl	H	H	H	Cl	H	H
N	Cl	H	H	H	CH ₃	H	H
N	Cl	H	H	H	CF ₃	H	H
N	Cl	H	H	H	OCH ₃	H	H
N	Cl	H	H	H	H	F	H
N	Cl	H	H	H	H	H	F
N	Cl	H	H	H	H	H	Cl
N	Cl	H	H	H	H	H	CH ₃
N	Cl	H	H	H	H	H	CF ₃
N	Cl	H	H	H	H	H	OCH ₃
N	H	F	H	H	H	H	H
N	H	F	H	F	H	H	H
N	H	F	H	H	F	H	H
N	H	F	H	H	Cl	H	H
N	H	F	H	H	CH ₃	H	H
N	H	F	H	H	CF ₃	H	H
N	H	F	H	H	OCH ₃	H	H
N	H	F	H	H	H	F	H
N	H	F	H	H	H	H	F
N	H	F	H	H	H	H	Cl
N	H	F	H	H	H	H	CH ₃
N	H	F	H	H	H	H	CF ₃
N	H	F	H	H	H	H	OCH ₃
N	H	Cl	H	H	H	H	H
N	H	Cl	H	F	H	H	H
N	H	Cl	H	H	F	H	H
N	H	Cl	H	H	Cl	H	H
N	H	Cl	H	H	CH ₃	H	H
N	H	Cl	H	H	CF ₃	H	H
N	H	Cl	H	H	OCH ₃	H	H
N	H	Cl	H	H	H	F	H
N	H	Cl	H	H	H	H	F
N	H	Cl	H	H	H	H	Cl
N	H	Cl	H	H	H	H	CH ₃
N	H	Cl	H	H	H	H	CF ₃
N	H	Cl	H	H	H	H	OCH ₃
N	H	H	F	H	H	H	H
N	H	H	F	F	H	H	H
N	H	H	F	H	F	H	H

N	H	H	F	H	Cl	H	H
N	H	H	F	H	CH ₃	H	H
N	H	H	F	H	CF ₃	H	H
N	H	H	F	H	OCH ₃	H	H
N	H	H	F	H	H	F	H
N	H	H	F	H	H	H	F
N	H	H	F	H	H	H	Cl
N	H	H	F	H	H	H	CH ₃
N	H	H	F	H	H	H	CF ₃
N	H	H	F	H	H	H	OCH ₃
N	H	H	Cl	H	H	H	H
N	H	H	Cl	F	H	H	H
N	H	H	Cl	H	F	H	H
N	H	H	Cl	H	Cl	H	H
N	H	H	Cl	H	CH ₃	H	H
N	H	H	Cl	H	CF ₃	H	H
N	H	H	Cl	H	OCH ₃	H	H
N	H	H	Cl	H	H	F	H
N	H	H	Cl	H	H	H	F
N	H	H	Cl	H	H	H	Cl
N	H	H	Cl	H	H	H	CH ₃
N	H	H	Cl	H	H	H	CF ₃
N	H	H	Cl	H	H	H	OCH ₃
O	H	H	H	H	H	H	H
O	H	H	H	H	F	H	H
O	H	H	H	H	F	H	H
O	H	H	H	H	Cl	H	H
O	H	H	H	H	CH ₃	H	H
O	H	H	H	H	CF ₃	H	H
O	H	H	H	H	OCH ₃	H	H
O	H	H	H	H	H	F	H
O	H	H	H	H	H	H	F
O	H	H	H	H	H	H	Cl
O	H	H	H	H	H	H	CH ₃
O	H	H	H	H	H	H	CF ₃
O	H	H	H	H	H	H	OCH ₃
O	F	H	H	H	H	H	H
O	F	H	H	F	H	H	H
O	F	H	H	H	F	H	H
O	F	H	H	H	Cl	H	H
O	F	H	H	H	CH ₃	H	H
O	F	H	H	H	CF ₃	H	H
O	F	H	H	H	OCH ₃	H	H
O	F	H	H	H	H	F	H
O	F	H	H	H	H	H	F
O	F	H	H	H	H	H	Cl

O	F	H	H	H	H	H	CH ₃
O	F	H	H	H	H	H	CF ₃
O	F	H	H	H	H	H	OCH ₃
O	Cl	H	H	H	H	H	H
O	Cl	H	H	F	H	H	H
O	Cl	H	H	H	F	H	H
O	Cl	H	H	H	Cl	H	H
O	Cl	H	H	H	CH ₃	H	H
O	Cl	H	H	H	CF ₃	H	H
O	Cl	H	H	H	OCH ₃	H	H
O	Cl	H	H	H	H	F	H
O	Cl	H	H	H	H	H	F
O	Cl	H	H	H	H	H	Cl
O	Cl	H	H	H	H	H	CH ₃
O	Cl	H	H	H	H	H	CF ₃
O	Cl	H	H	H	H	H	OCH ₃
O	H	F	H	H	H	H	H
O	H	F	H	F	H	H	H
O	H	F	H	H	F	H	H
O	H	F	H	H	Cl	H	H
O	H	F	H	H	CH ₃	H	H
O	H	F	H	H	CF ₃	H	H
O	H	F	H	H	OCH ₃	H	H
O	H	F	H	H	H	F	H
O	H	F	H	H	H	H	F
O	H	F	H	H	H	H	Cl
O	H	F	H	H	H	H	CH ₃
O	H	F	H	H	H	H	CF ₃
O	H	F	H	H	H	H	OCH ₃
O	H	Cl	H	H	H	H	H
O	H	Cl	H	F	H	H	H
O	H	Cl	H	H	F	H	H
O	H	Cl	H	H	Cl	H	H
O	H	Cl	H	H	CH ₃	H	H
O	H	Cl	H	H	CF ₃	H	H
O	H	Cl	H	H	OCH ₃	H	H
O	H	Cl	H	H	H	F	H
O	H	Cl	H	H	H	H	F
O	H	Cl	H	H	H	H	Cl
O	H	Cl	H	H	H	H	CH ₃
O	H	Cl	H	H	H	H	CF ₃
O	H	Cl	H	H	H	H	OCH ₃
O	H	H	F	H	H	H	H
O	H	H	F	F	H	H	H
O	H	H	F	H	F	H	H
O	H	H	F	H	Cl	H	H
O	H	H	F	H	CH ₃	H	H
O	H	H	F	H	CF ₃	H	H
O	H	H	F	H	OCH ₃	H	H
O	H	H	F	H	H	F	H
O	H	H	F	H	H	H	F
O	H	H	F	H	H	H	Cl
O	H	H	F	H	H	H	CH ₃
O	H	H	F	H	H	H	CF ₃
O	H	H	F	H	H	H	OCH ₃
O	H	H	Cl	H	H	H	H
O	H	H	Cl	F	H	H	H
O	H	H	Cl	H	F	H	H
O	H	H	Cl	H	Cl	H	H
O	H	H	Cl	H	CH ₃	H	H
O	H	H	Cl	H	CF ₃	H	H
O	H	H	Cl	H	OCH ₃	H	H
O	H	H	Cl	H	H	F	H
O	H	H	Cl	H	H	H	F
O	H	H	Cl	H	H	H	Cl
O	H	H	Cl	H	H	H	CH ₃
O	H	H	Cl	H	H	H	CF ₃
O	H	H	Cl	H	H	H	OCH ₃

Соединение формулы (Ib)



предпочтительно выбрано из группы, состоящей из соединений формулы (I), где R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_2^1 , R_3^1 , R_4^1 и R_5^1 имеют значения, указанные в табл. 2.

Таблица 2

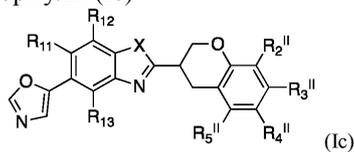
X	R_{11}	R_{12}	R_{13}	R_2^1	R_3^1	R_4^1	R_5^1
N	H	H	H	H	H	H	H
N	H	H	H	H	F	H	H
N	H	H	H	H	F	H	H
N	H	H	H	H	Cl	H	H
N	H	H	H	H	CH ₃	H	H
N	H	H	H	H	CF ₃	H	H
N	H	H	H	H	OCH ₃	H	H
N	H	H	H	H	H	F	H
N	H	H	H	H	H	H	F
N	H	H	H	H	H	H	Cl
N	H	H	H	H	H	H	CH ₃
N	H	H	H	H	H	H	CF ₃
N	H	H	H	H	H	H	OCH ₃
N	F	H	H	H	H	H	H
N	F	H	H	H	F	H	H
N	F	H	H	H	F	H	H
N	F	H	H	H	Cl	H	H
N	F	H	H	H	CH ₃	H	H
N	F	H	H	H	CF ₃	H	H
N	F	H	H	H	OCH ₃	H	H
N	F	H	H	H	H	F	H
N	F	H	H	H	H	H	F
N	F	H	H	H	H	H	Cl
N	F	H	H	H	H	H	CH ₃
N	F	H	H	H	H	H	CF ₃
N	F	H	H	H	H	H	OCH ₃
N	F	H	H	H	H	H	H
N	F	H	H	H	H	H	F
N	F	H	H	H	H	H	Cl
N	F	H	H	H	H	H	CH ₃
N	F	H	H	H	H	H	CF ₃
N	F	H	H	H	H	H	OCH ₃
N	F	H	H	H	H	H	H
N	F	H	H	H	H	H	F
N	F	H	H	H	H	H	Cl
N	F	H	H	H	H	H	CH ₃
N	F	H	H	H	H	H	CF ₃
N	F	H	H	H	H	H	OCH ₃
N	F	H	H	H	H	H	H
N	F	H	H	H	H	H	F
N	F	H	H	H	H	H	Cl
N	F	H	H	H	H	H	CH ₃
N	F	H	H	H	H	H	CF ₃
N	F	H	H	H	H	H	OCH ₃

N	H	Cl	H	H	H	H	H
N	H	Cl	H	F	H	H	H
N	H	Cl	H	H	F	H	H
N	H	Cl	H	H	Cl	H	H
N	H	Cl	H	H	CH ₃	H	H
N	H	Cl	H	H	CF ₃	H	H
N	H	Cl	H	H	OCH ₃	H	H
N	H	Cl	H	H	H	F	H
N	H	Cl	H	H	H	H	F
N	H	Cl	H	H	H	H	Cl
N	H	Cl	H	H	H	H	CH ₃
N	H	Cl	H	H	H	H	CF ₃
N	H	Cl	H	H	H	H	OCH ₃
N	H	H	F	H	H	H	H
N	H	H	F	F	H	H	H
N	H	H	F	H	F	H	H
N	H	H	F	H	Cl	H	H
N	H	H	F	H	CH ₃	H	H
N	H	H	F	H	CF ₃	H	H
N	H	H	F	H	OCH ₃	H	H
N	H	H	F	H	H	F	H
N	H	H	F	H	H	H	F
N	H	H	F	H	H	H	Cl
N	H	H	F	H	H	H	CH ₃
N	H	H	F	H	H	H	CF ₃
N	H	H	F	H	H	H	OCH ₃
N	H	H	Cl	H	H	H	H
N	H	H	Cl	F	H	H	H
N	H	H	Cl	H	F	H	H
N	H	H	Cl	H	Cl	H	H
N	H	H	Cl	H	CH ₃	H	H
N	H	H	Cl	H	CF ₃	H	H
N	H	H	Cl	H	OCH ₃	H	H
N	H	H	Cl	H	H	F	H
N	H	H	Cl	H	H	H	F
N	H	H	Cl	H	H	H	Cl
N	H	H	Cl	H	H	H	CH ₃
N	H	H	Cl	H	H	H	CF ₃
N	H	H	Cl	H	H	H	OCH ₃
O	H	H	H	H	H	H	H
O	H	H	H	F	H	H	H
O	H	H	H	H	F	H	H
O	H	H	H	H	Cl	H	H
O	H	H	H	H	CH ₃	H	H
O	H	H	H	H	CF ₃	H	H
O	H	H	H	H	OCH ₃	H	H

O	H	H	H	H	H	F	H
O	H	H	H	H	H	H	F
O	H	H	H	H	H	H	Cl
O	H	H	H	H	H	H	CH ₃
O	H	H	H	H	H	H	CF ₃
O	H	H	H	H	H	H	OCH ₃
O	F	H	H	H	H	H	H
O	F	H	H	F	H	H	H
O	F	H	H	H	F	H	H
O	F	H	H	H	Cl	H	H
O	F	H	H	H	CH ₃	H	H
O	F	H	H	H	CF ₃	H	H
O	F	H	H	H	OCH ₃	H	H
O	F	H	H	H	H	F	H
O	F	H	H	H	H	H	F
O	F	H	H	H	H	H	Cl
O	F	H	H	H	H	H	CH ₃
O	F	H	H	H	H	H	CF ₃
O	F	H	H	H	H	H	OCH ₃
O	Cl	H	H	H	H	H	H
O	Cl	H	H	F	H	H	H
O	Cl	H	H	H	F	H	H
O	Cl	H	H	H	Cl	H	H
O	Cl	H	H	H	CH ₃	H	H
O	Cl	H	H	H	CF ₃	H	H
O	Cl	H	H	H	OCH ₃	H	H
O	Cl	H	H	H	H	F	H
O	Cl	H	H	H	H	H	F
O	Cl	H	H	H	H	H	Cl
O	Cl	H	H	H	H	H	CH ₃
O	Cl	H	H	H	H	H	CF ₃
O	Cl	H	H	H	H	H	OCH ₃
O	H	F	H	H	H	H	H
O	H	F	H	F	H	H	H
O	H	F	H	H	F	H	H
O	H	F	H	H	Cl	H	H
O	H	F	H	H	CH ₃	H	H
O	H	F	H	H	CF ₃	H	H
O	H	F	H	H	OCH ₃	H	H
O	H	F	H	H	H	F	H
O	H	F	H	H	H	H	F
O	H	F	H	H	H	H	Cl
O	H	F	H	H	H	H	CH ₃
O	H	F	H	H	H	H	CF ₃
O	H	F	H	H	H	H	OCH ₃
O	H	Cl	H	H	H	H	H

O	H	Cl	H	F	H	H	H
O	H	Cl	H	H	F	H	H
O	H	Cl	H	H	Cl	H	H
O	H	Cl	H	H	CH ₃	H	H
O	H	Cl	H	H	CF ₃	H	H
O	H	Cl	H	H	OCH ₃	H	H
O	H	Cl	H	H	H	F	H
O	H	Cl	H	H	H	H	F
O	H	Cl	H	H	H	H	Cl
O	H	Cl	H	H	H	H	CH ₃
O	H	Cl	H	H	H	H	CF ₃
O	H	Cl	H	H	H	H	OCH ₃
O	H	H	F	H	H	H	H
O	H	H	F	F	H	H	H
O	H	H	F	H	F	H	H
O	H	H	F	H	Cl	H	H
O	H	H	F	H	CH ₃	H	H
O	H	H	F	H	CF ₃	H	H
O	H	H	F	H	OCH ₃	H	H
O	H	H	F	H	H	F	H
O	H	H	F	H	H	H	F
O	H	H	F	H	H	H	Cl
O	H	H	F	H	H	H	CH ₃
O	H	H	F	H	H	H	CF ₃
O	H	H	F	H	H	H	OCH ₃
O	H	H	Cl	H	H	H	H
O	H	H	Cl	F	H	H	H
O	H	H	Cl	H	F	H	H
O	H	H	Cl	H	Cl	H	H
O	H	H	Cl	H	CH ₃	H	H
O	H	H	Cl	H	CF ₃	H	H
O	H	H	Cl	H	OCH ₃	H	H
O	H	H	Cl	H	H	F	H
O	H	H	Cl	H	H	H	F
O	H	H	Cl	H	H	H	Cl
O	H	H	Cl	H	H	H	CH ₃
O	H	H	Cl	H	H	H	CF ₃
O	H	H	Cl	H	H	H	OCH ₃

Предпочтительно соединение формулы (Ic)



выбрано из группы, состоящей из соединений формулы (I), где X, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₂^{II}, R₃^{II}, R₄^{II} и R₅^{II} имеют значения, указанные в табл. 3.

Таблица 3

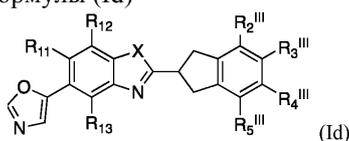
X	R ₁₁	R ₁₂	R ₁₃	R ₂ ^{II}	R ₃ ^{II}	R ₄ ^{II}	R ₅ ^{II}
N	H	H	H	H	H	H	H
N	H	H	H	F	H	H	H
N	H	H	H	H	F	H	H
N	H	H	H	H	Cl	H	H
N	H	H	H	H	CH ₃	H	H
N	H	H	H	H	CF ₃	H	H
N	H	H	H	H	OCH ₃	H	H
N	H	H	H	H	H	F	H
N	H	H	H	H	H	H	F
N	H	H	H	H	H	H	Cl
N	H	H	H	H	H	H	CH ₃
N	H	H	H	H	H	H	CF ₃
N	H	H	H	H	H	H	OCH ₃
N	F	H	H	H	H	H	H
N	F	H	H	H	F	H	H
N	F	H	H	H	H	H	H
N	F	H	H	H	Cl	H	H
N	F	H	H	H	CH ₃	H	H
N	F	H	H	H	CF ₃	H	H
N	F	H	H	H	OCH ₃	H	H
N	F	H	H	H	H	F	H
N	F	H	H	H	H	H	F
N	F	H	H	H	H	H	Cl
N	F	H	H	H	H	H	CH ₃
N	F	H	H	H	H	H	CF ₃
N	F	H	H	H	H	H	OCH ₃
N	Cl	H	H	H	H	H	H
N	Cl	H	H	H	F	H	H
N	Cl	H	H	H	H	F	H
N	Cl	H	H	H	Cl	H	H
N	Cl	H	H	H	CH ₃	H	H
N	Cl	H	H	H	CF ₃	H	H
N	Cl	H	H	H	OCH ₃	H	H

N	Cl	H	H	H	H	F	H
N	Cl	H	H	H	H	H	F
N	Cl	H	H	H	H	H	Cl
N	Cl	H	H	H	H	H	CH ₃
N	Cl	H	H	H	H	H	CF ₃
N	Cl	H	H	H	H	H	OCH ₃
N	H	F	H	H	H	H	H
N	H	F	H	F	H	H	H
N	H	F	H	H	F	H	H
N	H	F	H	H	Cl	H	H
N	H	F	H	H	CH ₃	H	H
N	H	F	H	H	CF ₃	H	H
N	H	F	H	H	OCH ₃	H	H
N	H	F	H	H	H	F	H
N	H	F	H	H	H	H	F
N	H	F	H	H	H	H	Cl
N	H	F	H	H	H	H	CH ₃
N	H	F	H	H	H	H	CF ₃
N	H	F	H	H	H	H	OCH ₃
N	H	Cl	H	H	H	H	H
N	H	Cl	H	F	H	H	H
N	H	Cl	H	H	F	H	H
N	H	Cl	H	H	Cl	H	H
N	H	Cl	H	H	CH ₃	H	H
N	H	Cl	H	H	CF ₃	H	H
N	H	Cl	H	H	OCH ₃	H	H
N	H	Cl	H	H	H	F	H
N	H	Cl	H	H	H	H	F
N	H	Cl	H	H	H	H	Cl
N	H	Cl	H	H	H	H	CH ₃
N	H	Cl	H	H	H	H	CF ₃
N	H	Cl	H	H	H	H	OCH ₃
N	H	H	F	H	H	H	H
N	H	H	F	F	H	H	H
N	H	H	F	H	F	H	H
N	H	H	F	H	Cl	H	H
N	H	H	F	H	CH ₃	H	H
N	H	H	F	H	CF ₃	H	H
N	H	H	F	H	OCH ₃	H	H
N	H	H	F	H	H	F	H
N	H	H	F	H	H	H	F
N	H	H	F	H	H	H	Cl
N	H	H	F	H	H	H	CH ₃
N	H	H	F	H	H	H	CF ₃
N	H	H	F	H	H	H	OCH ₃
N	H	H	Cl	H	H	H	H

N	H	H	Cl	F	H	H	H
N	H	H	Cl	H	F	H	H
N	H	H	Cl	H	Cl	H	H
N	H	H	Cl	H	CH ₃	H	H
N	H	H	Cl	H	CF ₃	H	H
N	H	H	Cl	H	OCH ₃	H	H
N	H	H	Cl	H	H	F	H
N	H	H	Cl	H	H	H	F
N	H	H	Cl	H	H	H	Cl
N	H	H	Cl	H	H	H	CH ₃
N	H	H	Cl	H	H	H	CF ₃
N	H	H	Cl	H	H	H	OCH ₃
O	H	H	H	H	H	H	H
O	H	H	H	F	H	H	H
O	H	H	H	H	F	H	H
O	H	H	H	H	Cl	H	H
O	H	H	H	H	CH ₃	H	H
O	H	H	H	H	CF ₃	H	H
O	H	H	H	H	OCH ₃	H	H
O	H	H	H	H	H	F	H
O	H	H	H	H	H	H	F
O	H	H	H	H	H	H	Cl
O	H	H	H	H	H	H	CH ₃
O	H	H	H	H	H	H	CF ₃
O	H	H	H	H	H	H	OCH ₃
O	F	H	H	H	H	H	H
O	F	H	H	H	F	H	H
O	F	H	H	H	F	H	H
O	F	H	H	H	Cl	H	H
O	F	H	H	H	CH ₃	H	H
O	F	H	H	H	CF ₃	H	H
O	F	H	H	H	OCH ₃	H	H
O	F	H	H	H	H	F	H
O	F	H	H	H	H	H	F
O	F	H	H	H	H	H	Cl
O	F	H	H	H	H	H	CH ₃
O	F	H	H	H	H	H	CF ₃
O	F	H	H	H	H	H	OCH ₃
O	Cl	H	H	H	H	H	H
O	Cl	H	H	F	H	H	H
O	Cl	H	H	H	F	H	H
O	Cl	H	H	H	Cl	H	H
O	Cl	H	H	H	CH ₃	H	H
O	Cl	H	H	H	CF ₃	H	H
O	Cl	H	H	H	OCH ₃	H	H
O	Cl	H	H	H	H	F	H

O	Cl	H	H	H	H	H	F
O	Cl	H	H	H	H	H	Cl
O	Cl	H	H	H	H	H	CH ₃
O	Cl	H	H	H	H	H	CF ₃
O	Cl	H	H	H	H	H	OCH ₃
O	H	F	H	H	H	H	H
O	H	F	H	F	H	H	H
O	H	F	H	H	F	H	H
O	H	F	H	H	Cl	H	H
O	H	F	H	H	CH ₃	H	H
O	H	F	H	H	CF ₃	H	H
O	H	F	H	H	OCH ₃	H	H
O	H	F	H	H	H	F	H
O	H	F	H	H	H	H	F
O	H	F	H	H	H	H	Cl
O	H	F	H	H	H	H	CH ₃
O	H	F	H	H	H	H	CF ₃
O	H	F	H	H	H	H	OCH ₃
O	H	Cl	H	H	H	H	H
O	H	Cl	H	F	H	H	H
O	H	Cl	H	H	F	H	H
O	H	Cl	H	H	Cl	H	H
O	H	Cl	H	H	CH ₃	H	H
O	H	Cl	H	H	CF ₃	H	H
O	H	Cl	H	H	OCH ₃	H	H
O	H	Cl	H	H	H	F	H
O	H	Cl	H	H	H	H	F
O	H	Cl	H	H	H	H	Cl
O	H	Cl	H	H	H	H	CH ₃
O	H	Cl	H	H	H	H	CF ₃
O	H	Cl	H	H	H	H	OCH ₃
O	H	H	F	H	H	H	H
O	H	H	F	F	H	H	H
O	H	H	F	H	F	H	H
O	H	H	F	H	Cl	H	H
O	H	H	F	H	CH ₃	H	H
O	H	H	F	H	CF ₃	H	H
O	H	H	F	H	OCH ₃	H	H
O	H	H	F	H	H	F	H
O	H	H	F	H	H	H	F
O	H	H	F	H	H	H	Cl
O	H	H	F	H	H	H	CH ₃
O	H	H	F	H	H	H	CF ₃
O	H	H	F	H	H	H	OCH ₃
O	H	H	Cl	H	H	H	H
O	H	H	Cl	F	H	H	H
O	H	H	Cl	H	F	H	H
O	H	H	Cl	H	Cl	H	H
O	H	H	Cl	H	CH ₃	H	H
O	H	H	Cl	H	CF ₃	H	H
O	H	H	Cl	H	OCH ₃	H	H
O	H	H	Cl	H	H	F	H
O	H	H	Cl	H	H	H	F
O	H	H	Cl	H	H	H	Cl
O	H	H	Cl	H	H	H	CH ₃
O	H	H	Cl	H	H	H	CF ₃
O	H	H	Cl	H	H	H	OCH ₃
O	H	H	Cl	H	H	H	H
O	H	H	Cl	H	H	H	OCH ₃

Предпочтительно соединение формулы (Id)



выбрано из группы, состоящей из соединений формулы (I), где R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₂^{III}, R₃^{III}, R₄^{III} и R₅^{III} имеют значения, указанные в табл. 4.

Таблица 4

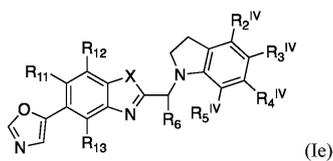
X	R ₁₁	R ₁₂	R ₁₃	R ₂ ^{III}	R ₃ ^{III}	R ₄ ^{III}	R ₅ ^{III}
N	H	H	H	H	H	H	H
N	H	H	H	F	H	H	H
N	H	H	H	H	F	H	H
N	H	H	H	H	Cl	H	H
N	H	H	H	H	CH ₃	H	H
N	H	H	H	H	CF ₃	H	H
N	H	H	H	H	OCH ₃	H	H
N	H	H	H	H	H	F	H
N	H	H	H	H	H	H	F
N	H	H	H	H	H	H	Cl
N	H	H	H	H	H	H	CH ₃
N	H	H	H	H	H	H	CF ₃
N	H	H	H	H	H	H	OCH ₃
N	F	H	H	H	H	H	H
N	F	H	H	F	H	H	H
N	F	H	H	H	F	H	H
N	F	H	H	H	Cl	H	H
N	F	H	H	H	CH ₃	H	H
N	F	H	H	H	CF ₃	H	H
N	F	H	H	H	OCH ₃	H	H
N	F	H	H	H	H	F	H
N	F	H	H	H	H	H	F
N	F	H	H	H	H	H	Cl
N	F	H	H	H	H	H	CH ₃
N	F	H	H	H	H	H	CF ₃
N	F	H	H	H	H	H	OCH ₃
N	Cl	H	H	H	H	H	H
N	Cl	H	H	H	F	H	H
N	Cl	H	H	H	F	H	H
N	Cl	H	H	H	Cl	H	H
N	Cl	H	H	H	CH ₃	H	H
N	Cl	H	H	H	CF ₃	H	H
N	Cl	H	H	H	OCH ₃	H	H
N	Cl	H	H	H	H	F	H
N	Cl	H	H	H	H	H	F
N	Cl	H	H	H	H	H	Cl
N	Cl	H	H	H	H	H	CH ₃
N	Cl	H	H	H	H	H	CF ₃
N	Cl	H	H	H	H	H	OCH ₃
N	H	F	H	H	H	H	H
N	H	F	H	F	H	H	H
N	H	F	H	H	F	H	H
N	H	F	H	H	Cl	H	H
N	H	F	H	H	CH ₃	H	H
N	H	F	H	H	CF ₃	H	H
N	H	F	H	H	OCH ₃	H	H
N	H	F	H	H	H	F	H
N	H	F	H	H	H	H	F
N	H	F	H	H	H	H	Cl
N	H	F	H	H	H	H	CH ₃
N	H	F	H	H	H	H	CF ₃
N	H	F	H	H	H	H	OCH ₃
N	H	Cl	H	H	H	H	H
N	H	Cl	H	F	H	H	H
N	H	Cl	H	H	F	H	H
N	H	Cl	H	H	Cl	H	H
N	H	Cl	H	H	CH ₃	H	H
N	H	Cl	H	H	CF ₃	H	H
N	H	Cl	H	H	OCH ₃	H	H
N	H	Cl	H	H	H	F	H
N	H	Cl	H	H	H	H	F
N	H	Cl	H	H	H	H	Cl
N	H	Cl	H	H	H	H	CH ₃
N	H	Cl	H	H	H	H	CF ₃

N	H	Cl	H	H	H	H	OCH ₃
N	H	H	F	H	H	H	H
N	H	H	F	F	H	H	H
N	H	H	F	H	F	H	H
N	H	H	F	H	Cl	H	H
N	H	H	F	H	CH ₃	H	H
N	H	H	F	H	CF ₃	H	H
N	H	H	F	H	OCH ₃	H	H
N	H	H	F	H	H	F	H
N	H	H	F	H	H	H	F
N	H	H	F	H	H	H	Cl
N	H	H	F	H	H	H	CH ₃
N	H	H	F	H	H	H	CF ₃
N	H	H	F	H	H	H	OCH ₃
N	H	H	Cl	H	H	H	H
N	H	H	Cl	F	H	H	H
N	H	H	Cl	H	F	H	H
N	H	H	Cl	H	Cl	H	H
N	H	H	Cl	H	CH ₃	H	H
N	H	H	Cl	H	CF ₃	H	H
N	H	H	Cl	H	OCH ₃	H	H
N	H	H	Cl	H	H	F	H
N	H	H	Cl	H	H	H	F
N	H	H	Cl	H	H	H	Cl
N	H	H	Cl	H	H	H	CH ₃
N	H	H	Cl	H	H	H	CF ₃
N	H	H	Cl	H	H	H	OCH ₃
O	H	H	H	H	H	H	H
O	H	H	H	F	H	H	H
O	H	H	H	H	F	H	H
O	H	H	H	H	Cl	H	H
O	H	H	H	H	CH ₃	H	H
O	H	H	H	H	CF ₃	H	H
O	H	H	H	H	OCH ₃	H	H
O	H	H	H	H	H	F	H
O	H	H	H	H	H	H	F
O	H	H	H	H	H	H	Cl
O	H	H	H	H	H	H	CH ₃
O	H	H	H	H	H	H	CF ₃
O	H	H	H	H	H	H	OCH ₃
O	F	H	H	H	H	H	H
O	F	H	H	F	H	H	H
O	F	H	H	H	F	H	H
O	F	H	H	H	Cl	H	H
O	F	H	H	H	CH ₃	H	H
O	F	H	H	H	CF ₃	H	H

O	F	H	H	H	OCH ₃	H	H
O	F	H	H	H	H	F	H
O	F	H	H	H	H	H	F
O	F	H	H	H	H	H	Cl
O	F	H	H	H	H	H	CH ₃
O	F	H	H	H	H	H	CF ₃
O	F	H	H	H	H	H	OCH ₃
O	Cl	H	H	H	H	H	H
O	Cl	H	H	H	F	H	H
O	Cl	H	H	H	F	H	H
O	Cl	H	H	H	Cl	H	H
O	Cl	H	H	H	CH ₃	H	H
O	Cl	H	H	H	CF ₃	H	H
O	Cl	H	H	H	OCH ₃	H	H
O	Cl	H	H	H	H	F	H
O	Cl	H	H	H	H	H	F
O	Cl	H	H	H	H	H	Cl
O	Cl	H	H	H	H	H	CH ₃
O	Cl	H	H	H	H	H	CF ₃
O	Cl	H	H	H	H	H	OCH ₃
O	H	F	H	H	H	H	H
O	H	F	H	F	H	H	H
O	H	F	H	H	F	H	H
O	H	F	H	H	Cl	H	H
O	H	F	H	H	CH ₃	H	H
O	H	F	H	H	CF ₃	H	H
O	H	F	H	H	OCH ₃	H	H
O	H	F	H	H	H	F	H
O	H	F	H	H	H	H	F
O	H	F	H	H	H	H	Cl
O	H	F	H	H	H	H	CH ₃
O	H	F	H	H	H	H	CF ₃
O	H	F	H	H	H	H	OCH ₃
O	H	Cl	H	H	H	H	H
O	H	Cl	H	F	H	H	H
O	H	Cl	H	H	F	H	H
O	H	Cl	H	H	Cl	H	H
O	H	Cl	H	H	CH ₃	H	H
O	H	Cl	H	H	CF ₃	H	H
O	H	Cl	H	H	OCH ₃	H	H
O	H	Cl	H	H	H	F	H
O	H	Cl	H	H	H	H	F
O	H	Cl	H	H	H	H	Cl
O	H	Cl	H	H	H	H	CH ₃
O	H	Cl	H	H	H	H	CF ₃
O	H	Cl	H	H	H	H	OCH ₃

O	H	H	F	H	H	H	H
O	H	H	F	F	H	H	H
O	H	H	F	H	F	H	H
O	H	H	F	H	Cl	H	H
O	H	H	F	H	CH ₃	H	H
O	H	H	F	H	CF ₃	H	H
O	H	H	F	H	OCH ₃	H	H
O	H	H	F	H	H	F	H
O	H	H	F	H	H	H	F
O	H	H	F	H	H	H	Cl
O	H	H	F	H	H	H	CH ₃
O	H	H	F	H	H	H	CF ₃
O	H	H	F	H	H	H	OCH ₃
O	H	H	Cl	H	H	H	H
O	H	H	Cl	F	H	H	H
O	H	H	Cl	H	F	H	H
O	H	H	Cl	H	Cl	H	H
O	H	H	Cl	H	CH ₃	H	H
O	H	H	Cl	H	CF ₃	H	H
O	H	H	Cl	H	OCH ₃	H	H
O	H	H	Cl	H	H	F	H
O	H	H	Cl	H	H	H	F
O	H	H	Cl	H	H	H	Cl
O	H	H	Cl	H	H	H	CH ₃
O	H	H	Cl	H	H	H	CF ₃
O	H	H	Cl	H	H	H	OCH ₃

Соединение формулы (Ie)



предпочтительно выбрано из группы, состоящей из соединений формулы (I), где R₁₁, R₁₂, R₁₃, R_{2^{VI}}, R_{3^{VI}}, R_{4^{VI}}, R_{5^{VI}} и R₆ имеют значения, указанные в табл. 5.

Таблица 5

X	R ₁₁	R ₁₂	R ₁₃	R _{2^{IV}}	R _{3^{IV}}	R _{4^{IV}}	R _{5^{IV}}	R ₆
N	H	H	H	H	H	H	H	CH ₃
N	H	H	H	F	H	H	H	CH ₃
N	H	H	H	H	F	H	H	CH ₃

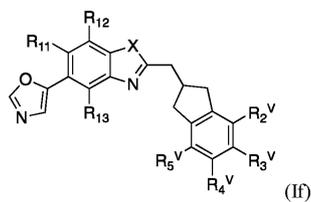
N	H	H	H	H	Cl	H	H	CH ₃
N	H	H	H	H	CH ₃	H	H	CH ₃
N	H	H	H	H	CF ₃	H	H	CH ₃
N	H	H	H	H	OCH ₃	H	H	CH ₃
N	H	H	H	H	H	F	H	CH ₃
N	H	H	H	H	H	H	F	CH ₃
N	H	H	H	H	H	H	Cl	CH ₃
N	H	H	H	H	H	H	CH ₃	CH ₃
N	H	H	H	H	H	H	CF ₃	CH ₃
N	H	H	H	H	H	H	OCH ₃	CH ₃
N	F	H	H	H	H	H	H	CH ₃
N	F	H	H	F	H	H	H	CH ₃
N	F	H	H	H	H	F	H	CH ₃
N	F	H	H	H	Cl	H	H	CH ₃
N	F	H	H	H	CH ₃	H	H	CH ₃
N	F	H	H	H	CF ₃	H	H	CH ₃
N	F	H	H	H	OCH ₃	H	H	CH ₃
N	F	H	H	H	H	F	H	CH ₃
N	F	H	H	H	H	H	F	CH ₃
N	F	H	H	H	H	H	Cl	CH ₃
N	F	H	H	H	H	H	CH ₃	CH ₃
N	F	H	H	H	H	H	CF ₃	CH ₃
N	F	H	H	H	H	H	OCH ₃	CH ₃
N	Cl	H	H	H	H	H	H	CH ₃
N	Cl	H	H	F	H	H	H	CH ₃
N	Cl	H	H	H	F	H	H	CH ₃
N	Cl	H	H	H	Cl	H	H	CH ₃
N	Cl	H	H	H	CH ₃	H	H	CH ₃
N	Cl	H	H	H	CF ₃	H	H	CH ₃
N	Cl	H	H	H	OCH ₃	H	H	CH ₃
N	Cl	H	H	H	H	F	H	CH ₃
N	Cl	H	H	H	H	H	F	CH ₃
N	Cl	H	H	H	H	H	Cl	CH ₃
N	Cl	H	H	H	H	H	CH ₃	CH ₃
N	Cl	H	H	H	H	H	CF ₃	CH ₃
N	Cl	H	H	H	H	H	OCH ₃	CH ₃
N	H	F	H	H	H	H	H	CH ₃
N	H	F	H	F	H	H	H	CH ₃
N	H	F	H	H	F	H	H	CH ₃
N	H	F	H	H	Cl	H	H	CH ₃
N	H	F	H	H	CH ₃	H	H	CH ₃
N	H	F	H	H	CF ₃	H	H	CH ₃
N	H	F	H	H	OCH ₃	H	H	CH ₃
N	H	F	H	H	H	F	H	CH ₃
N	H	F	H	H	H	H	F	CH ₃
N	H	F	H	H	H	H	Cl	CH ₃

N	H	F	H	H	H	H	CH ₃	CH ₃
N	H	F	H	H	H	H	CF ₃	CH ₃
N	H	F	H	H	H	H	OCH ₃	CH ₃
N	H	Cl	H	H	H	H	H	CH ₃
N	H	Cl	H	F	H	H	H	CH ₃
N	H	Cl	H	H	F	H	H	CH ₃
N	H	Cl	H	H	Cl	H	H	CH ₃
N	H	Cl	H	H	CH ₃	H	H	CH ₃
N	H	Cl	H	H	CF ₃	H	H	CH ₃
N	H	Cl	H	H	OCH ₃	H	H	CH ₃
N	H	Cl	H	H	H	F	H	CH ₃
N	H	Cl	H	H	H	H	F	CH ₃
N	H	Cl	H	H	H	H	Cl	CH ₃
N	H	Cl	H	H	H	H	CH ₃	CH ₃
N	H	Cl	H	H	H	H	CF ₃	CH ₃
N	H	Cl	H	H	H	H	OCH ₃	CH ₃
N	H	H	F	H	H	H	H	CH ₃
N	H	H	F	F	H	H	H	CH ₃
N	H	H	F	H	F	H	H	CH ₃
N	H	H	F	H	Cl	H	H	CH ₃
N	H	H	F	H	CH ₃	H	H	CH ₃
N	H	H	F	H	CF ₃	H	H	CH ₃
N	H	H	F	H	OCH ₃	H	H	CH ₃
N	H	H	F	H	H	F	H	CH ₃
N	H	H	F	H	H	H	F	CH ₃
N	H	H	F	H	H	H	Cl	CH ₃
N	H	H	F	H	H	H	CH ₃	CH ₃
N	H	H	F	H	H	H	CF ₃	CH ₃
N	H	H	F	H	H	H	OCH ₃	CH ₃
N	H	H	Cl	H	H	H	H	CH ₃
N	H	H	Cl	F	H	H	H	CH ₃
N	H	H	Cl	H	F	H	H	CH ₃
N	H	H	Cl	H	Cl	H	H	CH ₃
N	H	H	Cl	H	CH ₃	H	H	CH ₃
N	H	H	Cl	H	CF ₃	H	H	CH ₃
N	H	H	Cl	H	OCH ₃	H	H	CH ₃
N	H	H	Cl	H	H	F	H	CH ₃
N	H	H	Cl	H	H	H	F	CH ₃
N	H	H	Cl	H	H	H	Cl	CH ₃
N	H	H	Cl	H	H	H	CH ₃	CH ₃
N	H	H	Cl	H	H	H	CF ₃	CH ₃
N	H	H	Cl	H	H	H	OCH ₃	CH ₃
O	H	H	H	H	H	H	H	CH ₃
O	H	H	H	F	H	H	H	CH ₃
O	H	H	H	H	F	H	H	CH ₃
O	H	H	H	H	Cl	H	H	CH ₃

O	H	H	H	H	CH ₃	H	H	CH ₃
O	H	H	H	H	CF ₃	H	H	CH ₃
O	H	H	H	H	OCH ₃	H	H	CH ₃
O	H	H	H	H	H	F	H	CH ₃
O	H	H	H	H	H	H	F	CH ₃
O	H	H	H	H	H	H	Cl	CH ₃
O	H	H	H	H	H	H	CH ₃	CH ₃
O	H	H	H	H	H	H	CF ₃	CH ₃
O	H	H	H	H	H	H	OCH ₃	CH ₃
O	F	H	H	H	H	H	H	CH ₃
O	F	H	H	F	H	H	H	CH ₃
O	F	H	H	H	H	F	H	CH ₃
O	F	H	H	H	Cl	H	H	CH ₃
O	F	H	H	H	CH ₃	H	H	CH ₃
O	F	H	H	H	CF ₃	H	H	CH ₃
O	F	H	H	H	OCH ₃	H	H	CH ₃
O	F	H	H	H	H	F	H	CH ₃
O	F	H	H	H	H	H	F	CH ₃
O	F	H	H	H	H	H	Cl	CH ₃
O	F	H	H	H	H	H	CH ₃	CH ₃
O	F	H	H	H	H	H	CF ₃	CH ₃
O	F	H	H	H	H	H	OCH ₃	CH ₃
O	Cl	H	H	H	H	H	H	CH ₃
O	Cl	H	H	F	H	H	H	CH ₃
O	Cl	H	H	H	F	H	H	CH ₃
O	Cl	H	H	H	Cl	H	H	CH ₃
O	Cl	H	H	H	CH ₃	H	H	CH ₃
O	Cl	H	H	H	CF ₃	H	H	CH ₃
O	Cl	H	H	H	OCH ₃	H	H	CH ₃
O	Cl	H	H	H	H	F	H	CH ₃
O	Cl	H	H	H	H	H	F	CH ₃
O	Cl	H	H	H	H	H	Cl	CH ₃
O	Cl	H	H	H	H	H	CH ₃	CH ₃
O	Cl	H	H	H	H	H	CF ₃	CH ₃
O	Cl	H	H	H	H	H	OCH ₃	CH ₃
O	H	F	H	H	H	H	H	CH ₃
O	H	F	H	F	H	H	H	CH ₃
O	H	F	H	H	F	H	H	CH ₃
O	H	F	H	H	Cl	H	H	CH ₃
O	H	F	H	H	CH ₃	H	H	CH ₃
O	H	F	H	H	CF ₃	H	H	CH ₃
O	H	F	H	H	OCH ₃	H	H	CH ₃
O	H	F	H	H	H	F	H	CH ₃
O	H	F	H	H	H	H	F	CH ₃
O	H	F	H	H	H	H	Cl	CH ₃
O	H	F	H	H	H	H	CH ₃	CH ₃

O	H	F	H	H	H	H	CF ₃	CH ₃
O	H	F	H	H	H	H	OCH ₃	CH ₃
O	H	Cl	H	H	H	H	H	CH ₃
O	H	Cl	H	F	H	H	H	CH ₃
O	H	Cl	H	H	F	H	H	CH ₃
O	H	Cl	H	H	Cl	H	H	CH ₃
O	H	Cl	H	H	CH ₃	H	H	CH ₃
O	H	Cl	H	H	CF ₃	H	H	CH ₃
O	H	Cl	H	H	OCH ₃	H	H	CH ₃
O	H	Cl	H	H	H	F	H	CH ₃
O	H	Cl	H	H	H	H	F	CH ₃
O	H	Cl	H	H	H	H	Cl	CH ₃
O	H	Cl	H	H	H	H	CH ₃	CH ₃
O	H	Cl	H	H	H	H	CF ₃	CH ₃
O	H	Cl	H	H	H	H	OCH ₃	CH ₃
O	H	H	F	H	H	H	H	CH ₃
O	H	H	F	F	H	H	H	CH ₃
O	H	H	F	H	F	H	H	CH ₃
O	H	H	F	H	Cl	H	H	CH ₃
O	H	H	F	H	CH ₃	H	H	CH ₃
O	H	H	F	H	CF ₃	H	H	CH ₃
O	H	H	F	H	OCH ₃	H	H	CH ₃
O	H	H	F	H	H	F	H	CH ₃
O	H	H	F	H	H	H	F	CH ₃
O	H	H	F	H	H	H	Cl	CH ₃
O	H	H	F	H	H	H	H	CH ₃
O	H	H	F	H	H	H	CF ₃	CH ₃
O	H	H	F	H	H	H	OCH ₃	CH ₃
O	H	H	Cl	H	H	H	H	CH ₃
O	H	H	Cl	F	H	H	H	CH ₃
O	H	H	Cl	H	F	H	H	CH ₃
O	H	H	Cl	H	Cl	H	H	CH ₃
O	H	H	Cl	H	CH ₃	H	H	CH ₃
O	H	H	Cl	H	CF ₃	H	H	CH ₃
O	H	H	Cl	H	OCH ₃	H	H	CH ₃
O	H	H	Cl	H	H	F	H	CH ₃
O	H	H	Cl	H	H	H	F	CH ₃
O	H	H	Cl	H	H	H	Cl	CH ₃
O	H	H	Cl	H	H	H	CH ₃	CH ₃
O	H	H	Cl	H	H	H	CF ₃	CH ₃
O	H	H	Cl	H	H	H	OCH ₃	CH ₃

Соединение формулы (If)



предпочтительно выбрано из группы, состоящей из соединений формулы (I), где R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₂^V, R₃^V, R₄^V и R₅^V имеют значения, указанные в табл. 6.

Таблица 6

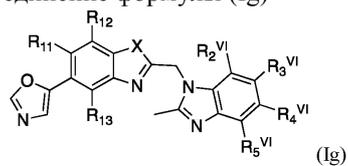
X	R ₁₁	R ₁₂	R ₁₃	R ₂ ^V	R ₃ ^B	R ₄ ^B	R ₅ ^B
N	H	H	H	H	H	H	H
N	H	H	H	F	H	H	H
N	H	H	H	H	F	H	H
N	H	H	H	H	Cl	H	H
N	H	H	H	H	CH ₃	H	H
N	H	H	H	H	CF ₃	H	H
N	H	H	H	H	OCH ₃	H	H
N	H	H	H	H	H	F	H
N	H	H	H	H	H	H	F
N	H	H	H	H	H	H	Cl
N	H	H	H	H	H	H	CH ₃
N	H	H	H	H	H	H	CF ₃
N	H	H	H	H	H	H	OCH ₃
N	F	H	H	H	H	H	H
N	F	H	H	F	H	H	H
N	F	H	H	H	F	H	H
N	F	H	H	H	Cl	H	H
N	F	H	H	H	CH ₃	H	H
N	F	H	H	H	CF ₃	H	H
N	F	H	H	H	OCH ₃	H	H
N	F	H	H	H	H	F	H
N	F	H	H	H	H	H	F
N	F	H	H	H	H	H	Cl
N	F	H	H	H	H	H	CH ₃
N	F	H	H	H	H	H	CF ₃
N	F	H	H	H	H	H	OCH ₃
N	Cl	H	H	H	H	H	H
N	Cl	H	H	F	H	H	H
N	Cl	H	H	H	F	H	H
N	Cl	H	H	H	Cl	H	H
N	Cl	H	H	H	CH ₃	H	H

N	Cl	H	H	H	CF ₃	H	H
N	Cl	H	H	H	OCH ₃	H	H
N	Cl	H	H	H	H	F	H
N	Cl	H	H	H	H	H	F
N	Cl	H	H	H	H	H	Cl
N	Cl	H	H	H	H	H	CH ₃
N	Cl	H	H	H	H	H	CF ₃
N	Cl	H	H	H	H	H	OCH ₃
N	H	F	H	H	H	H	H
N	H	F	H	H	F	H	H
N	H	F	H	H	F	H	H
N	H	F	H	H	Cl	H	H
N	H	F	H	H	CH ₃	H	H
N	H	F	H	H	CF ₃	H	H
N	H	F	H	H	OCH ₃	H	H
N	H	F	H	H	H	F	H
N	H	F	H	H	H	H	F
N	H	F	H	H	H	H	Cl
N	H	F	H	H	H	H	CH ₃
N	H	F	H	H	H	H	CF ₃
N	H	F	H	H	H	H	OCH ₃
N	H	Cl	H	H	H	H	H
N	H	Cl	H	F	H	H	H
N	H	Cl	H	H	F	H	H
N	H	Cl	H	H	Cl	H	H
N	H	Cl	H	H	CH ₃	H	H
N	H	Cl	H	H	CF ₃	H	H
N	H	Cl	H	H	OCH ₃	H	H
N	H	Cl	H	H	H	F	H
N	H	Cl	H	H	H	H	F
N	H	Cl	H	H	H	H	Cl
N	H	Cl	H	H	H	H	CH ₃
N	H	Cl	H	H	H	H	CF ₃
N	H	Cl	H	H	H	H	OCH ₃
N	H	H	F	H	H	H	H
N	H	H	F	F	H	H	H
N	H	H	F	H	F	H	H
N	H	H	F	H	Cl	H	H
N	H	H	F	H	CH ₃	H	H
N	H	H	F	H	CF ₃	H	H
N	H	H	F	H	OCH ₃	H	H
N	H	H	F	H	H	F	H
N	H	H	F	H	H	H	F
N	H	H	F	H	H	H	Cl
N	H	H	F	H	H	H	CH ₃
N	H	H	F	H	H	H	CF ₃

N	H	H	F	H	H	H	OCH ₃
N	H	H	Cl	H	H	H	H
N	H	H	Cl	F	H	H	H
N	H	H	Cl	H	F	H	H
N	H	H	Cl	H	Cl	H	H
N	H	H	Cl	H	CH ₃	H	H
N	H	H	Cl	H	CF ₃	H	H
N	H	H	Cl	H	OCH ₃	H	H
N	H	H	Cl	H	H	F	H
N	H	H	Cl	H	H	H	F
N	H	H	Cl	H	H	H	Cl
N	H	H	Cl	H	H	H	CH ₃
N	H	H	Cl	H	H	H	CF ₃
N	H	H	Cl	H	H	H	OCH ₃
O	H	H	H	H	H	H	H
O	H	H	H	H	F	H	H
O	H	H	H	H	F	H	H
O	H	H	H	H	Cl	H	H
O	H	H	H	H	CH ₃	H	H
O	H	H	H	H	CF ₃	H	H
O	H	H	H	H	OCH ₃	H	H
O	H	H	H	H	H	F	H
O	H	H	H	H	H	H	F
O	H	H	H	H	H	H	Cl
O	H	H	H	H	H	H	CH ₃
O	H	H	H	H	H	H	CF ₃
O	H	H	H	H	H	H	OCH ₃
O	F	H	H	H	H	H	H
O	F	H	H	H	F	H	H
O	F	H	H	H	F	H	H
O	F	H	H	H	Cl	H	H
O	F	H	H	H	CH ₃	H	H
O	F	H	H	H	CF ₃	H	H
O	F	H	H	H	OCH ₃	H	H
O	F	H	H	H	H	F	H
O	F	H	H	H	H	H	F
O	F	H	H	H	H	H	Cl
O	F	H	H	H	H	H	CH ₃
O	F	H	H	H	H	H	CF ₃
O	F	H	H	H	H	H	OCH ₃
O	Cl	H	H	H	H	H	H
O	Cl	H	H	H	F	H	H
O	Cl	H	H	H	F	H	H
O	Cl	H	H	H	Cl	H	H
O	Cl	H	H	H	CH ₃	H	H
O	Cl	H	H	H	CF ₃	H	H

O	Cl	H	H	H	OCH ₃	H	H
O	Cl	H	H	H	H	F	H
O	Cl	H	H	H	H	H	F
O	Cl	H	H	H	H	H	Cl
O	Cl	H	H	H	H	H	CH ₃
O	Cl	H	H	H	H	H	CF ₃
O	Cl	H	H	H	H	H	OCH ₃
O	H	F	H	H	H	H	H
O	H	F	H	F	H	H	H
O	H	F	H	H	F	H	H
O	H	F	H	H	Cl	H	H
O	H	F	H	H	CH ₃	H	H
O	H	F	H	H	CF ₃	H	H
O	H	F	H	H	OCH ₃	H	H
O	H	F	H	H	H	F	H
O	H	F	H	H	H	H	F
O	H	F	H	H	H	H	Cl
O	H	F	H	H	H	H	CH ₃
O	H	F	H	H	H	H	CF ₃
O	H	F	H	H	H	H	OCH ₃
O	H	Cl	H	H	H	H	H
O	H	Cl	H	F	H	H	H
O	H	Cl	H	H	F	H	H
O	H	Cl	H	H	Cl	H	H
O	H	Cl	H	H	CH ₃	H	H
O	H	Cl	H	H	CF ₃	H	H
O	H	Cl	H	H	OCH ₃	H	H
O	H	Cl	H	H	H	F	H
O	H	Cl	H	H	H	H	F
O	H	Cl	H	H	H	H	Cl
O	H	Cl	H	H	H	H	CH ₃
O	H	Cl	H	H	H	H	CF ₃
O	H	Cl	H	H	H	H	OCH ₃
O	H	H	F	H	H	H	H
O	H	H	F	F	H	H	H
O	H	H	F	H	F	H	H
O	H	H	F	H	Cl	H	H
O	H	H	F	H	CH ₃	H	H
O	H	H	F	H	CF ₃	H	H
O	H	H	F	H	OCH ₃	H	H
O	H	H	F	H	H	F	H
O	H	H	F	H	H	H	F
O	H	H	F	H	H	H	Cl
O	H	H	F	H	H	H	CH ₃
O	H	H	F	H	H	H	CF ₃
O	H	H	F	H	H	H	OCH ₃
O	H	H	Cl	H	H	H	H
O	H	H	Cl	F	H	H	H
O	H	H	Cl	H	F	H	H
O	H	H	Cl	H	Cl	H	H
O	H	H	Cl	H	CH ₃	H	H
O	H	H	Cl	H	CF ₃	H	H
O	H	H	Cl	H	OCH ₃	H	H
O	H	H	Cl	H	H	F	H
O	H	H	Cl	H	H	H	F
O	H	H	Cl	H	H	H	Cl
O	H	H	Cl	H	H	H	CH ₃
O	H	H	Cl	H	H	H	CF ₃
O	H	H	Cl	H	H	H	OCH ₃

Предпочтительно ахиральное соединение формулы (Ig)



выбрано из группы, состоящей из соединений формулы (I), где R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_2^{VI} , R_3^{VI} , R_4^{VI} и R_5^{VI} имеют значения, указанные в табл. 7.

Таблица 7

X	R_{11}	R_{12}	R_{13}	R_2^{VI}	R_3^{VI}	R_4^{VI}	R_5^{VI}
N	H	H	H	H	H	H	H
N	H	H	H	F	H	H	H
N	H	H	H	H	F	H	H
N	H	H	H	H	Cl	H	H
N	H	H	H	H	CH ₃	H	H
N	H	H	H	H	CF ₃	H	H
N	H	H	H	H	OCH ₃	H	H
N	H	H	H	H	H	F	H
N	H	H	H	H	H	H	F
N	H	H	H	H	H	H	Cl
N	H	H	H	H	H	H	CH ₃
N	H	H	H	H	H	H	CF ₃
N	H	H	H	H	H	H	OCH ₃
N	F	H	H	H	H	H	H
N	F	H	H	F	H	H	H
N	F	H	H	H	F	H	H
N	F	H	H	H	Cl	H	H

N	F	H	H	H	CH ₃	H	H
N	F	H	H	H	CF ₃	H	H
N	F	H	H	H	OCH ₃	H	H
N	F	H	H	H	H	F	H
N	F	H	H	H	H	H	F
N	F	H	H	H	H	H	Cl
N	F	H	H	H	H	H	CH ₃
N	F	H	H	H	H	H	CF ₃
N	F	H	H	H	H	H	OCH ₃
N	Cl	H	H	H	H	H	H
N	Cl	H	H	F	H	H	H
N	Cl	H	H	H	F	H	H
N	Cl	H	H	H	Cl	H	H
N	Cl	H	H	H	CH ₃	H	H
N	Cl	H	H	H	CF ₃	H	H
N	Cl	H	H	H	OCH ₃	H	H
N	Cl	H	H	H	H	F	H
N	Cl	H	H	H	H	H	F
N	Cl	H	H	H	H	H	Cl
N	Cl	H	H	H	H	H	CH ₃
N	Cl	H	H	H	H	H	CF ₃
N	Cl	H	H	H	H	H	OCH ₃
N	H	F	H	H	H	H	H
N	H	F	H	F	H	H	H
N	H	F	H	H	F	H	H
N	H	F	H	H	Cl	H	H
N	H	F	H	H	CH ₃	H	H
N	H	F	H	H	CF ₃	H	H
N	H	F	H	H	OCH ₃	H	H
N	H	F	H	H	H	F	H
N	H	F	H	H	H	H	F
N	H	F	H	H	H	H	Cl
N	H	F	H	H	H	H	CH ₃
N	H	F	H	H	H	H	CF ₃
N	H	F	H	H	H	H	OCH ₃
N	H	Cl	H	H	H	H	H
N	H	Cl	H	F	H	H	H
N	H	Cl	H	H	F	H	H
N	H	Cl	H	H	Cl	H	H
N	H	Cl	H	H	CH ₃	H	H
N	H	Cl	H	H	CF ₃	H	H
N	H	Cl	H	H	OCH ₃	H	H
N	H	Cl	H	H	H	F	H
N	H	Cl	H	H	H	H	F
N	H	Cl	H	H	H	H	Cl
N	H	Cl	H	H	H	H	CH ₃

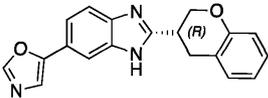
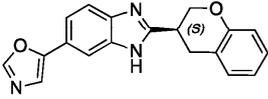
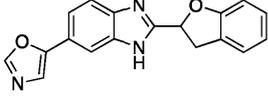
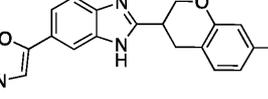
N	H	Cl	H	H	H	H	CF ₃
N	H	Cl	H	H	H	H	OCH ₃
N	H	H	F	H	H	H	H
N	H	H	F	F	H	H	H
N	H	H	F	H	F	H	H
N	H	H	F	H	Cl	H	H
N	H	H	F	H	CH ₃	H	H
N	H	H	F	H	CF ₃	H	H
N	H	H	F	H	OCH ₃	H	H
N	H	H	F	H	H	F	H
N	H	H	F	H	H	H	F
N	H	H	F	H	H	H	Cl
N	H	H	F	H	H	H	CH ₃
N	H	H	F	H	H	H	CF ₃
N	H	H	F	H	H	H	OCH ₃
N	H	H	Cl	H	H	H	H
N	H	H	Cl	F	H	H	H
N	H	H	Cl	H	F	H	H
N	H	H	Cl	H	Cl	H	H
N	H	H	Cl	H	CH ₃	H	H
N	H	H	Cl	H	CF ₃	H	H
N	H	H	Cl	H	OCH ₃	H	H
N	H	H	Cl	H	H	F	H
N	H	H	Cl	H	H	H	F
N	H	H	Cl	H	H	H	Cl
N	H	H	Cl	H	H	H	CH ₃
N	H	H	Cl	H	H	H	CF ₃
N	H	H	Cl	H	H	H	OCH ₃
O	H	H	H	H	H	H	H
O	H	H	H	F	H	H	H
O	H	H	H	H	F	H	H
O	H	H	H	H	Cl	H	H
O	H	H	H	H	CH ₃	H	H
O	H	H	H	H	CF ₃	H	H
O	H	H	H	H	OCH ₃	H	H
O	H	H	H	H	H	F	H
O	H	H	H	H	H	H	F
O	H	H	H	H	H	H	Cl
O	H	H	H	H	H	H	CH ₃
O	H	H	H	H	H	H	CF ₃
O	H	H	H	H	H	H	OCH ₃
O	F	H	H	H	H	H	H
O	F	H	H	F	H	H	H
O	F	H	H	H	F	H	H
O	F	H	H	H	Cl	H	H
O	F	H	H	H	CH ₃	H	H

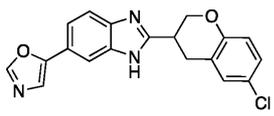
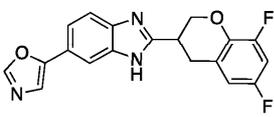
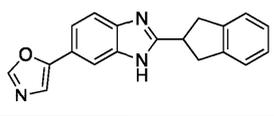
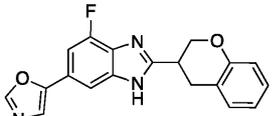
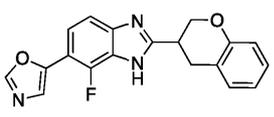
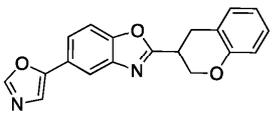
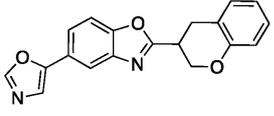
O	F	H	H	H	CF ₃	H	H
O	F	H	H	H	OCH ₃	H	H
O	F	H	H	H	H	F	H
O	F	H	H	H	H	H	F
O	F	H	H	H	H	H	Cl
O	F	H	H	H	H	H	CH ₃
O	F	H	H	H	H	H	CF ₃
O	F	H	H	H	H	H	OCH ₃
O	Cl	H	H	H	H	H	H
O	Cl	H	H	F	H	H	H
O	Cl	H	H	H	F	H	H
O	Cl	H	H	H	Cl	H	H
O	Cl	H	H	H	CH ₃	H	H
O	Cl	H	H	H	CF ₃	H	H
O	Cl	H	H	H	OCH ₃	H	H
O	Cl	H	H	H	H	F	H
O	Cl	H	H	H	H	H	F
O	Cl	H	H	H	H	H	Cl
O	Cl	H	H	H	H	H	CH ₃
O	Cl	H	H	H	H	H	CF ₃
O	Cl	H	H	H	H	H	OCH ₃
O	H	F	H	H	H	H	H
O	H	F	H	F	H	H	H
O	H	F	H	H	F	H	H
O	H	F	H	H	Cl	H	H
O	H	F	H	H	CH ₃	H	H
O	H	F	H	H	CF ₃	H	H
O	H	F	H	H	OCH ₃	H	H
O	H	F	H	H	H	F	H
O	H	F	H	H	H	H	F
O	H	F	H	H	H	H	Cl
O	H	F	H	H	H	H	CH ₃
O	H	F	H	H	H	H	CF ₃
O	H	F	H	H	H	H	OCH ₃
O	H	Cl	H	H	H	H	H
O	H	Cl	H	F	H	H	H
O	H	Cl	H	H	F	H	H
O	H	Cl	H	H	Cl	H	H
O	H	Cl	H	H	CH ₃	H	H
O	H	Cl	H	H	CF ₃	H	H
O	H	Cl	H	H	OCH ₃	H	H
O	H	Cl	H	H	H	F	H
O	H	Cl	H	H	H	H	F
O	H	Cl	H	H	H	H	Cl
O	H	Cl	H	H	H	H	CH ₃
O	H	Cl	H	H	H	H	CF ₃

O	H	Cl	H	H	H	H	OCH ₃
O	H	H	F	H	H	H	H
O	H	H	F	F	H	H	H
O	H	H	F	H	F	H	H
O	H	H	F	H	Cl	H	H
O	H	H	F	H	CH ₃	H	H
O	H	H	F	H	CF ₃	H	H
O	H	H	F	H	OCH ₃	H	H
O	H	H	F	H	H	F	H
O	H	H	F	H	H	H	F
O	H	H	F	H	H	H	Cl
O	H	H	F	H	H	H	CH ₃
O	H	H	F	H	H	H	CF ₃
O	H	H	F	H	H	H	OCH ₃
O	H	H	Cl	H	H	H	H
O	H	H	Cl	F	H	H	H
O	H	H	Cl	H	F	H	H
O	H	H	Cl	H	Cl	H	H
O	H	H	Cl	H	CH ₃	H	H
O	H	H	Cl	H	CF ₃	H	H
O	H	H	Cl	H	OCH ₃	H	H
O	H	H	Cl	H	H	F	H
O	H	H	Cl	H	H	H	F
O	H	H	Cl	H	H	H	Cl
O	H	H	Cl	H	H	H	CH ₃
O	H	H	Cl	H	H	H	CF ₃
O	H	H	Cl	H	H	H	OCH ₃

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

Таблица 8

№ соединения	Химическая структура	Относительная пигментация	Относительный рост
1	 <p>энантиомер с более коротким временем удерживания, полученный при разделении посредством хиральной ВЭЖХ</p>	4,98	1,7
2	 <p>энантиомер с более длительным временем удерживания, полученный при разделении посредством хиральной ВЭЖХ</p>	1,59	1,25
3	 <p>(рацемат)</p>	2,77	1,36
4	 <p>(рацемат)</p>	5,08	1,78

5	 (рацемат)	1,04	1,52
6	 (рацемат)	2,30	1,42
7	 (рацемат)	2,36	1,34
8	 (рацемат)	2,75	1,49
9	 (рацемат)	4,27	1,13
10	 энантиомер с более длительным временем удерживания, полученный при разделении посредством хиральной ВЭЖХ	1,71	1,12
11	 энантиомер с более коротким временем удерживания, полученный при разделении посредством хиральной ВЭЖХ	6,24	1,42
C*	---	1	1

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

Выражение "энантиомер с более коротким временем удерживания, полученный при разделении посредством хиральной ВЭЖХ" означает, что при проведении хиральной ВЭЖХ указанный энантиомер идет первым при применении условий, описанных в соответствующих способах хирального разделения. В контексте настоящего изобретения энантиомер с более коротким временем удерживания также называют "первым энантиомером", а энантиомер с более длительным временем удерживания "вторым энантиомером".

Как уже упоминалось, соединения согласно настоящему изобретению и композиции согласно настоящему изобретению стимулируют пролиферацию и/или дифференцировку клеток ПЭС. Таким образом, соединения согласно настоящему изобретению можно применять для лечения и/или предотвращения заболеваний, связанных с ПЭС, в частности, связанных с ПЭС заболеваний из семейства макулярной дегенерации, приводящих к потере зрения. Наиболее предпочтительно указанное заболевание представ-

ляет собой заболевание, приводящее к атрофии, дегенерации или разрушению пигментного эпителия сетчатки, что может дополнительно приводить к неоваскуляризации сетчатки и/или гибели фоторецепторов.

Соединения и композиции согласно настоящему изобретению особенно полезны для лечения и/или предотвращения заболевания, выбранного из группы семейства макулярных дегенераций, состоящих из ранней возрастной макулярной дегенерации (ВМД), сухой ВМД и географической атрофии (ГА), а также влажной ВМД, путем индуцирования пролиферации и/или дифференцировки клеток ПЭС.

Таким образом, благодаря соединениям и композициям согласно настоящему изобретению можно обратить вспять повреждение клеток ПЭС, вызванное заболеванием, за счет восстановления или регенерации эндогенных клеток ПЭС, а не только лечить потерю зрения, вызванную дисфункцией и/или повреждением клеток ПЭС.

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

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

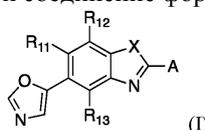
Соединения и композиции согласно настоящему изобретению особенно полезны при лечении хориоидеремии. Хориоидеремия - это генетическое нарушение зрения, которое обычно поражает мужчин, приводящее к таким симптомам, как трудности со зрением в темноте, что ведет к прогрессирующей потере периферического зрения с последующим туннельным зрением. Хориоидеремия может включать обширную потерю всех слоев сетчатки глаза.

Это расстройство обычно начинается в детстве с истощения (атрофии) пигментированного эпителия сетчатки, а также сетчатки и сосудистой оболочки. С помощью соединения согласно настоящему изобретению можно лечить указанное заболевание.

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

Соединения и композиции согласно настоящему изобретению особенно подходят для лечения и/или предотвращения заболевания, выбранного из группы, состоящей из заболевания сетчатки, которое вызывает воспаление и дегенерацию сетчатки, например, симпатической офтальмии, послеоперационного воспаления или не связанной с артериитом передней ишемической оптической нейропатии, а также дегенерации сетчатки, связанной с системным заболеванием, таким как сахарный диабет, серповидноклеточная анемия или радиационная лучевая ретинопатия.

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

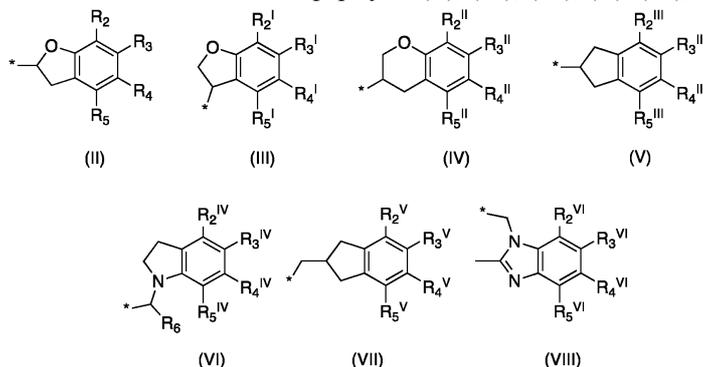


или его фармацевтически приемлемой соли, рацемической смеси, соответствующему таутомеру, соответствующему энантиомеру или, если применимо, соответствующему диастереомеру, где:

X представляет собой либо NH, либо O;

R₁₁, R₁₂ и R₁₃ независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, фтора, хлора, трифторметила, метила и дифторметокси;

A выбран из группы, состоящей из остатка формулы (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII) или (VIII)



где "*" обозначает место присоединения к остальной части молекулы; и

R₂, R₃, R₄, R₅, R₂^I, R₃^I, R₄^I, R₅^I, R₂^{II}, R₃^{II}, R₄^{II}, R₅^{II}, R₂^{III}, R₃^{III}, R₄^{III}, R₅^{III}, R₂^{IV}, R₃^{IV}, R₄^{IV}, R₅^{IV}, R₂^V, R₃^V, R₄^V, R₅^V, R₂^{VI}, R₃^{VI}, R₄^{VI} и R₅^{VI} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, неразветвленного или разветвленного алкила, содержащего от 1 до 3 атомов углерода, фтора, хлора, брома, метокси, этокси, пропокси, трифторметила, 2,2,2-трифторэтила и дифторметокси при этом в остатке формулы (VI) R₆ выбран из группы, состоящей из водорода, неразветвленного или разветвленного алкила, содержащего от 1 до 3 атомов углерода, трифторметила и 2,2,2-трифторэтила в качестве терапевтически активного вещества.

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

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

Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения предложенная фармацевтическая композиция включает фармацевтически приемлемый носитель и/или адъювант; и соединение формулы (I), определенное выше, предпочтительно соединение формулы (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If) или (Ig). Наиболее предпочтительно указанная композиция содержит соединение формулы (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If) или (Ig), описанное в табл. 1-6 или 7, приведенных выше. Соединения, раскрытые в табл. 8, являются особенно предпочтительными.

Такая фармацевтическая композиция предпочтительно обеспечивает свойства контролируемого высвобождения. В настоящем документе термин "фармацевтические композиции с контролируемым высвобождением" относится к любой композиции или лекарственной форме, содержащей соединение согласно настоящему изобретению и приготовленной таким образом, чтобы обеспечить более продолжительный фармакологический ответ после введения указанной лекарственной формы, чем ответ, обычно наблюдаемый после введения соответствующей композиции с немедленным высвобождением, содержащей то же лекарственное средство в том же количестве. Контролируемое высвобождение можно продлить до нескольких месяцев в зависимости от применяемой матрицы. Высвобождение соединения согласно настоящему изобретению предпочтительно происходит в течение периода до 12 месяцев, наиболее предпочтительно в течение периода до 6 месяцев, в идеале до 3 месяцев и может составлять, например, от 1 до 4 недель. Такой состав с контролируемым высвобождением обеспечивает повышенный комфорт пациента и значительно снижает затраты.

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

генизированных растительных масел.

Соединение согласно настоящему изобретению можно доставить в глаз различными путями, в том числе, но не ограничиваясь ими, путем местного нанесения на глаз или путем внутриглазной инъекции, например, в стекловидное тело, супрахороидальное, субретинальное (межфоторецепторное) или субконъюнктивальное пространство; местно путем введения или инъекции в ткань, окружающую глаз; системно пероральным путем или посредством подкожной, внутривенной или внутримышечной инъекции; или через катетер или имплантат. Наиболее предпочтительно соединение согласно настоящему изобретению доставляют путем интравитреальной или супрахороидальной инъекции. Интравитреальное введение приводит к высокой концентрации соединения в глазу при минимальном системном воздействии. Супрахороидальная инъекция может обеспечить более высокую локальную концентрацию соединения согласно настоящему изобретению в задних тканях, что обеспечивает более низкие дозы или менее частое дозирование. Примерами офтальмологических композиций для местного применения являются глазные капли, мази, гели, растворы и суспензии.

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

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

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

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

Краткое описание фигур

Фигура: схематическое представление ПЭС-скрининга соединений.

Экспериментальная часть

Клеточная культура.

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

Для фенотипических экранов клетки iPSC-frPE размораживали и культивировали в колбах с покрытием Matrigel со средой N1VA, содержащей 1XMEM раствор, дополненный 2,2 г/л бикарбоната натрия, 0,25 мг/мл таурина, 0,02 мкг/мл гидрокортизона, 0,013 мкг/мл трийода тиронина, 0,1 мкг/мл липоевой кислоты, 1% заменимых аминокислот MEM, 1% пеницилина/стрептомицина, 2% добавки Neurocult SM1 и 1% добавки N1. Для исходных культур тиазовивин добавляли к среде при 2 мкМ в течение первых 24 ч инкубации, после чего среду заменяли свежей средой N1VA для дополнительной трехдневной инкубации при 37°C с 5% CO_2 .

Клетки iPSC-frPE высевали со средой N1VA с плотностью 10000 клеток на лунку в 96-луночные планшеты, покрытые матригелем, и культивировали в течение 24 ч перед обработкой тестируемыми соединениями в конечной концентрации 5 мкМ в 0,1% ДМСО. Внутренний контроль для каждого планшета составлял (a) 0,1% ДМСО в качестве отрицательного контроля и (b) 0,1% ДМСО +10 нг/мл человеческого рекомбинантного bFGF (STEMCELL) в качестве положительного контроля.

Для выявления соединений, которые способствуют пигментации ПЭС, клетки поддерживали в течение 32 дней и обрабатывали средой, содержащей тестируемые или контрольные соединения, в соответствии с режимом обмена средой (фиг. 1). Степень пигментации определяли количественно путем измерения поглощения света при 510 нм с помощью считывающего устройства для визуализации Cytation5

(БИОТЕК). Затем значения пигментации вносили в отчет в сравнении с внутренними контролями ДМСО на планшете.

Для оценки пролиферации клеток ПЭС реплику клеток ПЭС, обработанных соединением, фиксировали в день 5 и окрашивали Hoechst 33342 для определения числа живых клеток с помощью флуоресцентной микроскопии. Номера клеток вносили в отчет в сравнении с внутренними контролями ДМСО на планшете (фиг. 1).

Получение соединений согласно настоящему изобретению.

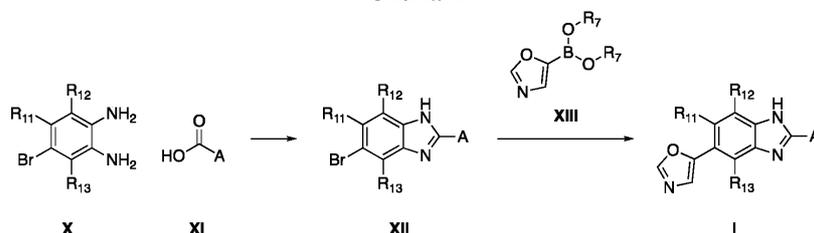
Соединения формулы (I) можно получить с помощью способов, описанных ниже, в сочетании со способами синтеза, известными в области органической химии, или модификациями, известными специалистам в данной области техники. В настоящем документе исходные материалы являются коммерчески доступными или могут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

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

Общие способы - синтез.

Способ 1.

Схема 1

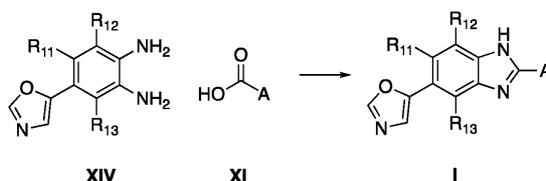


где R_{11} , R_{12} , R_{13} и A имеют те же значения, что и в формуле (I). R_7 представляют собой гидроксильные группы или R_7 совместно с атомом бора образуют 4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолановую группу.

Соединения общей формулы (I) (схема 1) можно получить из соединений общих формул (XII) и (XIII) в присутствии палладиевого катализатора, такого как тетракис(трифенилфосфин)палладий(0), и основания, такого как карбонат калия, или с применением других условий реакции сочетания Сузуки-Мияура, известных химикам, опытным в данной области техники. Соединения общей формулы (XII) можно получить путем взаимодействия соединений общей формулы (X) с карбоновой кислотой общей формулы (XI) с применением процедур, известных химикам, опытным в данной области техники. Неочищенное промежуточное соединение может быть окончательно дегидратировано, например, с использованием таких условий, как нагревание в растворителе, таком как уксусная кислота.

Способ 2.

Схема 2

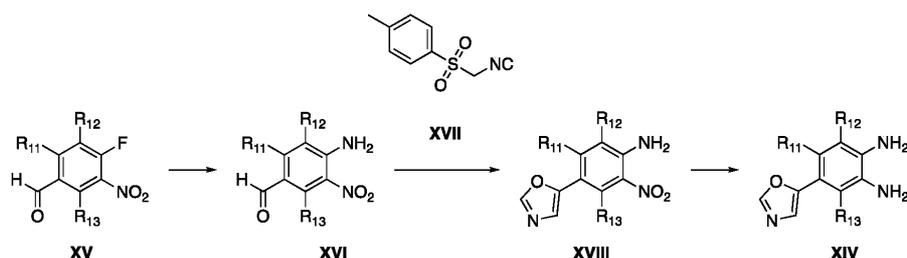


где R_{11} , R_{12} , R_{13} и A имеют те же значения, что и в формуле (I).

Соединения общей формулы (I) (схема 2) можно получить путем взаимодействия соединений общей формулы (XIV) с карбоновой кислотой общей формулы (XI) с применением процедур, известных химикам, опытным в данной области техники. Неочищенное промежуточное соединение может быть окончательно дегидратировано, например, с использованием таких условий, как нагревание в растворителе, таком как уксусная кислота.

Способ 3.

Схема 3

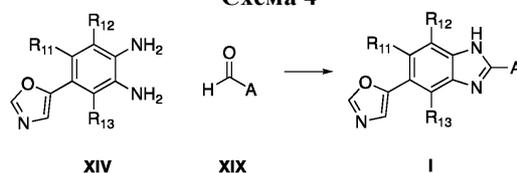


где R_{11} , R_{12} , R_{13} имеют те же значения, что и в формуле (I).

Соединения общей формулы (XIV) (схема 3) можно получить путем восстановления нитрогруппы в соединениях общей формулы (XVIII) с применением процедур, известных химикам, опытным в данной области техники. Соединения общей формулы (XVIII) можно получить из альдегидов общей формулы (XVI) посредством реакции в присутствии реагента, такого как 1-((изоцианометил)сульфонил)-4-метилбензол (XVII), в присутствии основания, такого как карбонат калия. Соединения общей формулы (XVI) можно получить путем барботирования аммиака в растворе соединений общей формулы (XV) в растворителе, таком как дихлорметан, при комнатной температуре.

Способ 4.

Схема 4

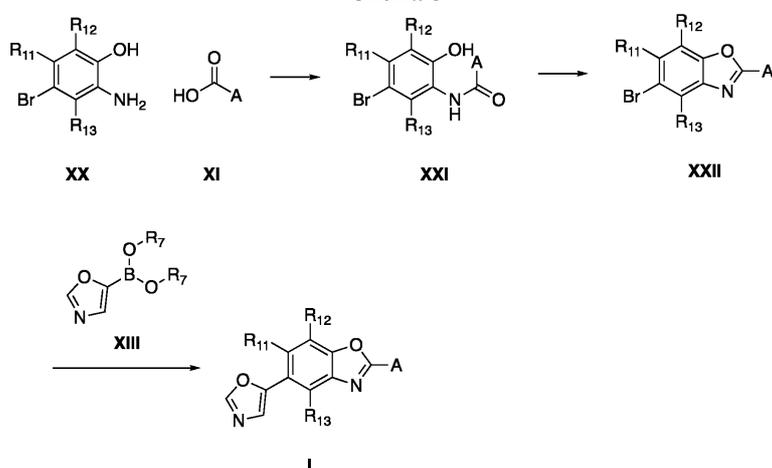


где R_{11} , R_{12} , R_{13} и A имеют те же значения, что и в формуле (I).

Соединения общей формулы (I) (схема 2) можно получить путем взаимодействия соединений общей формулы (XIV) с альдегидом общей формулы (XIX) в растворителе, таком как 1,4-диоксан, и в присутствии кислоты, такой как паратолуолсульфоновая кислота, при высокой температуре.

Способ 5.

Схема 5



где R_{11} , R_{12} , R_{13} и A имеют те же значения, что и в формуле (I). R_7 представляют собой гидроксильные группы или R_7 совместно с атомом бора образуют 4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолановую группу.

Соединения общей формулы (I) (схема 1) можно получить из соединений общих формул (XXII) и (XIII) в присутствии палладиевого катализатора, такого как тетраис(трифенилфосфин)палладий(0), и основания, такого как карбонат калия, или с применением других условий реакции сочетания Сузуки-Мияура, известных химикам, опытным в области органического синтеза. Соединения общей формулы (XXII) можно получить путем обработки соединений общей формулы (XXI) в присутствии дегидратирующего агента, такого как фосфорилхлорид. Соединения общей формулы (XXI) можно получить путем трансформации соединений общей формулы (XI) в соответствующий ацилхлорид с применением реагентов, таких как тионилхлорид, и взаимодействия их с соединениями общей формулы (XX).

Аналитические способы.

Спектры ^1H ЯМР регистрировали в растворе $\text{DMCO-d}_6/\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$ в пробирках с внешним диаметром 5 мм [пробирки Wilmad для ЯМР (компания Sigma-Aldrich), 5 мм тонкая стенка, длина 7 дюймов

(примерно 18 см)] при 300,0 К и получали на приборе Bruker Avance NMRS-400 при 400 МГц для ^1H . Химические сдвиги (δ) относятся к CDCl_3 ($\text{CDCl}_3=7,26$ ppm), DMCO-d_6 ($\text{DMCO-d}_6=2,5$ ppm), CD_3OD ($\text{CD}_3\text{OD}=3,3$ ppm) и выражены в ppm. Химические сдвиги в CDCl_3 , DMCO-d_6 и CD_3OD относятся к тетраметилсилану ($\text{TMS}=0,00$ ppm) и выражены в ppm.

Аналитическая ВЭЖХ.

Метод А аналитической ВЭЖХ.

Колонка Zorbax SB-C18 (1,8 мкм 4,6×15 мм, картридж быстрого разрешения PN 821975-932) работала со скоростью потока 3 мл/мин в системе Agilent 1100 Series LC/MSD с DAD/ELSD и Agilent LC/MSD VL (G1956A), SL (G1956B) масс-спектрометром с использованием подвижной фазы А: ацетонитрил, 0,1% муравьиной кислоты; подвижная фаза В: вода (0,1% муравьиной кислоты); со следующим градиентом: 0 мин - 100% В; 0,01 мин - 100% В; 1,5 мин - 0%В; 1,8 мин - 0% В; 1,81 мин - 100% В.

Метод В аналитической ВЭЖХ.

Колонка СВЭЖХ YMC Triart C18 (33×2,1 мм, 3 мкм) колонка работала при комнатной температуре при скорости потока 1,0 мл/мин. Образцы элюировали подвижной фазой: 98% [10 mM ацетата аммония в воде] и 2% [ацетонитрила] выдерживали в течение 0,75 мин, затем до 90% [10 mM ацетата аммония в воде] и 10% [ацетонитрила] в течение 1,0 мин, далее до 2% [10 mM ацетата аммония в воде] и 98% [ацетонитрила] в течение 2,0 мин.

Хиральная аналитическая ВЭЖХ.

Метод А хиральной аналитической ВЭЖХ: хиральная хроматография с использованием колонки Chiralpak IA (250×4,6, 5 мкм); гексан-IPA-МеОН, 90-5-5 в качестве подвижной фазы; скорость потока 0,6 мл/мин.

Препаративная ВЭЖХ.

Метод А препаративной ВЭЖХ: Системы Agilent 1260 Infinity, оснащенные DAD и масс-детектором; препаративная колонка Waters Sunfire C18 OBD, 100 A, 5 мкм, 19 мм×100 мм с препаративным защитным картриджем SunFire C18, 100 A, 10 мкм, 19 мм×10 мм; 30-85% 0-5 мин H_2O -метанол, скорость потока 30 мл/мин).

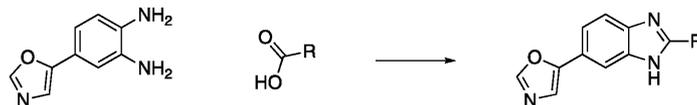
Способы хирального разделения.

Метод А хирального разделения: хиральная хроматография с использованием колонки Chiralpak IA-II (250×20, 5 мкм); гексан-IPA-МеОН, 80-10-10 в качестве подвижной фазы; скорость потока 12 мл/мин.

Метод хирального разделения В: хиральная хроматография СФХ (колонка Reflect C-Amylose A (250×30 мм) 5 мкм, CO_2 -0,1% аммиака в МеОН), 35%-65% в качестве подвижной фазы, $P=110$ бар, скорость потока 35 г/мин, $T=35^\circ\text{C}$.

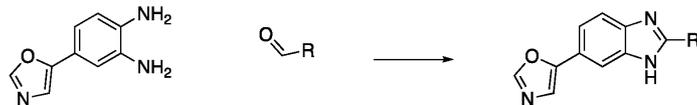
Общие способы синтеза.

Процедура синтеза А.



К раствору карбоновой кислоты (1,22 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли этилбис(пропан-2-ил)амин (1,44 ммоль, 1,18 экв.) и НАТУ (1,34 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 20 мин при комнатной температуре с последующим добавлением 4-(1,3-оксазол-5-ил)бензол-1,2-диамина (1,34 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем суспензию концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли этилацетатом (50 мл), промывали водным раствором NaHCO_3 (2×20 мл) и солевым раствором (2×10 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт растворяли в уксусной кислоте (5 мл) и смесь перемешивали при 60°C в течение ночи. Смесь концентрировали при пониженном давлении, разбавляли этилацетатом (50 мл), подщелачивали водным раствором NaHCO_3 , промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с использованием SunFireC18 100×19 мм 5 мкм в качестве колонки (20-50% 0-5 мин воды-МеCN в качестве элюента) и при скорости потока 30 мл/мин.

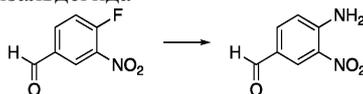
Процедура синтеза В.



Альдегид (1,43 ммоль) и 4-(1,3-оксазол-5-ил)бензол-1,2-диамин (1,43 ммоль) смешивали в 1,4-диоксане (5 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 5 мин с последующим добавлением 4-метилбензол-1-сульфоновой кислоты (0,29 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение ночи. Затем смесь оставляли остывать до комнатной температуры, выпаривали досуха и очищали с помощью флэш-хроматографии.

Синтез промежуточных продуктов.

Получение 4-амино-3-нитробензальдегида



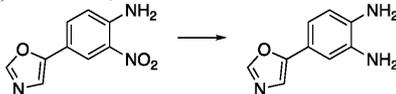
К перемешиваемому раствору 4-фтор-3-нитробензальдегида (50,0 г, 295,67 ммоль) в дихлорметане (1200 мл) барботировали аммиак в течение 30 мин при 0°C. Смесь перемешивали в течение дополнительных 3 ч при комнатной температуре и концентрировали с получением 4-амино-3-нитробензальдегида (45,1 г, 271,47 ммоль, выход 91,8%).

Получение 2-нитро-4-(1,3-оксазол-5-ил)анилина



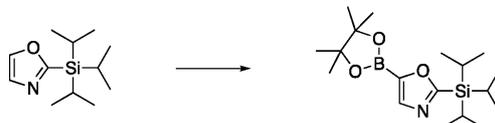
Раствор 4-амино-3-нитробензальдегида (45,1 г, 271,47 ммоль) в метаноле (800 мл) обрабатывали 1-изоцианометансульфонил-4-метилбензолом (79,5 г, 407,2 ммоль) и карбонатом калия (39,39 г, 285,04 ммоль). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 90 мин. Затем охлажденный раствор концентрировали и обрабатывали водой (750 мл). Смесь подвергали экстракции с использованием этилацетата (4×250 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, водой, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии с получением 2-нитро-4-(1,3-оксазол-5-ил)анилина (10,1 г, 49,23 ммоль, выход 18,1%).

Получение 4-(1,3-оксазол-5-ил)бензол-1,2-диамина



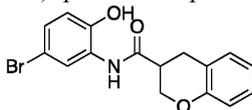
Pd(OH)₂ (410,75 мг, 2,92 ммоль) (20%мас./мас.) добавляли к раствору 2-нитро-5-(1,3-оксазол-5-ил)анилина (3,0 г, 14,62 ммоль) в ТГФ (50 мл). Полученную смесь перемешивали в атмосфере водорода при комнатной температуре и атмосферном давлении в течение ночи. Катализатор удаляли фильтрованием, и растворитель выпаривали с получением 4-(1,3-оксазол-5-ил)бензол-1,2-диамина (2,1 г, 11,99 ммоль, выход 82%).

Получение 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-[трис(пропан-2-ил)силил]-1,3-оксазола



К перемешиваемому раствору 2-[трис(пропан-2-ил)силил]-1,3-оксазола (2,07 г, 9,18 ммоль) в 60 мл сухого ТГФ по каплям добавляли 2,5 молярный раствор *n*-бутиллития (11,0 ммоль, 4,4 мл, 1,2 экв.) под аргоном при температуре -78°C. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при температуре -78°C, затем по каплям добавляли раствор трис(пропан-2-ил)бората (3,45 г, 18,37 ммоль, 4,21 мл, 2,0 экв.) в 10 мл ТГФ при этой температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при температуре -78°C, затем в течение ночи при комнатной температуре. Затем добавляли 2,3-диметилбутан-2,3-диол (1,09 г, 9,18 ммоль) и уксусную кислоту (827,29 мг, 13,78 ммоль, 800,0 мкл, 1,5 экв.). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После этого суспензию выпаривали и остаток разбавляли водой. Продукт подвергали экстракции с использованием этилацетата, промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-[трис(пропан-2-ил)силил]-1,3-оксазола (3,0 г, чистота 85,0%, 7,26 ммоль, выход 79%).

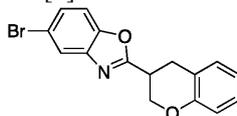
Получение N-(5-бром-2-гидроксифенил)хроман-3-карбоксамид



Хроман-3-карбоновую кислоту (2 г, 11,23 ммоль) растворяли в SOCl₂ (2 мл, 28,09 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч в атмосфере азота. После этого реакционную смесь концентрировали под вакуумом и разбавляли дихлорметаном (10 мл) в атмосфере азота, и процесс испарения повторяли дважды. В круглодонную колбу добавляли 2-амино-4-бромфенол (2,3 г, 12,36 ммоль) в дихлорметане (6 мл) вместе с пиридином (1 мл, 12,36 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Во вторую круглодонную колбу, содержащую указанный выше свежеприготовленный хроман-3-карбонилхлорид (2), добавляли при комнатной температуре дихлорметан (4 мл) с последующим добавлением указанной выше смеси, содержащей 2-амино-4-бромфенол (1) в дихлорметане. Объединенную реакционную смесь перемешивали 18 ч при комнатной температуре. Неочищенную

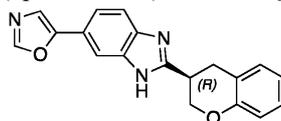
реакционную смесь подвергали экстракции дихлорметаном, промывали водой. Объединенную органическую часть сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на амино-функционализированном силикагеле, в результате чего получали N-(5-бром-2-гидроксифенил)хроман-3-карбоксамид (3) (1,3 г, 33%).

Получение 5-бром-2-(хроман-3-ил)бензо[d]оксазола



К перемешиваемому раствору N-(5-бром-2-гидроксифенил)хроман-3-карбоксамид (2,5 г, 7,18 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) добавляли POCl₃ (8 мл, 86,2 ммоль), реакционную смесь герметизировали и нагревали с обратным холодильником при 110°C в течение 2 ч. После этого реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью флэш-хроматографии с получением 5-бром-2-(хроман-3-ил)бензо[d]оксазола (800 мг, 33%).

Соединение (1): "первый" (R)-5-(2-(хроман-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)оксазол



К раствору 3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-карбоновой кислоты (5,0 г, 28,07 ммоль) в ДМФА (200 мл) добавляли DIPEA (4,28 г, 33,13 ммоль, 5,77 мл, 1,18 экв.) и NATU (11,74 г, 30,88 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 20 мин при комнатной температуре с последующим добавлением 4-(1,3-оксазол-5-ил)бензол-1,2-диамина (5,41 г, 30,88 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем смесь концентрировали при пониженном давлении, разбавляли этилацетатом (250 мл), промывали водным раствором NaHCO₃ (2×80 мл) и соевым раствором (2×50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Без дополнительной очистки полученный неочищенный продукт растворяли в уксусной кислоте (100 мл), полученную смесь перемешивали при 60°C в течение ночи. Полученный раствор упаривали под вакуумом, разбавляли этилацетатом (250 мл), подщелачивали водным раствором NaHCO₃, промывали соевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью метода А препаративной ВЭЖХ с получением 5-(2-(хроман-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)оксазола.

При хиральном разделении 5-(2-(хроман-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)оксазола с использованием метода А хирального разделения получали соединение (1) (603,3 мг), характеризующееся временем удерживания=19,7 мин.

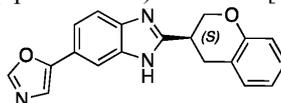
$[\alpha]_D^{25} = -12,00$ (c=0,25, MeOH).

$[M+H^+]$ m/z: 318,2.

¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц): δ (ppm) 3,23 (m, 2H), 3,59 (m, 1H), 4,27 (t, 1H), 4,59 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,88 (t, 1H), 7,10 (t, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,86 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 12,57 (s, 1H).

Структура была подтверждена рентгеновским методом.

Соединение (2): "второй" (S)-5-(2-(хроман-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)оксазол



К раствору 3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-карбоновой кислоты (5,0 г, 28,07 ммоль) в ДМФА (200 мл) добавляли DIPEA (4,28 г, 33,13 ммоль, 5,77 мл, 1,18 экв.) и NATU (11,74 г, 30,88 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 20 мин при комнатной температуре с последующим добавлением 4-(1,3-оксазол-5-ил)бензол-1,2-диамина (5,41 г, 30,88 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем смесь концентрировали при пониженном давлении, разбавляли этилацетатом (250 мл), промывали водным раствором NaHCO₃ (2×80 мл) и соевым раствором (2×50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Без дополнительной очистки полученный неочищенный продукт растворяли в уксусной кислоте (100 мл), полученную смесь перемешивали при 60°C в течение ночи. Полученный раствор упаривали под вакуумом, разбавляли этилацетатом (250 мл), подщелачивали водным раствором NaHCO₃, промывали соевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью метода А препаративной ВЭЖХ с получением 5-(2-(хроман-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)оксазола.

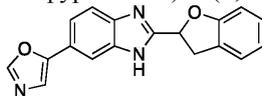
При хиральном разделении 5-(2-(хроман-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)оксазола с использованием метода А хирального разделения получали соединение (2) (607,5 мг), характеризующееся временем удерживания=27,4 мин.

$[\alpha]_D^{25} = +13,56$ (c=0,25, MeOH).

$[M+H]^+$ m/z: 318,2.

1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ (ppm) 3,25 (m, 2H), 3,59 (m, 1H), 4,27 (t, 1H), 4,59 (m, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,88 (t, 1H), 7,10 (t, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,61 (m, 3H), 7,86 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 12,63 (s, 1H).

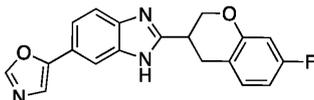
Соединение (3): 2-(2,3-дигидро-1-бензофуран-2-ил)-6-(1,3-оксазол-5-ил)-1H-1,3-бензодиазол



2,3-дигидро-1-бензофуран-2-карбоновую кислоту (0,2 г) использовали в комбинации с процедурой синтеза А с получением 2-(2,3-дигидро-1-бензофуран-2-ил)-6-(1,3-оксазол-5-ил)-1H-1,3-бензодиазола (63 мг, выход 14,0%).

Аналитический метод ВЭЖХ А. $[M+H]^+$ m/z: 304,2; $R_t=2,35$ мин.

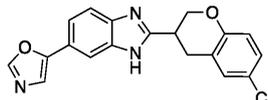
Соединение (4): 2-(7-фтор-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил)-6-(1,3-оксазол-5-ил)-1H-1,3-бензодиазол



7-фтор-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-карбоновую кислоту (0,2 г) использовали в комбинации с процедурой синтеза А и получали 2-(7-фтор-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил)-6-(1,3-оксазол-5-ил)-1H-1,3-бензодиазол (68 мг, выход 15,1%).

Аналитический метод ВЭЖХ А. $[M+H]^+$ m/z: 336,2; $R_t=2,35$ мин.

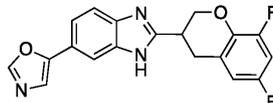
Соединение (5): 2-(6-хлор-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил)-6-(1,3-оксазол-5-ил)-1H-1,3-бензодиазол



6-фтор-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-карбонилхлорид (0,17 г) использовали в комбинации с процедурой синтеза А с получением 2-(6-хлор-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил)-6-(1,3-оксазол-5-ил)-1H-1,3-бензодиазола (70 мг, выход 15,8%).

Метод А аналитической ВЭЖХ. $[M+H]^+$ m/z: 352,0; $R_t=2,54$.

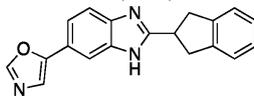
Соединение (6): 2-(6,8-дифтор-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил)-6-(1,3-оксазол-5-ил)-1H-1,3-бензодиазол



6,8-дифтор-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-карбоновую кислоту (0,2 г) использовали в комбинации с процедурой синтеза А с получением 2-(6,8-дифтор-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил)-6-(1,3-оксазол-5-ил)-1H-1,3-бензодиазола (39 мг, выход 8,6%).

Метод А аналитической ВЭЖХ. $[M+H]^+$ m/z: 354,2; $R_t=2,47$ мин.

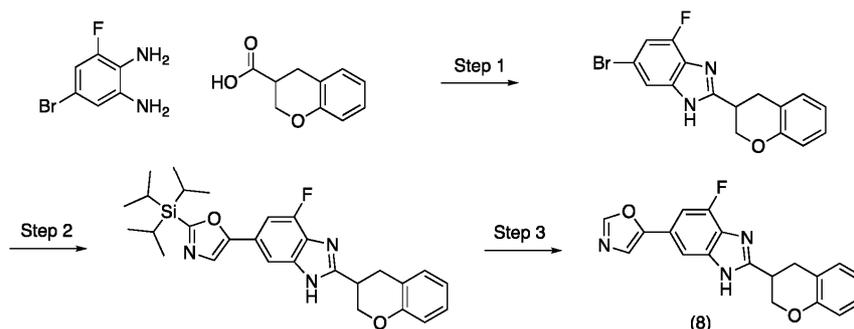
Соединение (7): 2-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)-6-(1,3-оксазол-5-ил)-1H-1,3-бензодиазол



2,3-дигидро-1H-инден-2-карбальдегид (0,098 г) использовали в комбинации с процедурой синтеза В с получением 2-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)-6-(1,3-оксазол-5-ил)-1H-1,3-бензодиазола (30 мг, выход 10%).

Метод А аналитической ВЭЖХ. $[M+H]^+$ m/z: 302,2; $R_t=1,94$ мин.

Соединение (8): 2-(3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил)-7-фтор-5-(1,3-оксазол-5-ил)-1H-1,3-бензодиазол



Стадия 1: 6-бром-2-(3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил)-4-фтор-1H-1,3-бензодиазол.

К раствору 3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран-3-карбоновой кислоты (3,95 г, 22,17 ммоль) в ДМФА (100 мл) добавляли этилбис(пропан-2-ил)амин (3,38 г, 26,16 ммоль, 4,56 мл, 1,18 экв.) и НАТУ (9,27 г, 24,39 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 20 мин с последующим добавлением 5-бром-3-фторбензол-1,2-диамина (5,0 г, 24,39 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Полученный продукт концентрировали при пониженном давлении, разбавляли этилацетатом (250 мл), промывали водным раствором NaHCO_3 (2×75 мл) и соевым раствором (2×50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении. Без дополнительной очистки неочищенный продукт растворяли в уксусной кислоте (100 мл), и полученную смесь перемешивали при 60°C в течение ночи. Смесь концентрировали при пониженном давлении, разбавляли этилацетатом (250 мл), подщелачивали водным раствором NaHCO_3 , промывали соевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией с получением 6-бром-2-(3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран-3-ил)-4-фтор-1Н-1,3-бензодиазола (4,2 г, 12,1 ммоль, выход 54,6%).

Стадия 2: 2-(3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран-3-ил)-7-фтор-5-2-[трис(пропан-2-ил)силил]-1,3-оксазол-5-ил-1Н-1,3-бензодиазол.

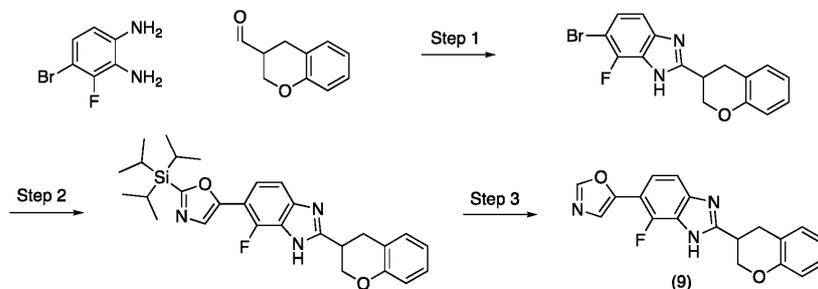
К раствору 5-бром-2-(3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран-3-ил)-7-фтор-1Н-1,3-бензодиазола (2,72 г, 7,83 ммоль) в 40 мл сухого диметоксиэтана и 13,5 мл воды под аргоном добавляли 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-[трис(пропан-2-ил)силил]-1,3-оксазол (5,5 г, 15,65 ммоль), тетра-кис(трифенилфосфин)палладий(0) (907,54 мг, 782,63 мкмоль) и карбонат калия (3,24 г, 23,48 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 мин и при комнатной температуре, а затем в течение ночи при 80°C . Смесь упаривали досуха и очищали с помощью флэш-хроматографии с получением 2-(3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран-3-ил)-7-фтор-5-2-[трис(пропан-2-ил)силил]-1,3-оксазол-5-ил-1Н-1,3-бензодиазола (2,9 г, 5,9 ммоль, выход 75,4%).

Стадия 3: 2-(3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран-3-ил)-4-фтор-6-(1,3-оксазол-5-ил)-1Н-1,3-бензодиазол.

К перемешиваемому раствору 2-(3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран-3-ил)-7-фтор-5-2-[трис(пропан-2-ил)силил]-1,3-оксазол-5-ил-1Н-1,3-бензодиазола (2,9 г, 5,9 ммоль) в 1,5 мл ТГФ добавляли раствор фторида тетрабутиламмония (7,71 г, 29,49 ммоль, 8,54 мл, 5,0 экв.) в ТГФ. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, упаривали, разбавляли водой, экстрагировали этилацетатом, промывали водой, сушили над сульфатом натрия, упаривали и очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , CHCl_3 -MeCN в качестве подвижной фазы) с получением 2-(3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран-3-ил)-4-фтор-6-(1,3-оксазол-5-ил)-1Н-1,3-бензодиазола (1,3 г, 3,88 ммоль, 65,7% выход).

Метод А аналитической ВЭЖХ. $[\text{M}+\text{H}^+]$ m/z: 336,2; Rt=2,76 мин.

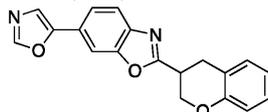
Соединение (9): 2-(3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран-3-ил)-4-фтор-5-(1,3-оксазол-5-ил)-1Н-1,3-бензодиазол



4-бром-3-фторбензол-1,2-диамин (1 г) использовали в той же 3-стадийной процедуре синтеза и в том же молярном соотношении, что и соединение 12, с получением 6-хлор-2-(3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран-3-ил)-5-(1,3-оксазол-5-ил)-1Н-1,3-бензодиазола (54 мг).

Метод А аналитической ВЭЖХ. $[\text{M}+\text{H}^+]$ m/z: 336,0; Rt=2,66 мин.

Соединение (10): "второй" 2-(хроман-3-ил)-6-(оксазол-5-ил)бензо[d]оксазол



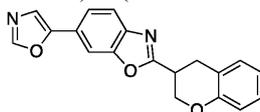
К раствору 6-бром-2-(хроман-3-ил)-1Н-бензо[d]имидазола (400 мг, 1,21 ммоль) в смеси 1,4-диоксана и воды (4:1) (15 мл) добавляли 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)оксазол (261 мг, 1,33 ммоль) и Na_2CO_3 (258 мг, 2,43 ммоль) при комнатной температуре в герметичной пробирке. Полученную реакционную смесь дегазировали при комнатной температуре в течение 20 мин с последующим добавлением комплекса $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ -дихлорметан (99 мг, 0,12 ммоль) и перемешивали при 100°C в течение 6 ч. Затем реакционную смесь фильтровали и очищали с помощью флэш-хроматографии с получением рацемического 5-(2-(хроман-3-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-ил)оксазола 170 мг, 46%.

При хиральном разделении 5-(2-(хроман-3-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-ил)оксазола с использованием метода хирального разделения В получают "второй" 2-(хроман-3-ил)-6-(оксазол-5-ил)бензо[d]оксазол

(120 мг), характеризующийся временем удерживания = 11,3 мин.

Метод В аналитической ВЭЖХ. $[M+H]^+$ m/z: 319,2; Rt=1,87 мин.

Соединение (11): "первый" 2-(хроман-3-ил)-6-(оксазол-5-ил)бензо[d]оксазол



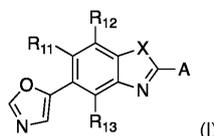
К раствору 6-бром-2-(хроман-3-ил)-1H-бензо[d]имидазола (400 мг, 1,21 ммоль) в смеси 1,4-диоксана и воды (4:1) (15 мл) добавляли 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)оксазол (261 мг, 1,33 ммоль) и Na_2CO_3 (258 мг, 2,43 ммоль) при комнатной температуре в герметичной пробирке. Полученную реакционную смесь дегазировали при комнатной температуре в течение 20 мин с последующим добавлением комплекса $PdCl_2(dppf)$ -дихлорметан (99 мг, 0,12 ммоль) и перемешивали при $100^\circ C$ в течение 6 ч. Затем реакционную смесь фильтровали и очищали с помощью флэш-хроматографии с получением рацемического 5-(2-(хроман-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)оксазола 170 мг, 46%.

При хиральном разделении 5-(2-(хроман-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)оксазола с использованием метода хирального разделения В получают "первый" 2-(хроман-3-ил)-6-(оксазол-5-ил)бензо[d]оксазол (102 мг), характеризующийся временем удерживания = 10,1 мин.

Метод В аналитической ВЭЖХ. $[M+H]^+$ m/z: 319,2; Rt=1,87 мин.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)

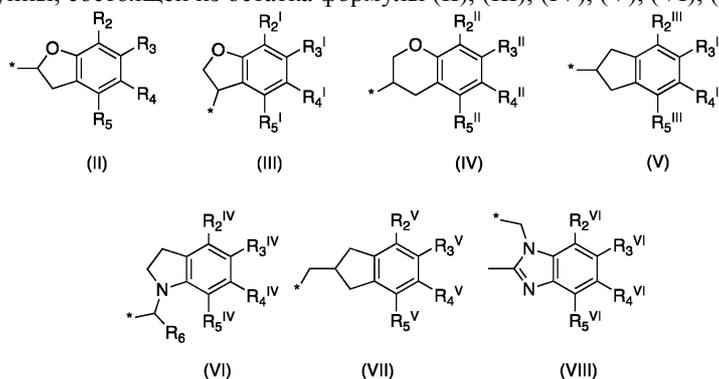


или его фармацевтически приемлемая соль, рацемическая смесь, соответствующий энантиомер или соответствующий диастереомер, где

X представляет собой NH или O;

R_{11} , R_{12} и R_{13} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, фтора, хлора, трифторметила, метила и дифторметокси;

A выбран из группы, состоящей из остатка формулы (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII) или (VIII)

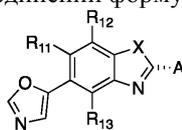


где "*" обозначает место присоединения к остальной части молекулы; и

R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_2^I , R_3^I , R_4^I , R_5^I , R_2^{II} , R_3^{II} , R_4^{II} , R_5^{II} , R_2^{III} , R_3^{III} , R_4^{III} , R_5^{III} , R_2^{IV} , R_3^{IV} , R_4^{IV} , R_5^{IV} , R_2^V , R_3^V , R_4^V , R_5^V , R_2^{VI} , R_3^{VI} , R_4^{VI} и R_5^{VI} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, неразветвленного или разветвленного алкила, содержащего от 1 до 3 атомов углерода, фтора, хлора, брома, метокси, этокси, пропокси, трифторметила, 2,2,2-трифторэтила и дифторметокси, и

в остатке формулы (VI) R_6 выбран из группы, состоящей из водорода, неразветвленного или разветвленного алкила, содержащего от 1 до 3 атомов углерода, трифторметила и 2,2,2-трифторэтила.

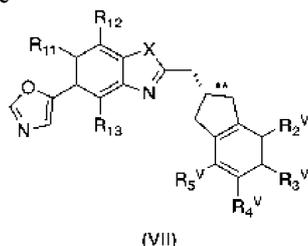
2. Соединение по п.1, отличающееся тем, что в соединении формулы (I) центр асимметрии в положении * в кольце остатка формулы (II), (III), (IV) и (V) или в боковой цепи остатка формулы (VI) имеет конфигурацию, показанную ниже, т.е. в соединении формулы (Ii)



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

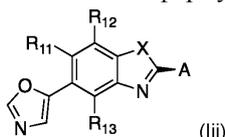
3. Соединение по п.1, отличающееся тем, что асимметричный центр ** в соединении формулы (I)

имеет конфигурацию, показанную ниже



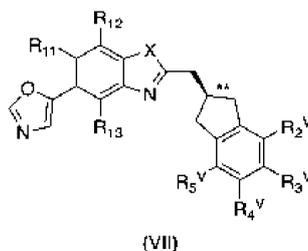
где R_2^V , R_3^V , R_4^V , R_5^V и R_6 имеют такие же значения, как приведено выше.

4. Соединение по п.1, отличающееся тем, что в соединении формулы (I) центр асимметрии в положении * в кольце остатка формулы (II), (III), (IV), (V) или в боковой цепи остатка формулы (VI) имеет конфигурацию, показанную ниже, то есть в соединении формулы (Iii)



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

5. Соединение по п.1, отличающееся тем, что асимметричный центр ** в соединении формулы (I) имеет конфигурацию, показанную ниже



где R_2^V , R_3^V , R_4^V , R_5^V и R_6 имеют такие же значения, как приведено выше.

6. Соединение по п.1, отличающееся тем, что в соединении формулы (I) R_{11} , R_{12} и R_{13} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, хлора и фтора.

7. Соединение по п.1, отличающееся тем, что X представляет собой O .

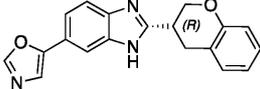
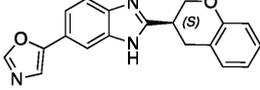
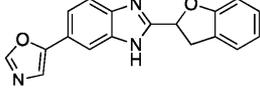
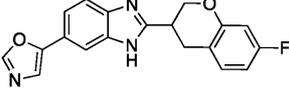
8. Соединение по п.1, отличающееся тем, что X представляет собой NH .

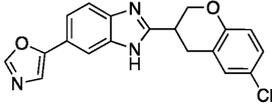
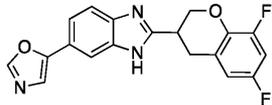
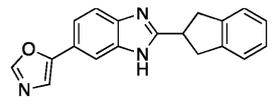
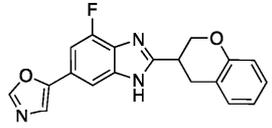
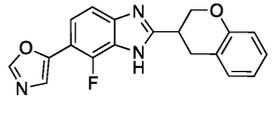
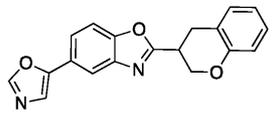
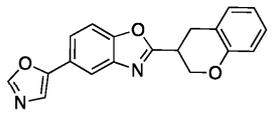
9. Соединение по п.1, отличающееся тем, что остаток A является незамещенным.

10. Соединение по п.1, отличающееся тем, что остаток A является монозамещенным.

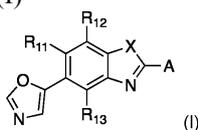
11. Соединение по п.10, отличающееся тем, что остаток A является монозамещенным, и один из R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_2^I , R_3^I , R_4^I , R_5^I , R_2^{II} , R_3^{II} , R_4^{II} , R_5^{II} , R_2^{III} , R_3^{III} , R_4^{III} , R_5^{III} , R_2^{IV} , R_3^{IV} , R_4^{IV} , R_5^{IV} , R_2^V , R_3^V , R_4^V , R_5^V , R_2^{VI} , R_3^{VI} , R_4^{VI} и R_5^{VI} выбран из группы, состоящей из хлора и фтора, а остальные остатки представляют собой водород.

12. Соединение по п.1, отличающееся тем, что соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из соединений 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 и 11:

№ соединения	Химическая структура
1	 <p>энантиомер с более коротким временем удерживания, полученный при разделении посредством хиральной ВЭЖХ</p>
2	 <p>энантиомер с более длительным временем удерживания, полученный при разделении посредством хиральной ВЭЖХ</p>
3	 <p>(рацемат)</p>
4	

	(рацемат)
5	 (рацемат)
6	 (рацемат)
7	
8	 (рацемат)
9	 (рацемат)
10	 энантиомер с более длительным временем удерживания, полученный при разделении посредством хиральной ВЭЖХ
	удерживания, полученный при разделении посредством хиральной ВЭЖХ
11	 энантиомер с более коротким временем удерживания, полученный при разделении посредством хиральной ВЭЖХ

13. Применение соединения формулы (I)

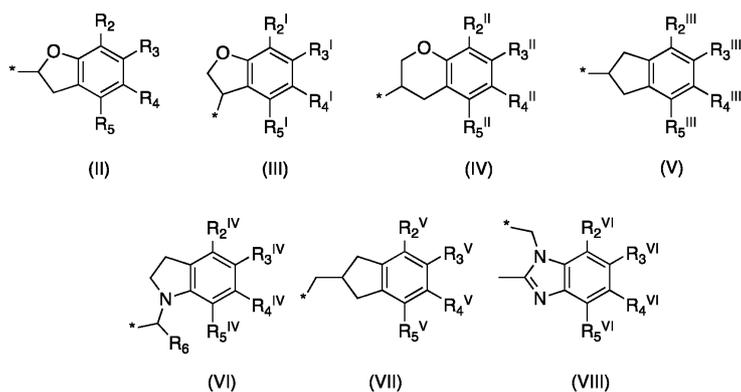


или его фармацевтически приемлемой соли, рацемической смеси, соответствующего энантиомера или соответствующего диастереомера в качестве активного ингредиента для лечения и/или предотвращения заболевания, затрагивающего пигментный эпителий сетчатки;

где X представляет собой NH или O;

R₁₁, R₁₂ и R₁₃ независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, фтора, хлора, трифторметила, метила и дифторметокси;

A выбран из группы, состоящей из остатка формулы (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII) или (VIII)



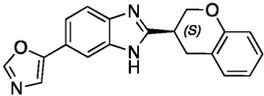
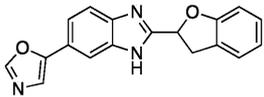
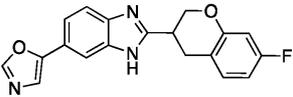
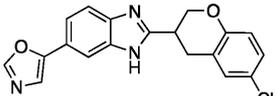
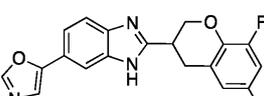
где "*" обозначает место присоединения к остальной части молекулы; и

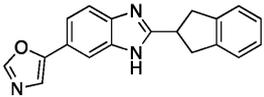
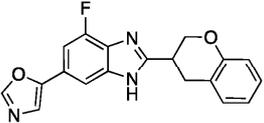
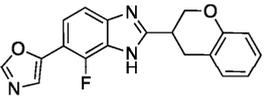
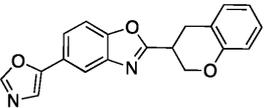
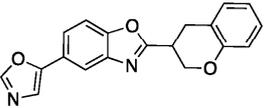
$R_2, R_3, R_4, R_5, R_2^I, R_3^I, R_4^I, R_5^I, R_2^{II}, R_3^{II}, R_4^{II}, R_5^{II}, R_2^{III}, R_3^{III}, R_4^{III}, R_5^{III}, R_2^{IV}, R_3^{IV}, R_4^{IV}, R_5^{IV}, R_2^V, R_3^V, R_4^V, R_5^V, R_2^{VI}, R_3^{VI}, R_4^{VI}, R_5^{VI}$ независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, неразветвленного или разветвленного алкила, содержащего от 1 до 3 атомов углерода, фтора, хлора, брома, метокси, этокси, пропокси, трифторметила, 2,2,2-трифторэтила и дифторметокси и

в остатке формулы (VI) R_6 выбран из группы, состоящей из водорода, неразветвленного или разветвленного алкила, содержащего от 1 до 3 атомов углерода, трифторметила и 2,2,2-трифторэтила.

14. Применение по п.13, отличающееся тем, что соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из соединений 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 и 11:

№ соединения	Химическая структура
1	<p>энантиомер с более коротким временем удерживания, полученный при разделении посредством хиральной</p>

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

7	
8	 (рацемат)
9	 (рацемат)
10	 энантиомер с более длительным временем удерживания, полученный при разделении посредством хиральной ВЭЖХ
11	 энантиомер с более коротким временем удерживания, полученный при разделении посредством хиральной ВЭЖХ

15. Применение по п.13, отличающееся тем, что клетки сетчатки глаза регенерируются посредством пролиферации и/или дифференцировки клеток пигментного эпителия сетчатки.

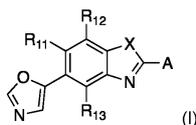
16. Применение по п.13, отличающееся тем, что указанное заболевание сетчатки глаза выбрано из группы, состоящей из заболевания, приводящего к атрофии, дегенерации или гибели пигментного эпителия сетчатки.

17. Применение по п.16, отличающееся тем, что указанное заболевание сетчатки глаза выбрано из группы, состоящей из ранней возрастной макулярной дегенерации, сухой возрастной макулярной дегенерации, географической атрофии (ГА) и влажной возрастной макулярной дегенерации.

18. Применение по п.17, отличающееся тем, что указанное заболевание сетчатки глаза представляет собой сухую возрастную макулярную дегенерацию.

19. Применение по п.13, отличающееся тем, что указанное заболевание сетчатки глаза выбрано из группы, состоящей из хороидермии, болезни Беста, аутосомно-рецессивной бестрофинопатии (АРБ), гиратной атрофии, макулярной дистрофии Северной Каролины, центральной ареолярной хориоидальной дистрофии (CACD), макулярной дистрофии Сорсби, семейных доминантных друз, кутикулярных или базальных ламинарных друз, ретинопатии недоношенных, миопической дегенерации, полипоидной хориоидальной васкулопатии (ПХВ), центральной серозной ретинопатии, ангиоидных полос, отслойки сетчатки, отрыва сетчатки, синдрома Фогт-Коянаги-Харада (ФКХ), острой задней мультифокальной плакоидной пигментной эпителиопатии (АРМРРЕ), персистирующей плакоидной макулопатии (ППМ), рецидивирующей плакоидной хориоретинопатии (РПХ), серпигиозного хориоидита, серпигиозноподобного хориоидита (мультифокального серпигиозного хориоидита), синдрома множественных преходящих белых точек (MEWDS) или дробьевидного увеита (витилигового хориоретинита), токсоплазмоза, токсокариазы, краснухи, болезни Бехчета, хориоидальной гемангиомы, травмы, разрыва сосудистого тракта глаза; идиопатического ретинита, васкулита, аневризм и нейроретинита (IRVAN); симпатической офтальмии, послеоперационного воспаления или не связанной с артериитом передней ишемической оптической нейропатии, а также дегенерации сетчатки, связанной с системным заболеванием, таким как сахарный диабет, серповидноклеточная анемия или радиационная лучевая ретинопатия.

20. Фармацевтическая композиция для лечения и/или предотвращения заболевания, затрагивающего пигментный эпителий сетчатки, содержащая в качестве терапевтически активного вещества соединение формулы (I)

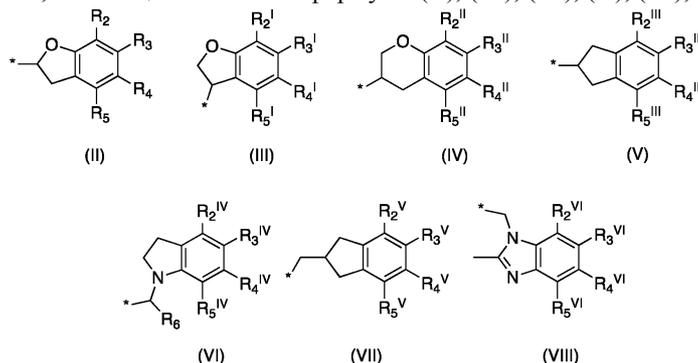


или его фармацевтически приемлемую соль, рацемическую смесь, соответствующий энантиомер или соответствующий диастереомер, где

X представляет собой NH или O;

R₁₁, R₁₂ и R₁₃ независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, фтора, хлора, трифторметила, метила и дифторметокси;

A выбран из группы, состоящей из остатка формулы (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII) или (VIII)



где "*" обозначает место присоединения к остальной части молекулы; и

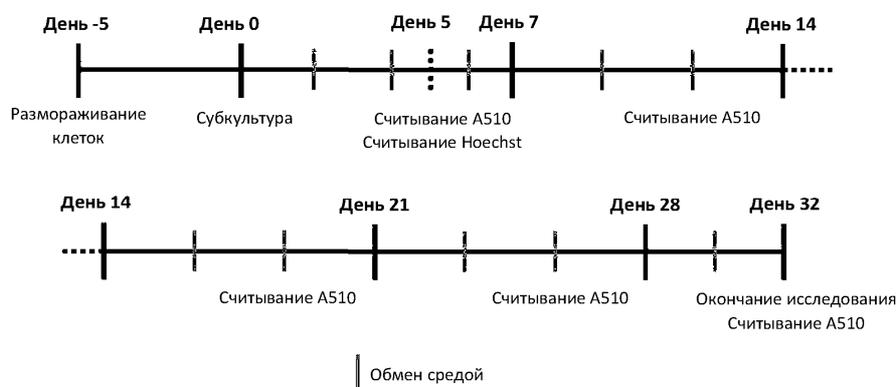
R₂, R₃, R₄, R₅, R₂^I, R₃^I, R₄^I, R₅^I, R₂^{II}, R₃^{II}, R₄^{II}, R₅^{II}, R₂^{III}, R₃^{III}, R₄^{III}, R₅^{III}, R₂^{IV}, R₃^{IV}, R₄^{IV}, R₅^{IV}, R₂^V, R₃^V, R₄^V, R₅^V, R₂^{VI}, R₃^{VI}, R₄^{VI} и R₅^{VI} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, неразветвленного или разветвленного алкила, содержащего от 1 до 3 атомов углерода, фтора, хлора, брома, метокси, этокси, пропокси, трифторметила, 2,2,2-трифторэтила и дифторметокси; и

в остатке формулы (VI) R₆ выбран из группы, состоящей из водорода, неразветвленного или разветвленного алкила, содержащего от 1 до 3 атомов углерода, трифторметила и 2,2,2-трифторэтила; и фармацевтически приемлемый носитель и/или адъювант.

21. Фармацевтическая композиция по п.20, отличающаяся тем, что фармацевтический препарат подходит для внутриглазной инъекции, предпочтительно интравитреальной или супрахориоидальной инъекции, или для местного офтальмологического применения.

22. Фармацевтическая композиция по п.20, дополнительно содержащая одно или более дополнительных терапевтических средств.

23. Фармацевтическая композиция по п.20, отличающаяся тем, что указанная фармацевтическая композиция обеспечивает контролируемое высвобождение.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2