

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202490634 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.04.24

(51) Int. Cl. C07D 285/08 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61K 31/433 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2022.09.01

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ТИАДИАЗОЛОНА В КАЧЕСТВЕ АКТИВАТОРОВ АМПК

(31) 2112529.9

(72) Изобретатель:

(32) 2021.09.02

Эдлунд Томас, Вестман Якоб (SE)

(33) GB

(74) Представитель:

(86) PCT/GB2022/052234

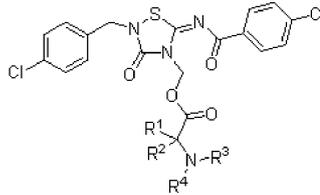
Медведев В.Н. (RU)

(87) WO 2023/031609 2023.03.09

(71) Заявитель:

БЕТАДЖЕНОН АБ (SE)

(57) Изобретение относится к соединению формулы I



где R¹, R², R³ и R⁴ имеют значения, определенные в описании, или его фармацевтически приемлемой соли или сольват, причем эти соединения могут быть использованы при лечении расстройства или состояния, улучшающегося за счет активации АМПК, особенно в качестве пролекарств.

A1

202490634

202490634

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-580668EA/085

ПРОИЗВОДНЫЕ ТИАДИАЗОЛОНА В КАЧЕСТВЕ АКТИВАТОРОВ АМРК

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к новым соединениям и применению таких соединений в медицине. В частности, настоящее изобретение относится к соединениям, которые могут быть использованы при лечении расстройства или состояния, улучшение которого достигается за счет активации АМР-активируемой протеинкиназы.

Предпосылки создания изобретения

АМР-активируемая протеинкиназа (АМРК) представляет собой фермент протеинкиназы, который состоит из трех белковых субъединиц и активируется гормонами, цитокинами, физическими упражнениями и стрессами, которые снижают энергетическое состояние клеток (например, недостаток глюкозы). Активация АМРК усиливает процессы, которые генерируют аденозин-5'-трифосфат (АТФ) (например, окисление жирных кислот), и ограничивает другие, такие как синтез жирных кислот, глицеролипидов и белков, которые потребляют АТФ, но не являются острой необходимостью для выживания. И наоборот, когда в клетках наблюдается устойчивый избыток глюкозы, активность АМРК снижается, а синтез жирных кислот, глицеролипидов и белков усиливается. Таким образом, АМРК представляет собой фермент протеинкиназу, который играет важную роль в энергетическом гомеостазе клетки. Таким образом, активация АМРК сочетается с эффектом снижения уровня глюкозы и запускает ряд других биологических эффектов, включая ингибирование синтеза холестерина, липогенеза, синтеза триглицеридов и снижение гиперинсулинемии.

Учитывая вышеизложенное, АМРК является предпочтительной мишенью для лечения метаболического синдрома и особенно диабета 2 типа. АМРК также участвует в ряде путей, которые важны для многих различных заболеваний (например, АМРК также участвует в ряде путей, которые важны при заболеваниях ЦНС, фиброзе, остеопорозе, сердечной недостаточности и сексуальной дисфункции).

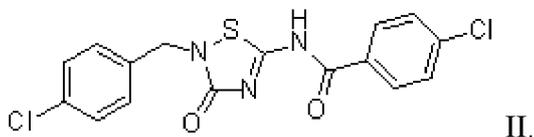
АМРК также участвует в ряде путей, которые важны при злокачественном новообразовании. Некоторые опухолевые супрессоры являются частью пути АМРК. АМРК действует как негативный регулятор путей TOR (mTOR) и EF2 млекопитающих, которые являются ключевыми регуляторами роста и пролиферации клеток. Таким образом, дерегулирование может быть связано с такими заболеваниями, как рак (а также диабет). Таким образом, активаторы АМРК могут быть полезны в качестве противораковых лекарственных агентов.

Было показано, что лекарственные агенты-активаторы АМРК (например, метформин и 4-хлор-N-[2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазол-5-ил]бензамид (то есть соединение формулы II, ниже)) являются эффективными при лечении боли. Das и его коллеги сообщают, что после пункции поясничного отдела диска посттравматическое лечение мышцей лекарственными агентами-активаторами АМРК снижает механическую

гиперчувствительность (Das V, *et al.* Reg Anesth Pain Med 2019;0:1-5. doi:10.1136/rapm-2019-100839). Аналогично, Das и его коллеги также сообщают, что раннее лечение лекарственными агентами -активаторами АМПК снижает механическую гиперчувствительность в модели послеоперационной боли у мышей (Das V, *et al.* Reg Anesth Pain Med 2019;0:1-6. doi:10.1136/rapm-2019-100651). Эти лекарственные агенты также нормализуют путь АМПК в ганглиях дорсальных корешков. Таким образом, активаторы АМПК могут быть использованы при лечении боли, особенно послеоперационной боли.

Также было показано, что стеатоз печени может регулироваться с помощью АМПК (Zhao *et al.* J. Biol. Chem. 2020 295: 12279-12289). Активация АМПК ингибирует липогенез *de novo*, одновременно способствуя окислению жирных кислот (β -окислению) в печени. Активация АМПК также снижает высвобождение свободных жирных кислот из жировой ткани и предотвращает стеатоз печени. Сообщалось, что фармакологическая активация АМПК в печени способствует благотворному влиянию на многие аспекты неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD). Например, было обнаружено, что активация АМПК улучшает состояние при неалкогольном стеатогепатите (NASH) на моделях как мышей, так и обезьян. Соответственно, активаторы АМПК могут быть использованы при лечении NAFLD и NASH.

Примером активатора АМПК является 4-хлор-N-[2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазол-5-ил]бензамид (то есть соединение формулы II), впервые описанный в WO 2011/004162.



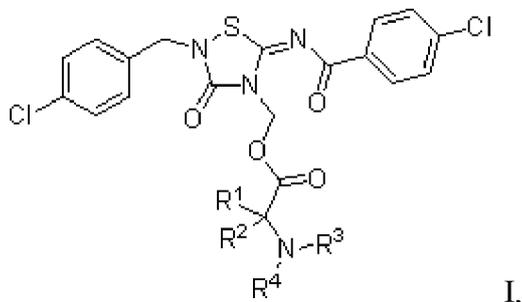
В качестве агониста АМПК (то есть активатора АМПК) соединение формулы II может быть использовано при лечении нарушений или состояний, улучшение которых происходит за счет активации АМПК. Такие соединения могут быть использованы при лечении сердечно-сосудистых заболеваний (таких как сердечная недостаточность), диабетической болезни почек, диабета 2 типа, резистентности к инсулину, неалкогольной жировой болезни печени, неалкогольного стеатогепатита, боли, опиоидной зависимости, ожирения, злокачественного новообразования, воспаления (в том числе хронических воспалительных заболеваний), аутоиммунных заболеваний, остеопороза и заболевания кишечника.

Хотя известен ряд активаторов АМПК, все еще существует потребность в разработке новых соединений для лечения расстройств или состояний, улучшающихся за счет активации АМПК. В настоящее время авторы изобретения обнаружили новые соединения, которые метаболизируются *in vivo* с образованием известного активатора АМПК, что приводит к неожиданному повышению биодоступности активатора АМПК. Было также обнаружено, что указанные соединения активируют АМПК.

Перечисление или обсуждение явно ранее опубликованного документа в этом описании не обязательно должно восприниматься как признание того, что документ является частью уровня техники или является общеизвестным.

Подробное описание изобретения

В первом аспекте изобретения предложено соединение формулы I



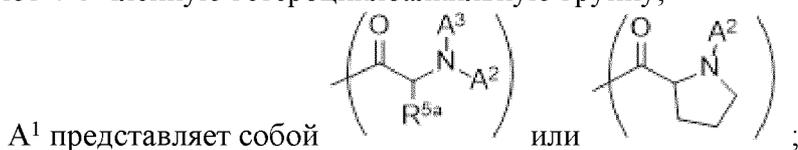
I,

где:

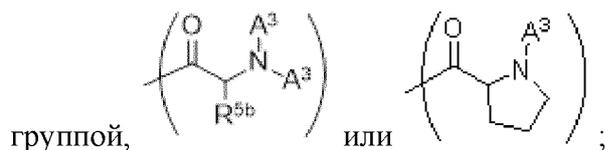
R^1 и R^2 независимо выбраны из группы, включающей водород, боковую цепь протеиногенной аминокислоты и C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, включающей $-OH$, $-NH_2$ и $-C(O)NH_2$;

R^3 и R^4 независимо выбраны из группы, включающей водород, C_{1-4} алкил, необязательно замещенный фенильной группой, и A^1 ; или

R^1 (или R^2) и R^3 (или R^4) вместе с атомами углерода и азота, с которыми они связаны, образуют 4-6-членную гетероциклоалкильную группу;



A^2 представляет собой водород, C_{1-4} алкил, необязательно замещенный фенильной



каждый A^3 независимо представляет собой водород или C_{1-4} алкил, необязательно замещенный фенильной группой; и

R^{5a} и R^{5b} независимо выбраны из группы, включающей водород, боковую цепь протеиногенной аминокислоты и C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, включающей $-OH$, $-NH_2$ и $-C(O)NH_2$, или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

Эти соединения, включая их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, могут называться в настоящем документе «соединениями по изобретению».

В предпочтительных вариантах первого аспекта изобретения A^2 представляет собой



Было обнаружено, что соединения по изобретению метаболизируются *in vivo* с образованием 4-хлор-N-[2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазол-5-ил]бензамида (упоминаемого в настоящем документе как соединение формулы II), который известен как активатор АМРК. В связи с этим соединения по изобретению можно рассматривать как пролекарства 4-хлор-N-[2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазол-5-ил]бензамида.

Фармацевтически приемлемые соли, потенциально полезные для использования, включают такие, которые обсуждались в работе Berge *et al.*, J. Pharmaceutical Sciences, 66: 1-19 (1977). Фармацевтически приемлемые соли соединения формулы I могут быть получены в соответствии со способами, хорошо известными специалистам в данной области.

Примеры фармацевтически приемлемых аддитивных солей включают соли, полученных с органическими кислотами, такими как лимонная, винная, уксусная (включая галогенированные формы уксусной кислоты, такие как трифторуксусная кислота), яблочная, молочная, фумаровая, бензойная, гликолевая, глюконовая, янтарная и арилсульфоновая кислоты; и с неорганическими кислотами, такими их как хлористоводородная, бромистоводородная, фосфорная, метафосфорная, азотная и серная кислоты. В конкретных вариантах осуществления изобретения фармацевтически приемлемая соль представляет собой соль лимонной кислоты или соль трифторуксусной кислоты соединения формулы I.

Если не указано иное, алкильные группы, определенные в настоящем документе, могут быть неразветвленными или, при наличии достаточного числа (то есть минимум два или три, в зависимости от случая) атомов углерода, могут быть разветвленными и/или циклическими (таким образом, образуя циклоалкильную группу). Когда имеется достаточное количество (то есть минимум четыре) атомов углерода, такие группы также могут быть частично циклическими (таким образом образуя частично циклоалкильную группу). Например, циклоалкильные группы, которые можно упомянуть, включают циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил. Аналогично, частично циклические алкильные группы (которые также могут называться «частично циклоалкильными» группами), которые могут быть упомянуты, включают циклопропилметил.

Гетероциклоалкильные группы, которые можно упомянуть, включают неароматические моноциклические гетероциклоалкильные группы, в которых по меньшей мере один (например, от одного до четырех) атом в кольцевой системе отличается от углерода (то является гетероатомом, например, атом серы, кислорода или, в особенности, азота), и у которого общее число атомов в кольцевой системе составляет от четырех до шести. Атомы углерода гетероциклоалкильных групп, упомянутых в настоящем документе, могут быть замещены одним или несколькими заместителями =O.

Во избежание сомнений, в случаях, когда идентичность двух или более заместителей в соединении формулы I может быть одинаковой, фактическая идентичность соответствующих заместителей никоим образом не является взаимозависимой.

Там, где в настоящем документе группы упоминаются как необязательно замещенные, конкретно предполагается, что такие необязательные заместители могут отсутствовать (то есть ссылки на такие необязательные заместители могут быть удалены), и в этом случае необязательно замещенная группа может называться незамещенной в некоторых вариантах осуществления изобретения.

Фармацевтически приемлемые соли соединения формулы I могут быть получены в соответствии со способами, хорошо известными специалистам в данной области. Например, соединение формулы I можно подвергнуть взаимодействию с соответствующей органической кислотой или неорганической кислотой. Для преобразования одной соли в другую также могут быть использованы способы переключения соли.

Соединения, описанные в настоящем документе, могут существовать в несольватированных, а также сольватированных формах с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода и этанол, и предполагается, что изобретение охватывает как сольватированные, так и несольватированные формы соединений по изобретению.

Термин «сольват» относится к комплексу переменной стехиометрии, образованному растворенным веществом и растворителем. Для целей изобретения такие растворители не могут влиять на биологическую активность растворенного вещества. Примеры подходящих растворителей включают, но этим не ограничиваются, воду, метанол, этанол и уксусную кислоту. Сольваты, в которых молекулой растворителя является вода, обычно называют гидратами. Гидраты включают композиции, содержащие стехиометрические количества воды, а также композиции, содержащие переменные количества воды.

Соединения формулы I имеют двойные связи и, таким образом, могут существовать в виде геометрических изомеров *E* (энтгеген) и *Z* (зусаммен) вокруг каждой отдельной двойной связи. Все такие изомеры и их смеси включены в объем изобретения.

Соединения формулы I могут существовать в виде региоизомеров, а также могут проявлять таутомерию. Все таутомерные формы и их смеси включены в объем изобретения.

Настоящее изобретение охватывает также меченные изотопами соединения формулы I, которые идентичны соединениям, перечисленным в настоящем документе, за исключением того факта, что один или несколько атомов заменены атомом, имеющим атомную массу или массовое число, отличающееся от атомной массы или массового числа, обычно встречающихся в природе (или самых распространенных в природе). Все изотопы любого конкретного атома или элемента, как указано в настоящем документе, рассматриваются в объеме изобретения. Следовательно, соединения формулы I также включают дейтерированные соединения, то есть соединения формулы I, в которых один или несколько атомов водорода заменены изотопом водорода дейтерием.

Специалисту в данной области техники понятно, что соединения по настоящему изобретению, являющиеся объектом изобретения настоящего изобретения, включают такие, которые являются стабильными. То есть соединения по изобретению включают соединения, которые достаточно устойчивы, чтобы выдерживать выделение, например, из реакционной смеси, до полезной степени чистоты.

В данном описании структуры могут иметь или не иметь химические названия. Там, где возникает какой-либо вопрос относительно номенклатуры, преобладает структура. Если соединение может существовать в виде таутомера (например, в альтернативной резонансной форме), изображенная структура представляет собой одну из возможных таутомерных форм, при этом фактическая наблюдаемая таутомерная форма(ы) может варьироваться в зависимости от факторов окружающей среды, таких как растворитель, температура или pH. Все таутомерные (и резонансные) формы и их смеси включены в объем изобретения.

Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, будут иметь свое обычное значение, как оно понятно специалисту в области техники, к которой относится данное изобретение.

Во избежание сомнений, специалисту в данной области техники понятно, что в настоящем документе ссылки на конкретные аспекты изобретения (такие как первый аспект изобретения) будут включать ссылки на все варианты осуществления изобретения и их конкретные признаки, где варианты осуществления и конкретные признаки могут быть взяты в комбинации для формирования дальнейших вариантов осуществления и признаков изобретения.

Аминокислоты представляют собой органические соединения, которые содержат функциональные амино ($-NH_2$) и карбоксильные ($-CO_2H$) группы, а также (в большинстве случаев) боковую цепь. Альфа-аминокислоты являются такими, у которых амино- и карбоксильные функциональные группы связаны с одним и тем же атомом углерода (то есть с атомом α -углерода). Конкретные альфа-аминокислоты, которые можно упомянуть, представляют собой протеиногенные аминокислоты. Протеиногенные аминокислоты представляют собой аминокислоты, которые биосинтетически включаются в белки во время трансляции. Протеиногенными аминокислотами являются глицин (Gly), аланин (Ala), аргинин (Arg), аспарагин (Asn), аспарагиновая кислота (Asp), цистеин (Cys), глутаминовая кислота (Glu), глутамин (Gln), гистидин (His), изолейцин (Ile), лейцин (Leu), лизин (Lys), метионин (Met), фенилаланин (Phe), пролин (Pro), пирролизин (Pyl), селеноцистеин (Sec), серин (Ser), треонин (Thr), триптофан (Trp), тирозин (Tyr) и валин (Val).

Таким образом, термин «боковая цепь протеиногенной аминокислоты» относится к группе, отличной от водорода, которая связана с α -углеродным атомом протеиногенной аминокислоты. В контексте настоящего изобретения боковые цепи одной или нескольких протеиногенных аминокислот могут быть расположены в любом из положений R^1 , R^2 , R^{5a} или R^{5b} соединения формулы I. Во избежание сомнений, соединения по изобретению могут содержать множество различных боковых цепей в этих положениях, то есть пролекарство соединения II может содержать цепь, содержащую две или три разные аминокислоты, связанные с тиadiaзольным кольцом. Конкретные примеры боковых цепей протеиногенных аминокислот включают метил, замещенный имидазолильной или

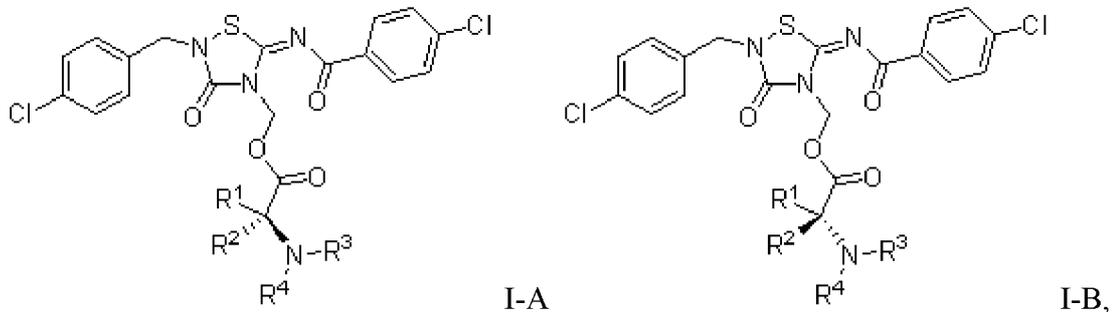
индолильной группой (для гистидина и триптофана), пропил, замещенный гуанидиногруппой (для аргинина), и бутил, замещенный аминогруппой (для лизина).

Конкретными соединениями по изобретению, которые можно упомянуть, являются такие, у которых R^1 и R^2 одинаковы. Например, R^1 и R^2 , оба могут представлять собой водород.

Другими соединениями по изобретению, которые можно упомянуть, являются соединения, в которых R^1 и R^2 различны. Например, R^1 может представлять собой боковую цепь протеиногенной аминокислоты, и R^2 может представлять собой водород.

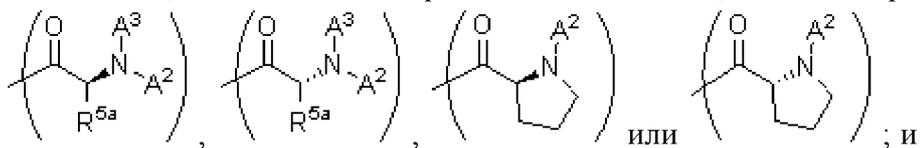
Таким образом, соединения согласно первому аспекту изобретения могут содержать один или несколько асимметричных атомов углерода и, следовательно, могут проявлять оптическую и/или диастереоизомерию. В частности, соединения формулы I, где R^1 и R^2 различны (например, где R^1 представляет собой метил и R^2 представляет собой водород) могут быть такими, что углерод, замещенный R^1 и R^2 , имеет L-конфигурацию или D-конфигурацию, что понятно специалистам в данной области. Если соединения содержат группу R^{5a} и/или R^{5b} , хиральные центры, с которыми связаны эти группы R^{5a} и R^{5b} , также могут, независимо, иметь либо L-конфигурацию, либо D-конфигурацию.

В конкретных вариантах осуществления изобретения, когда R^1 и R^2 различны, углерод, замещенный R^1 и R^2 , имеет L-конфигурацию. Альтернативно, когда R^1 и R^2 различны, углерод, замещенный R^1 и R^2 , может иметь D-конфигурацию. Например, соединение формулы I может представлять собой соединение формулы I-A или соединение формулы I-B

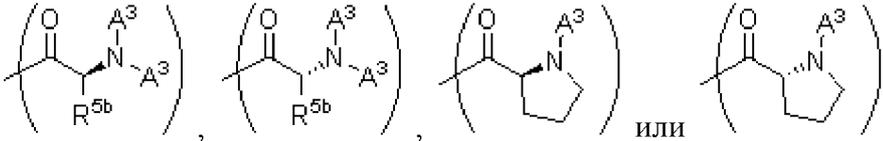


где R^1 , R^2 , R^3 и R^4 являются такими, как описано в настоящем документе (то есть как описано в первом аспекте изобретения, включая все варианты осуществления изобретения и конкретные признаки, а также их комбинации). Конкретными примерами соединений по изобретению являются соединения, в которых R^1 и R^2 , оба представляют собой водород или углерод, замещенный R^1 и R^2 , имеет L-конфигурацию, например, когда один из R^1 и R^2 представляет собой водород и а другой представляет собой боковую цепь протеиногенной аминокислоты.

Аналогично, когда R^3 или R^4 представляет собой A^1 , A^1 может представлять собой

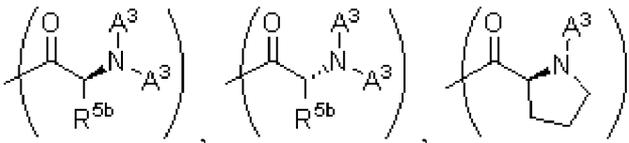
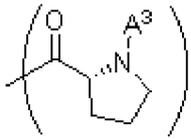


A^2 может представлять собой водород, C_{1-4} алкил, необязательно замещенный

фенильной группой, , где

A^3 , R^{5a} и R^{5b} являются такими, как описано в настоящем документе (то есть как описано в первом аспекте изобретения, все варианты осуществления изобретения и конкретные признаки, а также их комбинации). Конкретными примерами соединений по изобретению являются соединения, в которых A^1 представляет собой протеиногенную аминокислоту или две связанные протеиногенные аминокислоты.

Предпочтительные примеры соединений по изобретению, которые можно упомянуть, включают такие, где:

A^2 представляет собой водород,  или ; каждый A^3 представляет собой водород; и R^{5b} имеет значения, описанные в настоящем документе.

Предпочтительно, R^1 выбран из группы, включающей водород, боковую цепь протеиногенной аминокислоты и C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, включающей $-OH$, $-NH_2$ и $-C(O)NH_2$, или R^1 и R^3 соединены с образованием пирролидинового кольца (как это имеется в пролине); и

R^2 представляет собой водород.

В конкретных вариантах осуществления R^2 представляет собой водород и R^1 представляет собой водород или боковую цепь протеиногенной аминокислоты, выбранную из группы, включающей Glu, и, в частности, Arg, His, Lys, Ser, Thr, Asn, Gln, Cys, Sec, Ala, Ile, Leu, Met, Phe, Trp, Tyr, Asp и Val; или

R^2 представляет собой водород, и R^1 и R^3 вместе с атомами углерода и азота, с которыми они связаны, образуют пирролидиновое кольцо.

В конкретных вариантах осуществления R^2 представляет собой водород и R^1 представляет собой водород или боковую цепь аминокислоты, выбранную из группы, включающей Arg, His, Lys и Trp (например, Arg, His и Lys); или

R^2 представляет собой водород, и R^1 и R^3 вместе с атомами углерода и азота, с которыми они связаны, образуют пирролидиновое кольцо.

В дополнительном варианте осуществления R^2 представляет собой водород и R^1 представляет собой водород или боковую цепь аминокислоты, выбранную из группы, включающей Lys, Ala, Ile, Phe, Leu, Ser и Asp; или

R^2 представляет собой водород, и R^1 и R^3 вместе с атомами углерода и азота, с которыми они связаны, образуют пирролидиновое кольцо.

Предпочтительно, R^2 представляет собой водород.

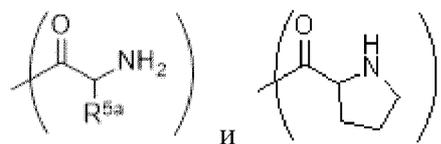
Конкретные варианты осуществления изобретения включают соединения формулы I, где:

R^1 представляет собой водород или боковую цепь аминокислоты, выбранную из группы, включающей Arg, His, Lys и Trp (например, Arg, His и Lys); или

R^1 и R^3 вместе с атомами углерода и азота, с которыми они связаны, образуют пирролидиновое кольцо; и

R^2 представляет собой водород.

В других вариантах осуществления изобретения R^3 и R^4 независимо выбраны из группы, включающей водород, C_{1-3} алкил, необязательно замещенный одной или несколькими фенильными группами (например, метильной или бензильной группой),



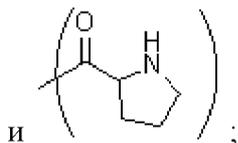
; и R^{5a} представляет собой водород или боковую цепь протеиногенной аминокислоты. В предпочтительных вариантах осуществления изобретения R^3 и R^4 независимо выбраны из группы, включающей водород и C_{1-3} алкил, необязательно замещенный одной или несколькими фенильными группами (например, R^3 и R^4 независимо представляют собой водород, метил или бензил). Предпочтительно, R^3 и R^4 независимо выбраны из группы, включающей водород и метил (например, R^3 и R^4 , оба представляют собой метил).

В других предпочтительных вариантах осуществления изобретения R^3 и R^4 независимо выбраны из группы, включающей водород, C_{1-3} алкил, необязательно замещенный одной или несколькими фенильными группами (например, метильной или

бензильной группой), ; или

R^1 и R^3 вместе с атомами углерода и азота, с которыми они связаны, образуют пирролидиновое кольцо и R^4 выбран из группы, включающей водород, C_{1-3} алкил,

необязательно замещенный одной или несколькими фенильными группами,



и R^{5a} представляет собой боковую цепь протеиногенной аминокислоты (например, Phe, Val, Lys, Asp или Arg).

Предпочтительные соединения по изобретению, которые можно упомянуть, включают такие, в которых: R¹ представляет собой водород или боковую цепь протеиногенной аминокислоты, выбранную из группы, включающей Glu, и, в частности, Arg, His, Lys, Ser, Thr, Asn, Gln, Cys, Sec, Ala, Ile, Leu, Met, Phe, Trp, Tyr, Asp и Val (например, Lys, Ala, Ile, Phe, Leu, Ser и Asp; или Arg, His, Lys и Trp);

R² представляет собой водород;

R³ и R⁴ независимо выбраны из группы, включающей водород и C₁₋₃ алкил, необязательно замещенный одной или несколькими фенильными группами, (например, метил); или

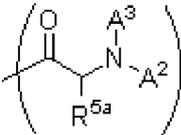
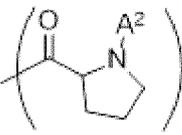
R¹ и R³ вместе с атомами углерода и азота, с которыми они связаны, образуют пирролидиновое кольцо.

Другие предпочтительные соединения по изобретению, которые можно упомянуть, включают такие, в которых:

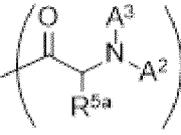
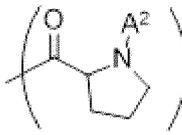
R² представляет собой водород;

R¹ представляет собой водород или боковую цепь протеиногенной аминокислоты, выбранную из группы, включающей Glu, Arg, His, Lys, Ser, Thr, Asn, Gln, Cys, Sec, Ala, Ile, Leu, Met, Phe, Trp, Tyr, Asp и Val (например, Lys, Ala, Ile, Phe, Leu, Ser и Asp);

R³ и R⁴ независимо выбраны из группы, включающей водород, C₁₋₃ алкил, необязательно замещенный одной или несколькими фенильными группами (например,

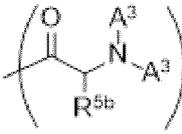
метильной или бензильной группой),  и  ; или

R¹ и R³ вместе с атомами углерода и азота, с которыми они связаны, образуют пирролидиновое кольцо, и R⁴ выбран из группы, включающей водород, C₁₋₃ алкил, необязательно замещенный одной или несколькими фенильными группами (например,

метильной или бензильной группой),  и  ;

R^{5a} представляет собой водород или боковую цепь протеиногенной аминокислоты, выбранную из группы, включающей Glu, Arg, His, Lys, Ser, Thr, Asn, Gln, Cys, Sec, Ala, Ile, Leu, Met, Phe, Trp, Tyr, Asp и Val (например, Phe, Val, Lys, Asp и Arg); и

A² и A³ являются независимыми, как определено в настоящем документе.

В вариантах осуществления изобретения, где A² представляет собой , R^{5b}, предпочтительно, представляет собой водород или боковую цепь протеиногенной

аминокислоты, выбранную из группы, включающей Glu, Arg, His, Lys, Ser, Thr, Asn, Gln, Cys, Sec, Ala, Ile, Leu, Met, Phe, Trp, Tyr, Asp и Val (например, Phe, Val, Lys, Asp и Arg); и каждый A³ независимо выбран из группы, включающей водород и C₁₋₃ алкил (например, метил).

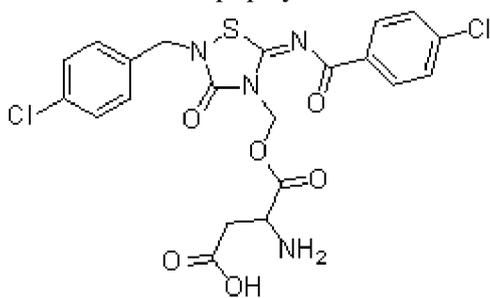
Как указано выше, было обнаружено, что соединения по изобретению метаболизируются *in vivo* с образованием 4-хлор-N-[2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазол-5-ил]бензамида (упоминаемого в настоящем документе как соединение формулы II). Точные механизмы, с помощью которых соединения по изобретению преобразуются в соединение формулы II, тем не менее, могут различаться для разных соединений по изобретению. Не желая ограничиваться теорией, предполагается, что соединения по изобретению разлагаются до соединения формулы II в две стадии. Сначала сложный эфир гидролизуется (химически или ферментативно) с образованием N-гидроксиметильного промежуточного соединения (называемого в настоящем описании соединением формулы III), а затем это промежуточное соединение преобразуется в соединение формулы II.

Заявитель обнаружил, что некоторые соединения гидролизуются быстрее в кислых условиях (например, в условиях, которые можно было бы ожидать в желудке человека), тогда как другие соединения гидролизуются быстрее в более щелочных условиях (например, в условиях, сходных с условиями в тонком кишечнике).

Соединения по изобретению, которые гидролизуются быстрее в щелочных условиях (например, в условиях, сходных с условиями в тонком кишечнике), чем в кислых условиях, могут быть удобными, поскольку они могут предоставить дополнительные клинические преимущества, например, они могут быть использованы у пациентов, у которых не может быть достигнута адекватная конверсия в желудке (например, не может быть достигнута конверсия с необходимой скоростью или в необходимой степени). Такие пациенты могут страдать, например, от недостаточной функции ферментов эстеразы. Кроме того, промежуточное соединение, которое образуется в результате гидролиза (то есть соединение формулы III), может легче усваиваться в кишечнике по сравнению с соединением формулы II, таким образом, образование соединения формулы III в кишечнике может быть удобным для достижения оптимального системного воздействия на пациента.

Авторы изобретения обнаружили, что соединения по изобретению, которые содержат липофильную (алкильную) группу при R¹/R², обладают относительно высокой стабильностью при pH 7,4. Стабильность ниже при этом pH, когда группы R¹/R² представляют собой боковую цепь аминокислоты, содержащую H или -NH₂ (например, на основе глицина или лизина). При таком pH, когда одна из групп R¹/R² является боковой цепью электроноакцепторной аминокислоты (например, боковой цепью на основе аспарагиновой кислоты, аргинина или глутаминовой кислоты), стабильность является очень низкой.

Конкретными соединениями, которые можно упомянуть в этом отношении, являются соединения формулы А:

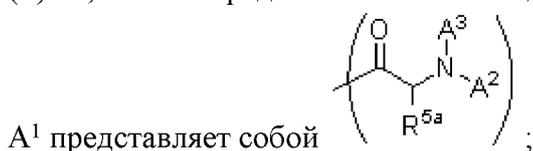


А,

где:

(i) R^1 представляет собой водород, R^2 представляет собой боковую цепь аспарагиновой кислоты, боковую цепь аргинина или боковую цепь глутаминовой кислоты, R^3 представляет собой водород или метил и R^4 представляет собой водород или метил; или

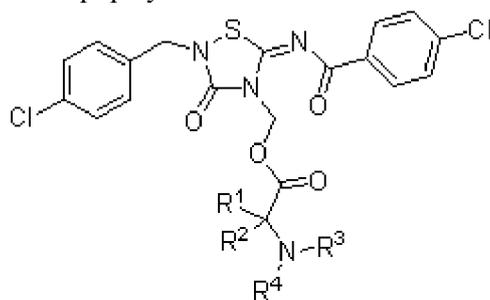
(ii) R^1 , R^2 и R^3 представляют собой водород и R^4 представляет собой A^1 ,



где A^2 представляет собой водород или метил, A^3 представляет собой водород или метил и R^{5a} представляет собой боковую цепь аспарагиновой кислоты, боковую цепь аргинина или боковую цепь глутаминовой кислоты;

или их фармацевтически приемлемые соли или сольваты.

Другими соединениями, которые можно упомянуть в этом отношении, являются соединения формулы В:

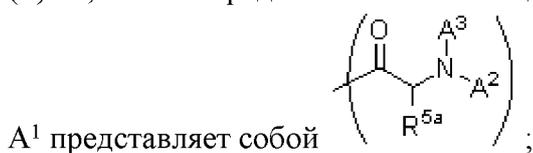


В,

где:

(i) R^1 представляет собой водород, R^2 представляет собой боковую цепь аспарагиновой кислоты или боковую цепь аргинина, R^3 представляет собой водород или метил и R^4 представляет собой водород или метил; или

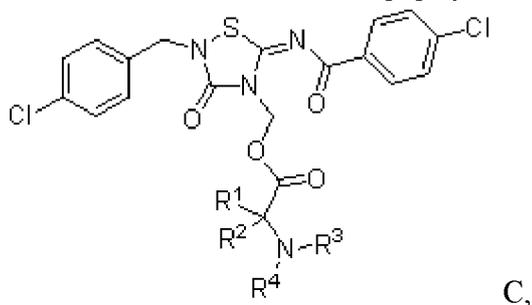
(ii) R^1 , R^2 и R^3 представляют собой водород, R^4 представляет собой A^1 ;



A^2 представляет собой водород или метил, A^3 представляет собой водород или метил и R^{5a} представляет собой боковую цепь аспарагиновой кислоты или боковую цепь аргинина;

или их фармацевтически приемлемые соли или сольваты.

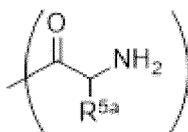
Еще одними конкретными соединениями, которые можно упомянуть в этом отношении, являются соединения формулы С,



где:

(i) R^1 , R^3 и R^4 представляют собой водород и R^2 представляет собой боковую цепь аспарагиновой кислоты, боковую цепь аргинина или боковую цепь глутаминовой кислоты; или

(ii) R^1 , R^2 и R^3 представляют собой водород и R^4 представляет собой A^1 ,



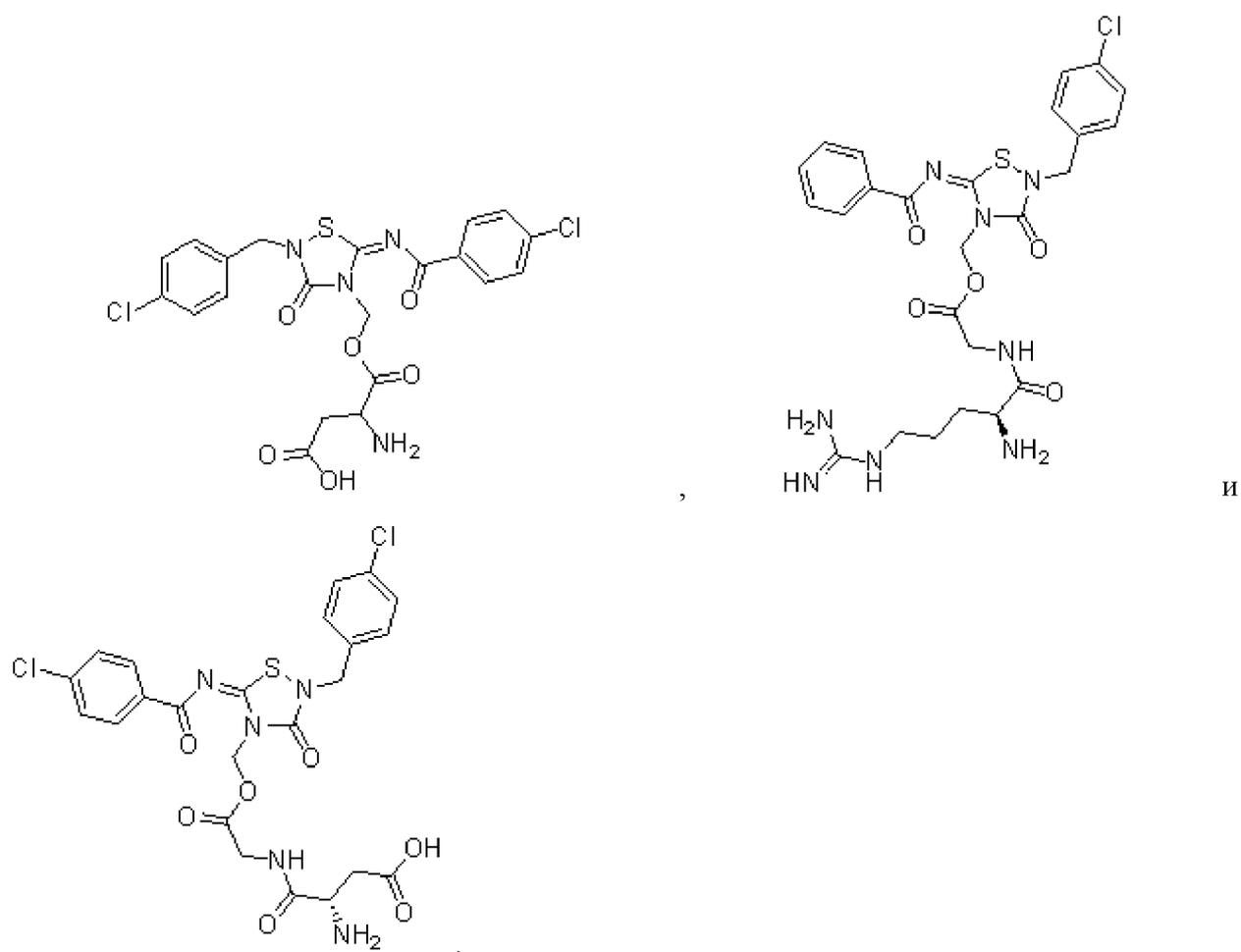
A^1 представляет собой ; и

R^{5a} представляет собой боковую цепь аспарагиновой кислоты, боковую цепь аргинина или боковую цепь глутаминовой кислоты;

или их фармацевтически приемлемые соли или сольваты.

В другом варианте осуществления изобретения соединение по изобретению представляет собой соединение формулы I, в котором R^2 представляет собой водород и R^1 представляет собой боковую цепь аспарагиновой кислоты, где, необязательно, R^3 и R^4 независимо представляют собой водород или метил.

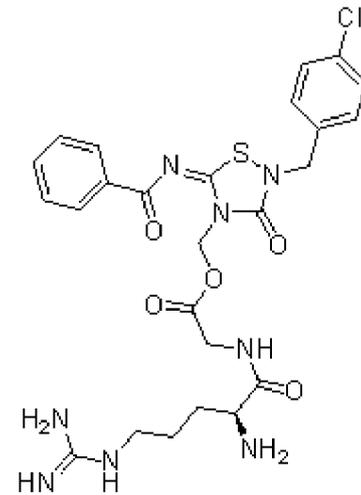
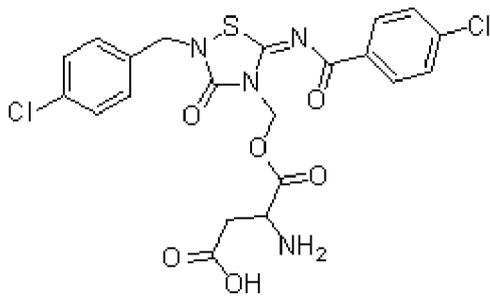
Еще одними конкретными соединениями, которые можно упомянуть в этом отношении, являются:



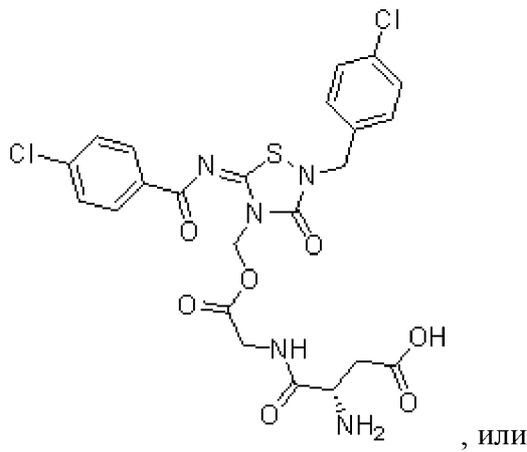
и их фармацевтически приемлемые соли или сольваты.

В дополнительных вариантах осуществления изобретения относится также к соединениям формулы I, определенным в настоящем документе (включая соединения формулы I, определенные в соответствии с любым из предпочтительных вариантов осуществления, изложенных в настоящем документе), при условии, что:

- (i) соединение не представляет собой соединение формулы A, или
- (ii) соединение не представляет собой соединение формулы B, или
- (iii) соединение не представляет собой соединение формулы C, или
- (iv) соединение не выбрано из группы, включающей:



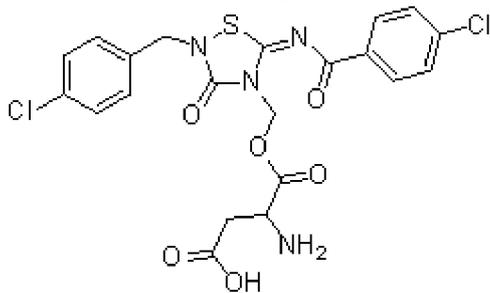
и



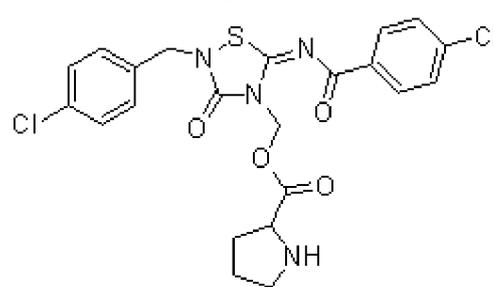
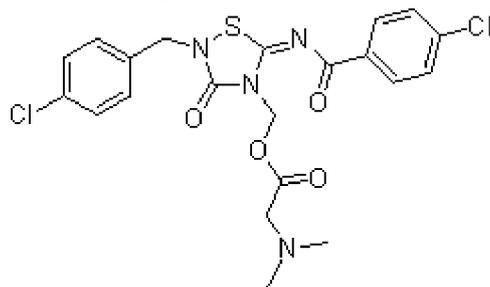
, или

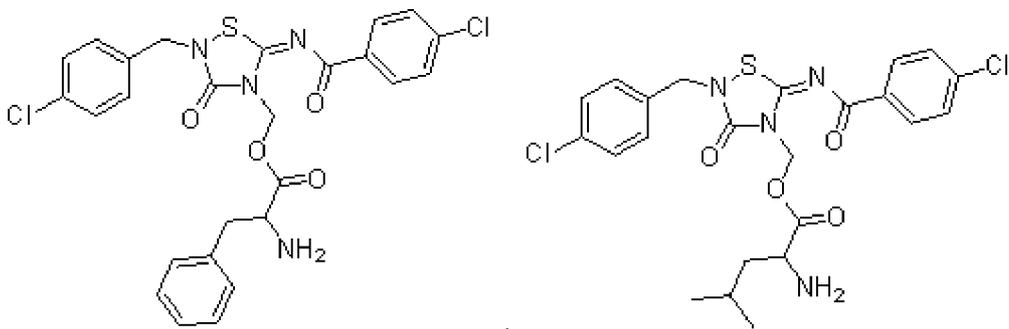
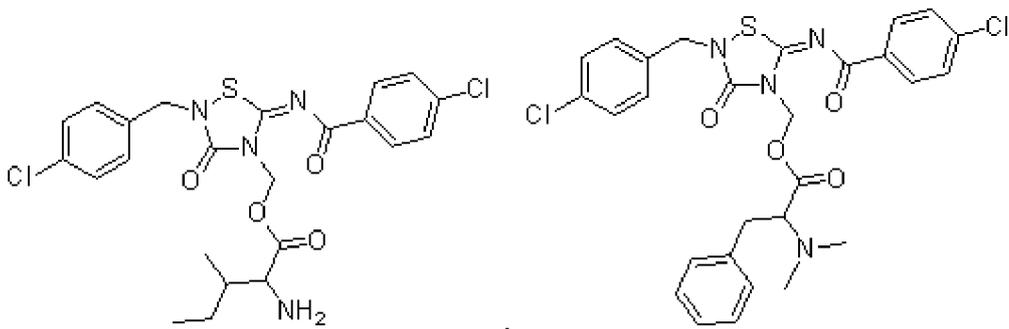
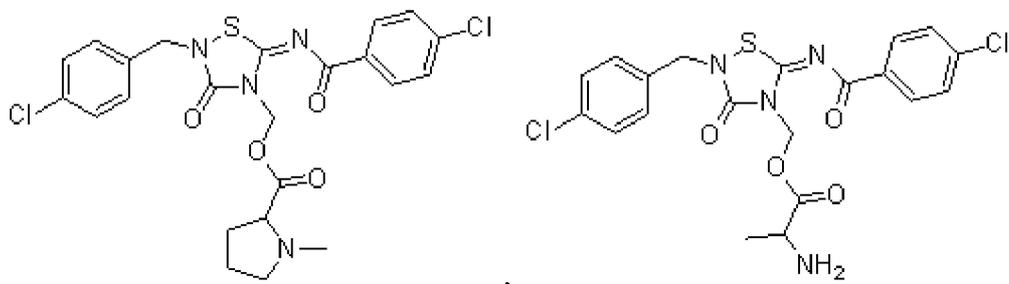
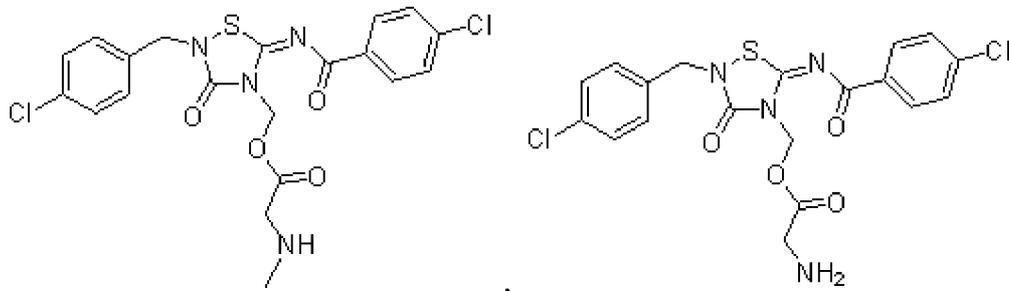
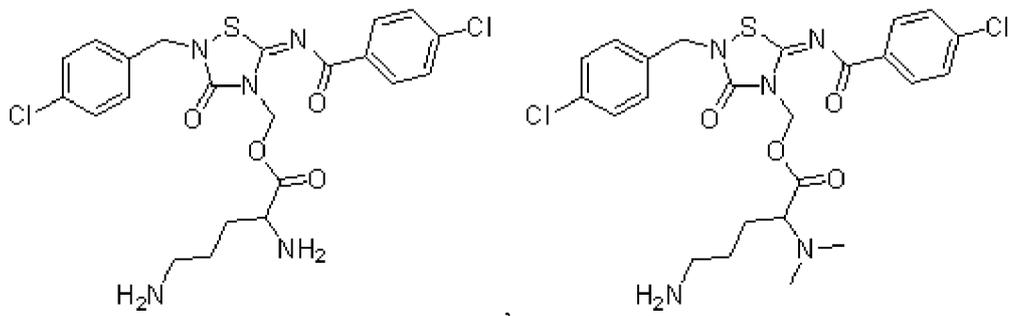
(v) соединение не представляет собой соединение формулы I, где R^2 представляет собой водород и R^1 представляет собой боковую цепь аспарагиновой кислоты (необязательно где R^3 и R^4 независимо представляют собой водород или метил); или

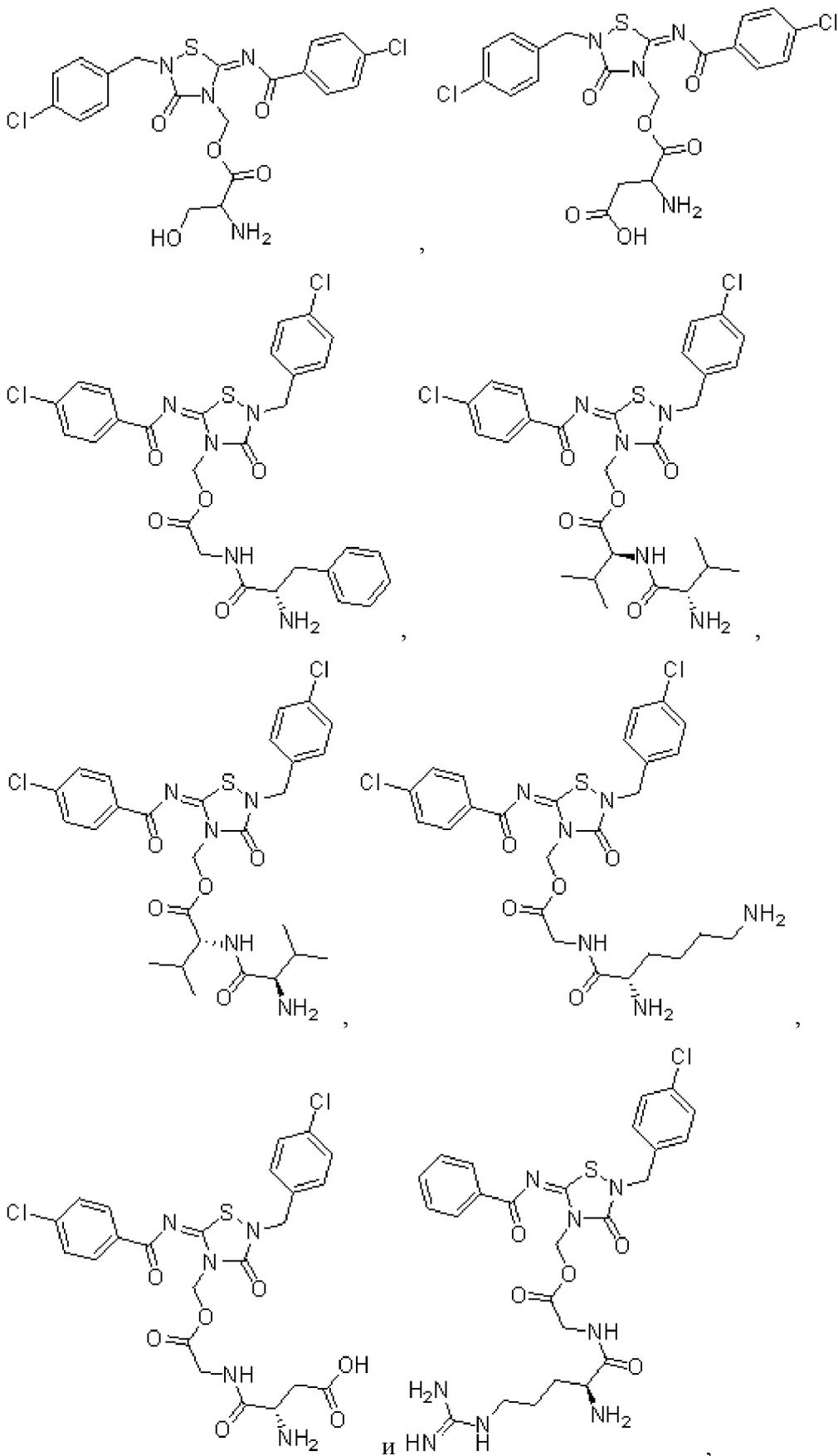
(vi) соединение не представляет собой:



Особенно предпочтительными соединениями по изобретению являются следующие:



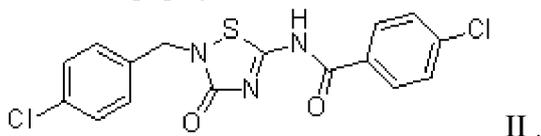




или их фармацевтически приемлемые соли или сольваты.

Соединения по изобретению могут быть рассмотрены в качестве пролекарств 4-хлор-N-[2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазол-5-ил]бензамида, поскольку было

обнаружено, что они расщепляются *in vivo* с образованием указанного соединения. 4-Хлор-N-[2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазол-5-ил]бензамид может быть изображен как соединение формулы II



Термин «пролекарство» относится к соединению, которое после перорального или парентерального введения метаболизируется *in vivo* с образованием фармакологически активного соединения в экспериментально определяемом количестве и в течение заранее определенного времени (например, в пределах интервала дозирования от 6 до 24 часов (то есть от одного до четырех раз в день)). Во избежание сомнений термин «парентеральное» введение включает все виды введения, кроме перорального. Общую информацию о пролекарствах можно найти, например, в работе Bundegaard, Н. «Design of Prodrugs» p. 1-92, Elsevier, New York-Oxford (1985).

Было обнаружено, что введение соединений по изобретению неожиданно приводило к значительному увеличению биодоступности и системного воздействия 4-хлор-N-[2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазол-5-ил]бензамида по сравнению с биодоступностью и системным воздействием, наблюдаемыми после введения 4-хлор-N-[2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазол-5-ил]бензамида.

Биодоступность лекарственного средства представляет собой количество введенной дозы, которое достигает системного кровообращения в этой лекарственной форме. Достаточная биодоступность важна для достижения терапевтически активной концентрации в месте действия. Улучшение (то есть увеличение) биодоступности можно продемонстрировать путем определения C_{max} или площади под кривой (AUC) в крови субъекта после введения соединения (или его фармацевтического состава) этому субъекту. Соединения и составы по изобретению могут быть использованы в описанных в настоящем документе способах лечения субъекта, нуждающегося в такой терапии. Субъекты, которые могут быть упомянуты, включают животных, таких как млекопитающие. Конкретные млекопитающие, которые могут быть упомянуты, включают, например, приматов (например, людей мужского или женского пола), коров, лошадей, собак и кошек. Предпочтительно, субъектом является человек.

Термины « C_{max} » и «AUC» хорошо поняты специалистом в данной области и относятся в данном контексте к пиковой концентрации 4-хлор-N-[2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазол-5-ил]бензамида после введения (например, человеку) и к интегралу кривой концентрация/время для этого вещества после введения соединения по изобретению (или его состава), соответственно.

Было обнаружено, что введение соединения по изобретению приводило к особенно усиленной биодоступности 4-хлор-N-[2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазол-5-ил]бензамида *in vivo*, о чем свидетельствуют данные примеров. Эти данные показывают, что воздействие 4-хлор-N-[2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазол-5-ил]бензамида

в плазме увеличивается, когда млекопитающему вводят соединение по изобретению, по сравнению с воздействием в плазме, наблюдаемым после введения 4-хлор-N-[2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазол-5-ил]бензамида.

Таким образом, введение соединений по изобретению способно повысить биодоступность 4-хлор-N-[2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазол-5-ил]бензамида по сравнению с введением 4-хлор-N-[2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазол-5-ил]бензамида. В этом контексте фраза «повышение биодоступности» означает, что введение соединения по изобретению приводит к увеличению системно доступной фракции 4-хлор-N-[2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазол-5-ил]бензамида *in vivo* по сравнению с введением 4-хлор-N-[2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазол-5-ил]бензамида. Увеличение системно доступной фракции 4-хлор-N-[2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазол-5-ил]бензамида может составлять по меньшей мере около 10%, (меньшей мере) около 20%, около 30%, около 40%, около 50%, около 60%, около 70%, около 80%, около 90%, около 100% (то есть 2-кратное), около 200% (то есть 3-кратное), около 300% (то есть 4-кратное), около 400% (то есть 5-кратное), около 500% (то есть 6-кратное), около 600% (то есть 7-кратное), около 700% (то есть 8-кратное), около 800% (то есть 9-кратное) или около 900% (то есть 10-кратное).

Улучшение биодоступности, обеспечиваемое соединениями по изобретению, можно продемонстрировать с использованием подходящих способов, известных в данной области. Например, улучшение биодоступности можно продемонстрировать путем сравнения фармакокинетических данных (например, данных AUC) для субъекта, которому вводили соединение по изобретению, с соответствующими данными для субъекта, которому вводили 4-хлор-N-[2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазол-5-ил]бензамид.

Как показывают примеры, соединения по изобретению обладают повышенной стабильностью в кислых условиях (например, при pH 1,2). Таким образом, соединения по изобретению могут быть использованы при получении фармацевтических составов для перорального введения пациентам, у которых есть необходимость прохождения его через желудок.

Также было обнаружено, что соединения по изобретению удивительно эффективны при активации АМРК, о чем свидетельствуют данные примеров. В качестве активаторов АМРК (то есть агонистов АМРК) соединения по изобретению могут быть использованы при лечении нарушений или состояний, улучшение которых происходит за счет активации АМРК. Поэтому такие соединения могут быть использованы при лечении конкретных заболеваний, описанных в настоящем документе.

Соединения по изобретению могут быть получены из 4-хлор-N-[2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазол-5-ил]бензамида. 4-Хлор-N-[2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазол-5-ил]бензамид, в свою очередь, может быть получен способами, хорошо известными специалистам в данной области техники. Например, 4-хлор-N-[2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазол-5-ил]бензамид

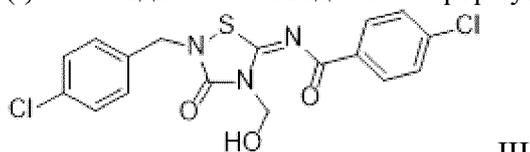
может быть получен способами, описанными в международной заявке на патент WO 2011/004162, и все его содержание включено в настоящий документ посредством ссылки.

Соединения по изобретению, описанные в настоящем документе, могут быть получены способами, которые хорошо известны специалистам в данной области, например, описанными в примерах, представленных ниже.

Соединения формулы I могут быть получены по аналогии со способами, известными в литературе, или традиционными методами синтеза в соответствии со стандартными методами из доступных исходных материалов с использованием соответствующих реагентов и условий реакции. В этом отношении специалист может обратиться, среди прочего, к работе В. М. Trost and I. Fleming, «Comprehensive Organic Synthesis» by Pergamon Press, 1991.

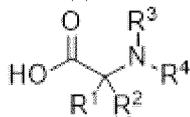
Например, предложен способ получения соединения по настоящему изобретению, определенного выше, который включает:

(i) взаимодействие соединения формулы III,



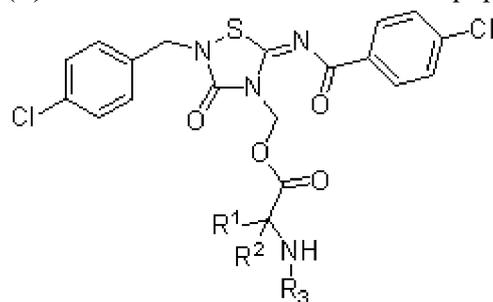
III

с соединением формулы IV,



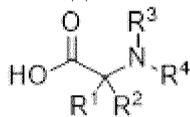
IV; или

(ii) взаимодействие соединения формулы V,



V

с соединением формулы IV,



IV,

где R¹ и R² имеют значения, определенные выше, и R³ и R⁴ имеют значения, определенные выше, или, независимо, представляют собой подходящую защитную группу (например, Boc), в присутствии подходящего основания (например, 4-диметиламинопиридина), подходящего амидного связующего агента (например, *N,N'*-дициклогексилкарбодиимида) и подходящего растворителя (например, тетрагидрофурана) способами, известными специалисту в данной области.

Во избежание сомнений, описанные в настоящем документе способы получения соединений по изобретению охватывают способы, которые включают взаимодействие соединения формулы III с максимум тремя (например, двумя) соединениями формулы IV последовательным образом. Например, охватываются способы, которые включают:

(i) взаимодействие соединения формулы III с соединением формулы IV в соответствии со способами, описанными в настоящем документе;

(ii) необязательное проведение одной или нескольких стадий удаления защитных групп;

(iii) взаимодействие продукта со стадии (i) или стадии (ii) с соединением формулы IV в соответствии со способами, описанными в настоящем документе;

(iv) необязательное проведение одной или нескольких стадий удаления защитных групп;

(v) необязательное взаимодействие продукта со стадии (iii) или стадии (iv) с соединением формулы IV в соответствии со способами, описанными в настоящем документе; и

(vi) необязательное проведение одной или нескольких стадий удаления защитных групп.

В приведенном выше варианте осуществления изобретения соединение формулы IV может быть одинаковым или различным на каждой из стадий (i), (iii) и (v).

Специалистам в данной области техники понятно, что в способах, описанных выше и далее, функциональные группы промежуточных соединений могут нуждаться в защите защитными группами. Например, в конкретных вариантах осуществления изобретения в соединении формулы IV один из R^3 и R^4 может представлять собой водород, а другой может представлять собой подходящую защитную группу (например, Boc). Введение и удаление защитных функциональных групп могут происходить до или после вышеупомянутых реакций.

Защитные группы могут быть удалены в соответствии с методами, которые хорошо известны специалистам в данной области и описаны ниже. Например, защищенные соединения/промежуточные соединения, описанные в настоящем документе, могут быть химически преобразованы в незащищенные соединения с использованием стандартных методов удаления защитных групп. Использование защитных групп полностью описано в обзоре «*Protective Groups in Organic Synthesis*», 3rd edition, T.W. Greene & P.G.M. Wutz, Wiley-Interscience (1999).

Конкретные стадии трансформации, которые могут быть использованы для образования соединений формулы I, таким образом, включают стадии удаления защитных групп, такие как удаление защитной группы N-Boc путем взаимодействия в присутствии кислоты, или у гидроксигруппы, защищенной силиловым эфиром (например, трет-бутилдиметилсилильной защитной группой), защитная группа может быть удалена взаимодействием с кислотой или источником фторид-ионов, например с использованием реагента фторида тетрабутиламмония (TBAF).

Соединение формулы III может быть получено традиционными способами синтеза в соответствии со стандартными методами из доступных исходных материалов с использованием соответствующих реагентов и условий реакции. Например, соединение формулы III (называемое в примерах как соединение 2) может быть получено взаимодействием соединения формулы II с формальдегидом в присутствии подходящего основания (например, триэтиламина) и подходящего растворителя (например, *N,N*-диметилформамида) в соответствии со способами, известными специалисту в данной области.

Подобным образом соединение формулы II (то есть 4-хлор-*N*-[2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазол-5-ил]бензамид, называемый в примерах как соединение 1) может быть получено в соответствии со способами, известными специалисту в данной области, например, способами, описанными в международной заявке на патент WO 2011/004162.

Специалисту в данной области техники понятно, что соединение формулы V может быть получено методами синтеза, приведенными в настоящем документе в качестве примера, из доступных исходных материалов с использованием соответствующих реагентов и условий реакции.

Соединения по изобретению могут быть выделены из их реакционных смесей и, при необходимости, очищены с использованием обычных методов, известных специалистам в данной области. Таким образом, способы получения соединений по изобретению, описанные в настоящем документе, могут включать в качестве конечной стадии выделение и, необязательно, очистку соединения по изобретению.

Фармацевтические составы

Как указано в настоящем документе, соединения по изобретению могут быть использованы в качестве терапевтических агентов для лечения различных медицинских расстройств или состояний. Обычно соединения по изобретению вводятся субъекту, нуждающемуся в этом, в виде фармацевтического состава.

Согласно второму аспекту изобретения предложен фармацевтический состав, содержащий соединение формулы I (или его фармацевтически приемлемую соль или сольват). Такие составы упоминаются в настоящем документе как составы по изобретению. Все варианты осуществления изобретения и их конкретные признаки, описанные в настоящем документе в отношении первого аспекта изобретения, описаны в настоящем документе и в отношении второго аспекта изобретения.

Фармацевтические составы согласно второму аспекту изобретения могут быть получены в соответствии со стандартной и/или общепринятой фармацевтической практикой.

Согласно варианту второго аспекта изобретения соединение по изобретению (или его фармацевтически приемлемая соль или сольват) является единственным активным фармацевтическим ингредиентом, имеющимся в составе. В дополнительном варианте второго аспекта изобретения соединение по изобретению (или его фармацевтически

приемлемая соль или сольват) имеется в составе вместе с одним или несколькими другими активными фармацевтическими ингредиентами или может вводиться как часть комбинированной терапии с одним или несколькими другими активными фармацевтическими ингредиентами.

Составы согласно второму аспекту изобретения обычно предоставляются в виде смеси, содержащей соединение по изобретению (или его фармацевтически приемлемую соль или сольват) и один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов. Один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов могут быть выбраны с учетом предполагаемого пути введения в соответствии со стандартной фармацевтической практикой. Такие фармацевтически приемлемые эксципиенты, предпочтительно, химически инертны по отношению к активному соединению и, предпочтительно, не проявляют вредных побочных эффектов или токсичности в условиях применения. Описание подходящих фармацевтических составов можно найти, например, в обзоре Remington The Science and Practice of Pharmacy, 19th ed., Mack Printing Company, Easton, Pennsylvania (1995). Краткий обзор способов доставки лекарственных агентов можно также найти, например, в работе Langer, Science 249, 1527 (1990).

Например, составы по настоящему изобретению могут содержать лубрикант, связующее вещество, наполнитель, поверхностно-активное вещество, разбавитель, антиадгезив, покрытие, ароматизатор, краситель, глидант, консервант, подсластитель, разрыхлитель, адсорбент, буферный агент, антиоксидант, хелатирующий агент, усилитель растворения, замедлитель растворения и/или смачивающий агент.

Конкретные фармацевтически приемлемые эксципиенты, которые можно упомянуть, включают микрокристаллическую целлюлозу, моногидрат лактозы, кросповидон, стеарат магния, коллоидный диоксид кремния, безводную лактозу, дикальцийфосфат, маннит, прежелатинизированный крахмал, гидроксипропилцеллюлозу, повидон, низкозамещенную гидроксипропилцеллюлозу, кроскармеллозу натрия, крахмалгликолят натрия, стеарилфумарат натрия, тальк, гидроксипропилметилцеллюлозу, полисорбат 80, лаурилсульфат натрия, полоксамер 188, полоксамер 407, пропиленгликоль, диоксид титана, фталат гипромеллозы, ацетат сукцинат гипромеллозы, метакриловую кислоту, сополимер метилметакрилата, Opadry® I, Opadry® II.

При получении фармацевтического состава соединений по изобретению для перорального введения соединения по изобретению можно смешивать либо вместе, либо по отдельности с одним или несколькими фармацевтическими эксципиентами, перечисленными выше.

Смеси соединения по изобретению и одного или нескольких фармацевтически приемлемых эксципиентов можно перерабатывать в pellets или гранулы или прессовать в таблетки. Таким образом, фармацевтические составы по изобретению включают составы, которые представлены в виде таблеток, мини-таблеток, блоков, pellets, частиц, гранул или порошка для перорального введения. Смеси соединения по изобретению и одного или нескольких фармацевтически приемлемых эксципиентов также могут быть представлены в

форме, подходящей для подкожной или внутримышечной доставки, такой как раствор для инъекций или лиофилизированный порошок, подходящий для разведения в подходящей жидкости перед введением.

Специалисту в данной области техники понятно, что описанные в настоящем документе составы могут действовать системно и, следовательно, могут вводиться соответствующим образом с использованием подходящих методов, известных специалистам в данной области. Составы, описанные в настоящем документе, обычно вводят перорально, подкожно или внутримышечно в подходящей фармацевтически приемлемой лекарственной форме. Фармацевтическая композиция согласно второму аспекту изобретения, предпочтительно, представляет собой фармацевтическую композицию для перорального применения, особенно ввиду повышенной стабильности в кислых условиях, которая наблюдалась у соединений по изобретению.

Составы по изобретению могут быть получены для перорального введения в виде капсул. Например, можно изготовить капсулы, такие как мягкие желатиновые капсулы, содержащие соединение по изобретению (или его фармацевтически приемлемую соль или сольват) отдельно, необязательно, вместе с подходящей несущей средой, например растительным маслом, жиром и т. д. Аналогично, твердые желатиновые капсулы могут содержать соединение по настоящему изобретению (или его фармацевтически приемлемую соль или сольват) отдельно или в сочетании с твердыми порошкообразными ингредиентами, такими как дисахарид (например, лактоза или сахароза), спирт, сахар (например, сорбит или маннит), растительный крахмал (например, картофельный или кукурузный крахмал), полисахарид (например, амилопектин или производные целлюлозы) или желирующий агент (например, желатин).

Конкретные фармацевтические составы по изобретению включают составы, которые можно назвать составами, представленными в виде капсулы или таблетки, например, для перорального применения.

Фармацевтические составы, которые можно упомянуть, включают такие, в которых соединение по изобретению (или его фармацевтически приемлемая соль или сольват) присутствует в общем количестве, составляющем по меньшей мере 1% (или по меньшей мере 10%, по меньшей мере 30% или по меньшей мере 50%) по массе состава и до 99% по массе состава. Массовое соотношение соединения по изобретению (или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата) к совокупности компонентов (то есть соединения по изобретению и всех фармацевтических эксципиентов, например адьювантов, разбавителей и носителей) фармацевтического состава составляет по меньшей мере 1:99 (или по меньшей мере 10:90, по меньшей мере 30:70 или по меньшей мере 50:50) и вплоть до 99:1.

«Терапевтически эффективное количество», «эффективное количество» и «доза», используемые в настоящем документе, относятся к количеству соединения по изобретению (или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата), которое достаточно для получения желаемого клинического эффекта, что может иметь терапевтический и/или

полезный эффект. Эффективное количество или доза будут варьироваться в зависимости от возраста или общего состояния субъекта (например, человека), тяжести состояния, подлежащего лечению, конкретных вводимых агентов, продолжительности лечения, характера любого сопутствующего лечения, используемых фармацевтически приемлемых эксципиентов и подобных факторов, находящихся в пределах знаний и опыта специалистов в данной области. При необходимости «терапевтически эффективное количество», «эффективное количество» или «доза» в любом отдельном случае могут быть определены специалистом в данной области техники путем отсылки к соответствующим текстам и литературе и/или с использованием рутинных экспериментов. Специалистам в данной области понятно, что терапевтические эффекты не обязательно должны быть полными или лечебными до той степени, пока субъекту обеспечивается некоторая польза.

Специалисту в данной области техники понятно, что соединения по настоящему изобретению и их составы можно вводить (например, посредством одного или нескольких приготовлений, описанных в настоящем документе) в различных дозах, причем подходящие дозы легко определяются специалистом в данной области. Общая доза соединения по изобретению (или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата), которую следует вводить субъекту, нуждающемуся в этом, может варьироваться от около 1 миллиграмма в день (мг/день) до около 3000 мг/день, от около 2 мг/день до около 2000 мг/день или от около 5 мг/день до около 1000 мг/день (например, от около 10 мг/день до около 500 мг/день). Такие дозы могут представлять собой, например, пероральные дозы составов согласно второму аспекту изобретения. Когда соединение по изобретению (или его фармацевтически приемлемую соль или сольват) необходимо вводить внутримышечно или подкожно, специалисту в данной области техники понятно, что дозу следует корректировать соответствующим образом.

При пероральном введении лечение такими составами может включать введение единичной дозы состава, содержащей от около 1 мг до около 3000 мг соединения по изобретению, например, от около 2 мг до около 2000 мг или от около 5 мг до около 1000 мг (например, от около 10 мг до около 500 мг) соединения по изобретению. Преимущественно, лечение может включать введение соединения по изобретению (например, в виде одной или нескольких капсул, содержащих указанный состав) с использованием разовой суточной дозы. Альтернативно, общая суточная доза соединения по изобретению может вводиться отдельными дозами два, три или четыре раза в день (например, два раза в день в отношении доз, описанных в настоящем документе, например, доза 100 мг, 250 мг, 500 мг или 1000 мг два раза в день). Квалифицированному врачу понятно, что доза будет варьироваться от субъекта к субъекту.

В конкретных вариантах осуществления изобретения суточная доза соединения по изобретению, вводимая субъекту, находится в диапазоне от около 1 до около 3000 мг, предпочтительно, от около 1 до около 1000 мг.

Термин «около», используемый в настоящем документе в отношении измеряемой величины, такой как количество соединения, доза, время, температура и тому подобное,

относится к вариациям в 20%, 10%, 5%, 1%, 0,5% или даже 0,1% от указанной величины. Предполагается, что в каждом случае такие термины могут быть заменены обозначением « $\pm 10\%$ » и тому подобным (или путем указания отклонения на конкретную величину, рассчитанную на основе соответствующего значения). Также предполагается, что в каждом случае такие условия могут быть удалены.

Во избежание сомнений, доза, вводимая субъекту, особенно человеку, в контексте настоящего изобретения должна быть достаточной для достижения терапевтического ответа у субъекта в течение разумного периода времени. Специалисту в данной области понятно, что на выбор точной дозы и композиции, а также наиболее подходящего режима доставки также будут влиять, среди прочего, фармакологические свойства состава, природа и тяжесть состояния, подлежащего лечению, и физическое состояние и ясность ума реципиента, а также эффективность конкретного соединения, возраст, состояние, масса тела, пол и реакция субъекта, подлежащего лечению, и стадия/тяжесть заболевания.

В любом случае практикующий врач или другой квалифицированный специалист сможет в обычном порядке определить фактическую дозу, которая будет наиболее подходящей для отдельного субъекта. Вышеупомянутые дозировки являются примерными для среднего случая; конечно, могут быть отдельные случаи, когда необходимы более высокие или более низкие диапазоны доз, и они входят в объем данного изобретения.

Медицинское применение

Как указано в настоящем документе, соединения по изобретению могут быть использованы в качестве фармацевтических средств. Соединения по изобретению являются полезными, поскольку они обладают фармакологической активностью и/или метаболизируются в организме после перорального или парентерального введения с образованием соединения, обладающего фармакологической активностью.

Таким образом, согласно третьему аспекту изобретения предложено соединение по изобретению, определенное выше (то есть соединение, определенное в первом аспекте изобретения), или фармацевтический состав, определенный в отношении второго аспекта изобретения, для применения в медицине. Во избежание сомнений, ссылки на соединения, определенные в первом аспекте изобретения, включают ссылки на соединения формулы I (включая все их варианты реализации) и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты.

Соединения по изобретению (то есть соединение, определенное в первом аспекте изобретения) и содержащие их составы могут быть особенно полезны при лечении расстройства или состояния, улучшение которого достигается за счет активации АМР-активируемой протеинкиназы (АМРК). Таким образом, в четвертом аспекте изобретения предложено соединение по изобретению или состав, содержащий указанное соединение, для применения при лечении расстройства или состояния, улучшение которого достигается за счет активации АМРК.

Аналогично, предложено применение соединения по настоящему изобретению или состава, содержащего указанное соединение, при изготовлении медикамента для лечения расстройства или состояния, улучшение которого достигается за счет активации АМРК. В

дополнительном альтернативном четвертом аспекте изобретения предложен способ лечения расстройства или состояния, улучшение которого достигается за счет активации АМРК, включающий введение соединения по изобретению (или состава, содержащего указанное соединение) нуждающемуся в этом субъекту (например, человеку).

Под выражением «активировать АМРК» подразумевается, что стационарный уровень фосфорилирования фрагмента Thr-172 субъединицы АМРК- α (АМРК-альфа) увеличивается по сравнению с равновесным уровнем фосфорилирования в отсутствие соединения формулы I или его активного метаболита (например, 4-хлор-N-[2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазол-5-ил]бензамида). В качестве альтернативы или в дополнение подразумевается, что существует более высокий устойчивый уровень фосфорилирования любых других белков, расположенных ниже АМРК, таких как ацетил-КоА-карбоксилаза (АСС).

Специалистам в данной области понятно, что термины «расстройство или состояние, улучшающееся за счет активации АМРК», включают сердечно-сосудистые заболевания (например, сердечную недостаточность), диабетическую болезнь почек, диабет (например, диабет 2 типа), резистентность к инсулину, неалкогольную жировую болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит, боль, опиоидную зависимость, ожирение, рак, воспаления (в том числе хронические воспалительные заболевания), аутоиммунные заболевания, остеопороз, кишечные заболевания и гиперинсулинемию, связанную с ожирением или сердечно-сосудистыми заболеваниями. Другие заболевания или состояния, которые можно улучшить за счет активации АМРК, включают гиперинсулинемию и связанные с ней состояния, состояния/расстройства, при которых играет роль фиброз, сексуальную дисфункцию и нейродегенеративные заболевания.

Термин «злокачественное новообразование» понимается специалистами в данной области как включающий одно или несколько заболеваний из класса нарушений, которые характеризуются неконтролируемым делением клеток и способностью этих клеток проникать в другие ткани либо путем прямого прорастания в соседние ткани путем инвазии, пролиферации или имплантации в отдаленные участки путем метастазирования. Под «пролиферацией» в настоящем документе подразумевается увеличение количества и/или размера раковых клеток. Под «метастазированием» в настоящем документе подразумевается перемещение или миграция (например, инвазивность) раковых клеток из участка первичной опухоли в организме субъекта в одну или несколько других областей тела субъекта (где клетки затем могут образовывать вторичные опухоли).

Таким образом, соединения по изобретению могут быть пригодны для применения при лечении любого типа злокачественного новообразования, включая все опухоли (несолидные и, предпочтительно, солидные опухоли, такие как карцинома, аденома, аденокарцинома, рак крови, независимо от органа). Например, раковые клетки могут быть выбраны из группы, включающей раковые клетки молочной железы, желчных протоков, головного мозга, толстой кишки, желудка, репродуктивных органов, щитовидной железы, кровеносной системы, легких и дыхательных путей, кожи, желчного пузыря, печени,

носоглотки, нервных клеток, почек, предстательной железы, лимфатических желез и желудочно-кишечного тракта. Предпочтительно, злокачественное новообразование выбрано из группы, включающей рак толстой кишки (включая колоректальные аденомы), рак молочной железы (например, рак молочной железы в постменопаузе), рак эндометрия, рак кроветворной системы (например, лейкомия, лимфома и т. д.), рак щитовидной железы, рак почек, аденокарциному пищевода, рак яичников, рак предстательной железы, рак поджелудочной железы, рак желчного пузыря, рак печени и рак шейки матки рак. Более предпочтительно, рак выбран из группы, включающей из рак толстой кишки, простаты и особенно молочной железы. Если рак представляет собой несолидную опухоль, предпочтительно, это гематопэтическая опухоль, такая как лейкомия (например, острый миелогенный лейкоз (ОМЛ), хронический миелогенный лейкоз (ХМЛ), острый лимфоцитарный лейкоз (ОЛЛ) или хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ). Предпочтительно, раковые клетки представляют собой клетки рака молочной железы.

Термин «диабет» (то есть сахарный диабет) понимается специалистами в данной области как относящийся как к диабету типа 1 (инсулинзависимому), так и к диабету типа 2 (инсулиннезависимый), которые оба связаны с нарушением гомеостаза глюкозы. Соединения по изобретению и их составы могут быть особенно пригодны для применения при лечении диабета 1 типа и/или диабета 2 типа. Соединения по изобретению особенно подходят для лечения диабета 2 типа.

Помимо того, что соединения по изобретению могут быть использованы при лечении диабета, они также подходят для лечения диабетической болезни почек (то есть диабетической нефропатии). «Диабетическая болезнь почек» относится к повреждению почек, вызванному диабетом, и является серьезным осложнением диабета 1 типа и диабета 2 типа. Диабетическая болезнь почек влияет на способность почек удалять продукты жизнедеятельности из крови для выведения их с мочой и может привести к почечной недостаточности.

Более того, соединения по изобретению также подходят для лечения хронической болезни почек, включая хроническую болезнь почек при отсутствии диабета 2 типа. «Хроническая болезнь почек» представляет собой состояние, характеризующееся постепенной потерей функции почек с течением времени. Хроническая болезнь почек обычно возникает в результате одного или нескольких других заболеваний или состояний, влияющих на почки, таких как высокое кровяное давление, диабет, высокий уровень холестерина, инфекции почек, гломерулонефрит, поликистоз почек, обструкция мочевыводящих путей, закупорка потока мочи и длительное применение лекарств.

Термин «гиперинсулинемия или связанное с ней состояние» понимается специалистами в данной области как включающий гиперинсулинемию, диабет 2 типа, непереносимость глюкозы, резистентность к инсулину, метаболический синдром, дислипидемию, гиперинсулинизм в детстве, гиперхолестеринемию, высокое кровяное давление, ожирение, жировую дистрофию печени, диабетическую нефропатию, диабетическую нейропатию, диабетическую ретинопатию, сердечно-сосудистые

заболевания, атеросклероз, цереброваскулярные состояния, такие как инсульт, системную красную волчанку, нейродегенеративные заболевания, такие как болезнь Альцгеймера и синдром поликистозных яичников. Другие болезненные состояния включают прогрессирующее заболевание почек, такое как хроническая почечная недостаточность.

В частности, соединения по изобретению и их составы могут быть пригодны для применения при лечении ожирения, связанного с гиперинсулинемией, и/или сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с гиперинсулинемией.

Соединения по изобретению и их составы также могут быть пригодны для применения при лечении сердечно-сосудистых заболеваний, таких как сердечная недостаточность, при этом указанное сердечно-сосудистое заболевание не связано с гиперинсулинемией. Подобным образом, соединения по изобретению и их составы также могут быть пригодны для применения при лечении ожирения, которое не связано с гиперинсулинемией. Во избежание сомнений, лечение ожирения и/или сердечно-сосудистых заболеваний (таких как сердечная недостаточность), при которых активация АМРК может быть полезной, включено в объем изобретения.

Состояние/расстройство, при котором играет роль фиброз, включает (но этим не ограничивается) заживление рубцов, келоиды, склеродермию, фиброз легких (включая идиопатический фиброз легких), нефрогенный системный фиброз и сердечно-сосудистый фиброз (включая эндомиокардиальный фиброз), системный склероз, цирроз печени, дегенерацию желтого пятна глаза, ретинопатию сетчатки и витреального тела, болезнь Крона/воспалительное заболевание кишечника, образование послеоперационной рубцовой ткани, фиброз, индуцированный радиацией и химиотерапевтическими лекарственными агентами, и сердечно-сосудистый фиброз.

Соединения по изобретению также могут быть использованы при лечении сексуальной дисфункции (например, при лечении эректильной дисфункции). Соединения по изобретению также могут быть использованы при лечении воспаления.

К нейродегенеративным заболеваниям, которые можно упомянуть, относятся болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона и болезнь Хантингтона, боковой амиотрофический склероз, полиглутаминовые расстройства, такие как спинальная и бульбарная мышечная атрофия (СБМА), зубно-челюстная и паллидолуизовая атрофия (ДРПЛА), а также ряд спиноцеребеллярных атаксий (SCA).

Соединения по изобретению могут быть использованы при лечении неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП).

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) определяется избыточным накоплением жира в форме триглицеридов (стеатоз) в печени (гистологически обозначается как накопление более 5% гепатоцитов). Это наиболее распространенное заболевание печени в развитых странах (например, от него страдают около 30% взрослого населения США), и у большинства пациентов заболевание протекает бессимптомно. Если не лечить, состояние может прогрессивно ухудшаться и в конечном итоге привести к циррозу печени.

НАЖБП особенно распространена у пациентов с ожирением: около 80% из них страдают этим заболеванием.

НАЖБП может быть диагностирована, когда употребление алкоголя пациентом не считается основным причинным фактором. Типичным порогом для диагностики жировой болезни печени как «не связанной с алкоголем» является ежедневное потребление менее 20 г для женщин и менее 30 г для мужчин.

Конкретные заболевания или состояния, связанные с НАЖБП, включают метаболические состояния, такие как диабет, гипертония, ожирение, дислипидемия, абетапопротеинемия, болезни накопления гликогена, болезнь Вебера-Кристиан, острая жировая дистрофия печени у беременных и липодистрофия. Другие не связанные с алкоголем факторы, связанные с жировыми заболеваниями печени, включают недоедание, полное парентеральное питание, резкую потерю веса, синдром возобновления питания, тоще-подвздошное шунтирование, желудочное шунтирование, синдром поликистозных яичников и дивертикулез.

Неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) является наиболее агрессивной формой НАЖБП и представляет собой состояние, при котором избыточное накопление жира (стеатоз) сопровождается воспалением печени. В запущенной стадии НАСГ может привести к развитию рубцовой ткани в печени (фиброзу) и, в конечном итоге, к циррозу печени. Как описано выше, было обнаружено, что соединения по изобретению могут быть использованы при лечении НАЖБП и воспаления. Отсюда следует, что соединения по изобретению также могут быть использованы при лечении НАСГ. Таким образом, в дополнительном варианте осуществления речь идет о лечении неалкогольного стеатогепатита (NASH).

Было показано, что соединения-активаторы АМРК (такие как 4-хлор-N-[2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазол-5-ил]бензамид (то есть соединение формулы II)) способны лечить боль (Das V, *et al.* Reg Anesth Pain Med 2019;0:1-5. doi:10,1136/rapm-2019-100839, и Das V, *et al.* Reg Anesth Pain Med 2019;0:1-6. doi:10,1136/rapm-2019-100651), и такие соединения можно рассматривать как анальгетики. Отсюда следует, что, поскольку соединения по изобретению способны активировать АМРК или метаболизируются *in vivo* с образованием известного соединения-активатора АМРК, соединения по изобретению могут быть полезны при лечении боли. В частности, соединения по изобретению могут быть полезны при лечении пациентов с сильной болью, хронической болью или при лечении боли после хирургического вмешательства.

Терапевтические средства на основе опиоидов, такие как опиоидные анальгетики, применяются для лечения тяжелой хронической боли при раке, острой боли (например, во время восстановления после операции и прорывной боли), и их применение растет при лечении хронической, доброкачественной боли. Однако растущее применение опиоидной терапии для лечения боли привело к увеличению опиоидной зависимости (например, опиоидной аддикции). В качестве активаторов АМРК соединения по изобретению могут быть использованы для лечения боли вместо терапии на основе опиоидов, как известно

специалистам в данной области. Соответственно, соединения по изобретению могут быть полезны при лечении опиоидной зависимости.

Конкретные аутоиммунные заболевания, известные специалистам в данной области, включают болезнь Крона/воспалительное заболевание кишечника, системную красную волчанку и диабет 1 типа.

В частности, следует упомянуть такие кишечные заболевания, как болезнь Крона/воспалительные заболевания кишечника и рак желудочно-кишечного тракта.

Специалисту понятно, что ссылки на «лечение» конкретного состояния (или, аналогично, на «лечение» этого состояния) будут иметь свои обычные значения в области медицины. В частности, термины могут относиться к достижению снижения тяжести и/или частоты возникновения одного или более клинических симптомов, связанных с состоянием, по мнению врача, лечащего субъекта, имеющего или предрасположенного к таким симптомам.

Специалисту в данной области техники понятно, что такое лечение или профилактика проводятся у субъекта, нуждающегося в этом. Потребность субъекта в таком лечении или профилактике может быть оценена специалистами в данной области с использованием обычных методов. В контексте настоящего изобретения «субъект, нуждающийся» в соединении по изобретению, включает субъекта, страдающего расстройством или состоянием, улучшение которого происходит за счет активации АМРК. В настоящем документе термины «заболевание» и «расстройство» (и, аналогично, термины «состояние», «болезнь», «медицинская проблема» и тому подобные) могут использоваться взаимозаменяемо.

Не желая ограничиваться теорией, полагают, что введение соединения по настоящему изобретению повышает биодоступность 4-хлор-N-[2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазол-5-ил]бензамида в системном кровообращении. Было показано, что введение составов, содержащих соединение по изобретению, обеспечивает примерно десятикратное увеличение концентрации 4-хлор-N-[2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазол-5-ил]бензамида при определенных обстоятельствах по сравнению с введением состава, содержащего 4-хлор-N-[2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазол-5-ил]бензамид.

Соединения по изобретению (и их составы) могут иметь то преимущество, что они могут быть более эффективными, быть менее токсичными, действовать дольше, быть более сильными, вызывать меньше побочных эффектов, легче всасываться, и/или иметь лучший фармакокинетический профиль (например, более высокую биодоступность при пероральном приеме и/или более низкий клиренс) и/или иметь другие полезные фармакологические, физические или химические свойства по сравнению с другими способами лечения, известными из уровня техники, независимо от того, предназначены ли они для использования по вышеуказанным показаниям или иным образом. В частности, соединения по изобретению могут иметь то преимущество, что они более эффективны и/или проявляют полезные свойства *in vivo*.

Фигуры

Следующие чертежи представлены для иллюстрации различных аспектов концепции настоящего изобретения и не предназначены для ограничения объема настоящего изобретения, если не указано иное.

На фигуре 1 показаны изображения вестерн-блоттинга, которые демонстрируют, что соединение 3 увеличивает фосфорилирование АМПК дозозависимым образом.

На фигуре 2 показаны сравнительные результаты пероральных фармакокинетических исследований с использованием соединения 1 и соединения 3.

На фигуре 3 показаны сравнительные результаты пероральных фармакокинетических исследований с использованием соединений 5, 6, 7, 9, 10, 13, 14, 16 и 17.

Примеры

Настоящее изобретение поясняется более подробно в следующих неограничивающих примерах.

Описанные ниже реакционные схемы предназначены для представления общего описания способов, используемых при получении соединений по изобретению. Представленные в настоящем документе примеры предлагаются для иллюстрации, но не ограничения соединений по изобретению, а также получения таких соединений и промежуточных продуктов.

Все исходные вещества, структурные элементы, реагенты, кислоты, щелочи, дегидратирующие агенты, растворители и катализаторы, используемые для синтеза соединений по изобретению, либо имеются в продаже, либо могут быть получены обычным способом с помощью методов, описанных в литературе, например, Houben-Weyl «Science of Synthesis» volumes 1-48, Georg Thieme Verlag, и последующие версии.

Реакцию можно проводить в присутствии подходящего растворителя или разбавителя или их смеси способом, известным специалистам в области органического синтеза. Реакцию также можно проводить, если необходимо, в присутствии кислоты или основания, при охлаждении или при нагревании, например, в диапазоне температур от около -30°C до около 150°C . В некоторых вариантах осуществления изобретения реакцию проводят в диапазоне температур от около 0°C до около 100°C , и, более конкретно, в диапазоне температур от комнатной температуры до около 80°C в открытом или закрытом реакционном сосуде и/или в атмосфере инертного газа, например, азота.

Сокращения

Сокращения, используемые в настоящем документе, известны специалистам в данной области техники. В частности, в настоящем документе могут использоваться следующие сокращения.

AUC:	Площадь под кривой зависимости концентрации от времени
водн.:	Водный
b.w.:	Вес (масса) тела

C_{\max} :	Пиковая концентрация в плазме
д:	дублет
DCC:	N, N'-дициклогексилкарбодиимид
DCM:	Дихлорметан
DMAP:	4-Диметиламинопиридин
DMCO:	Диметилсульфоксид
экв.:	Эквивалент
ESI:	Ионизация электрораспылением
Et ₃ N:	Триэтиламин
EtOH:	Этанол
г:	Грамм
ч:	Часы
ВЭЖХ:	Высокоэффективная жидкостная хроматография
ЖХ:	Жидкостная хроматография
ЖХМС:	Жидкостная хроматография-масс-спектрометрия
ЖХ-	Жидкостная хроматография-(танDEMная) масс-спектрометрия
МС/МС:	
LLOQ:	Нижний предел количественного определения
м:	Мультиплет
MeOH:	Метанол
MeOD:	Метанол-d ₄
Мин:	Минуты
мл:	Миллилитры
MRT:	Среднее время пребывания
ND:	Не обнаружено
ЯМР:	Ядерный магнитный резонанс
КТ:	Комнатная температура
s:	Синглет
T _{1/2} :	Время полужизни
TBDMS-Cl:	<i>трет</i> -Бутилдиметилсилил хлорид
T _{max} :	Время достижения пиковой концентрации в плазме
ТГФ:	Тетрагидрофуран

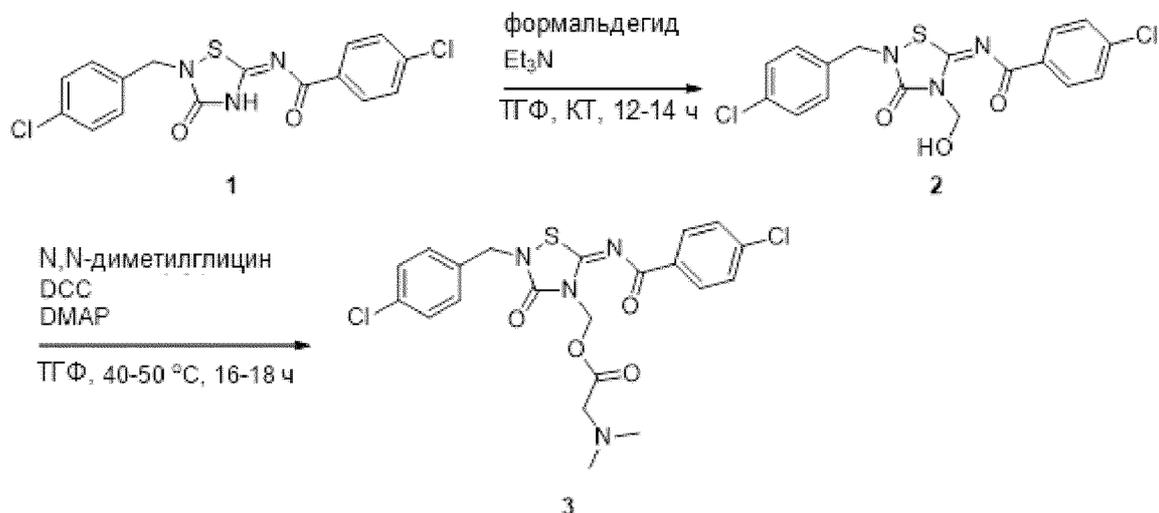
Условия измерения

Параметры ЖХ

Колонка:	Agilent Zorbax SB-C8, 50×4,6 мм, 350 мкм
Подвижная фаза:	5 мМ ацетат аммония:метанол с 0,1% муравьиной кислотой (15:85 по объему)
Режим разделения:	Изократический
Скорость потока:	0,800 мл/мин
Объем впрыска:	2 мкл
Температура автоматического пробоотборника:	4°C
Температура термостата колонки:	40°C
ЖХ-МС/МС	Shimadzu ЖХМС-8045
Источник	ESI
Полярность	Положительная
m/z аналита (соединение 1)	379,800>89,100
m/z внутреннего стандарта (варфарин)	309,100>251,100

Настоящее изобретение описано далее со ссылкой на следующие примеры, которые не предназначены для ограничения объема изобретения.

Пример 1: Получение 5-[(Z)-4-хлорбензоилимино]-2-(4-хлорбензил)-3-оксо-[1,2,4]тиадиазолидин-4-илметилового эфира диметиламиноуксусной кислоты (соединение 3)



Соединение 1: 4-хлор-N-[2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазол-5-ил]бензамид

Соединение 1 получали в соответствии со способами, описанными в WO 2011/004162.

Соединение 2: 4-хлор-N-{2-[(4-хлорфенил)метил]-4-(гидроксиметил)-3-оксо-1,2,4-тиадиазолидин-5-илиден}бензамид

В перемешиваемый раствор соединения 1 (100 г, 0,26 моль) в ТГФ (2,0 л) добавляли Et₃N (150 мл, 1,05 моль) затем 37% формальдегид (85 мл, 1,05 моль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 12-14 ч.

Реакционную смесь затем концентрировали для удаления ТГФ. Полученный сырой продукт обрабатывали толуолом (2×100 мл) и сушили при пониженном давлении при температуре 35-40°C с получением соединения 2 в виде твердого вещества белого цвета (103 г, 95,5%-ный выход).

Соединение 3: 5-[(Z)-4-хлорбензоилимино]-2-(4-хлорбензил)-3-оксо-[1,2,4]тиадиазолидин-4-илметилловый эфир диметиламиноуксусной кислоты

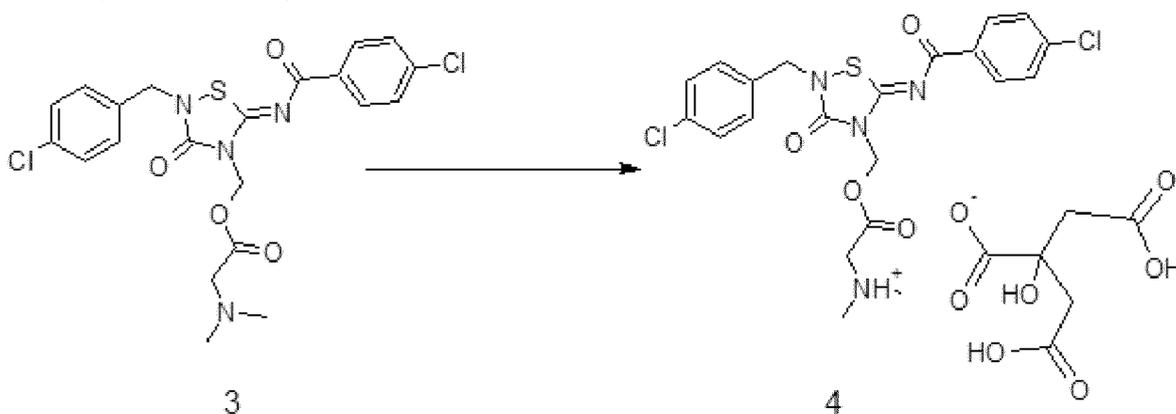
В перемешиваемый раствор N, N-диметилглицина (50,3 г, 0,48 моль) в ТГФ (2,0 л) добавляли DMAP (8,93 г, 0,07 моль) и DCC (100,6 г, 0,48 моль). Спустя 10 минут соединение 2 (200 г, 0,49 моль) добавляли в реакционную смесь четырьмя партиями в течение 30 минут. Реакционную смесь перемешивали при 40-50°C в течение 16-18 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры 20-30°C, фильтровали через Celite®, промывали ТГФ (200 мл) и фильтрат концентрировали для удаления ТГФ. Полученный сырой продукт переводили во взвесь в MeOH (300 мл) в течение 30 мин при КТ и фильтровали, промывали MeOH (50 мл). Собранный твердый продукт сушили при пониженном давлении при температуре 35-40°C с получением соединения 3 в виде твердого вещества белого цвета (102 г, 42%-ный выход).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ (м. д.): 2,20 (с, 6H), 3,21 (с, 2H), 4,84 (с, 2H), 6,03 (с, 2H), 7,40 (дд, 4H), 7,63 (д, 2H), 8,15 (д, 2H).

ЖХМС: 495,2 [M+H].

ВЭЖХ: 96,3%-ная чистота за 8,57 минут.

Пример 2: Получение соли лимонной кислоты 5-[(Z)-4-хлорбензоилимино]-2-(4-хлорбензил)-3-оксо-[1,2,4]тиадиазолидин-4-илметилового эфира диметиламиноуксусной кислоты (соединение 4)



В перемешиваемый раствор 5-[(Z)-4-хлорбензоилимино]-2-(4-хлорбензил)-3-оксо-[1,2,4]тиадиазолидин-4-илметилового эфира диметиламиноуксусной кислоты (соединение 3; 550 мг, 1,1 ммоль) в ацетоне (30,0 об.) добавляли лимонную кислоту (0,9 экв.).

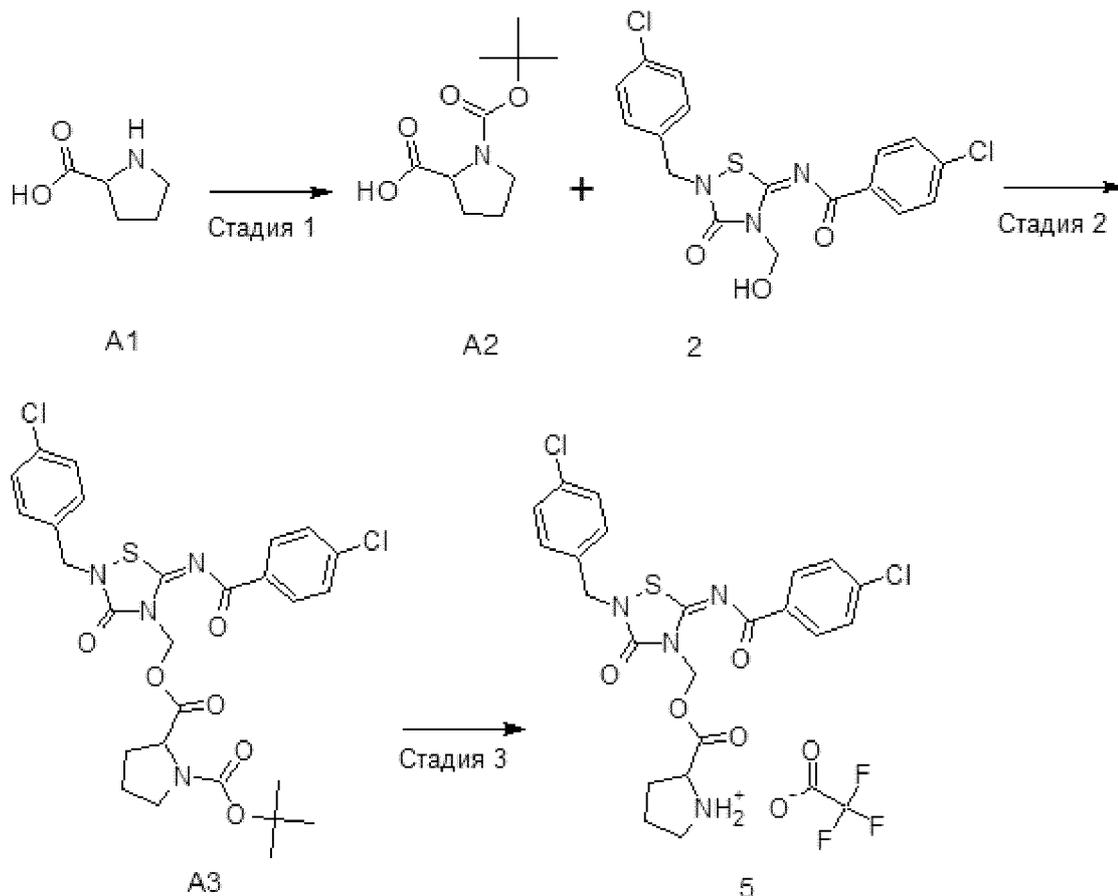
Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2,3 ч. Выпавшее в осадок соединение затем собирали фильтрацией и сушили с получением соединения 4 (450 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ (м. д.): 2,20 (с, 6H), 3,21 (с, 2H), 4,84 (с, 2H), 6,03 (с, 2H), 7,40 (дд, 4H), 7,63 (д, 2H), 8,15 (д, 2H).

ЖХМС: 495,2 [M+H].

ВЭЖХ: 98,3%-ная чистота за 9,95 минут

Пример 3: Получение 2-({[5-(4-хлорбензамидо)-2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазолидин-4-ил]метокси}карбонил)пирролидиний-1 трифторацетата (соединение 5):



Стадия 1: 1-[(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-2-карбоновая кислота (соединение A2):

К суспензии L-пролина (A1) (1,0 г, 8,68 ммоль) в DCM (10 мл), добавляли триэтиламин (1,34 мл, 9,55 ммоль) при температуре 0°C затем ди-трет-бутил дикарбонат (2,18 мл, 9,55 ммоль) и образовавшуюся реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при КТ. Реакционную смесь осторожно подкисляли 5%-ным раствором лимонной кислоты до pH 3. Продукт экстрагировали этилацетатом и экстракт сушили и упаривали в вакууме с получением соединения A2 в виде твердого вещества белого цвета (1,55 г, 83%-ный выход).

Стадия 2: 1-трет-бутил 2-[5-(4-хлорбензамидо)-2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазолидин-4-ил]метил пирролидин-1,2-дикарбоксилат (соединение A3).

В перемешиваемый раствор соединения A2 (0,55 г, 2,56 ммоль) в ТГФ (11 мл, 20 об.) при температуре 0-5°C добавляли DMAP (0,06 г, 0,49 ммоль), затем DCC (0,52 г, 2,56 ммоль)

и перемешивали в течение 20 мин. В реакционную смесь при температуре 0-5°C добавляли соединение 2 (0,7 г, 1,7 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при температуре окружающей среды (25-30°C). Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением соединения А3 в виде твердого вещества белого цвета (0,5 г, 50%-ный выход).

Стадия 3: 2-([5-(4-хлорбензамидо)-2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазолидин-4-ил]метокси)карбонилтирролидиний-1 трифторацетат (соединение 5):

В перемешиваемый раствор соединения А3 (0,5 г, 0,82 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (1 мл, 2,0 об.) при температуре 0-5°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при температуре окружающей среды (25-30°C). Реакционную смесь концентрировали для удаления дихлорметана. Полученный остаток пересаждали в смеси метанол/эфир и фильтровали в вакууме с получением соединения 5 в виде твердого вещества белого цвета (0,2 г, 39%-ный выход).

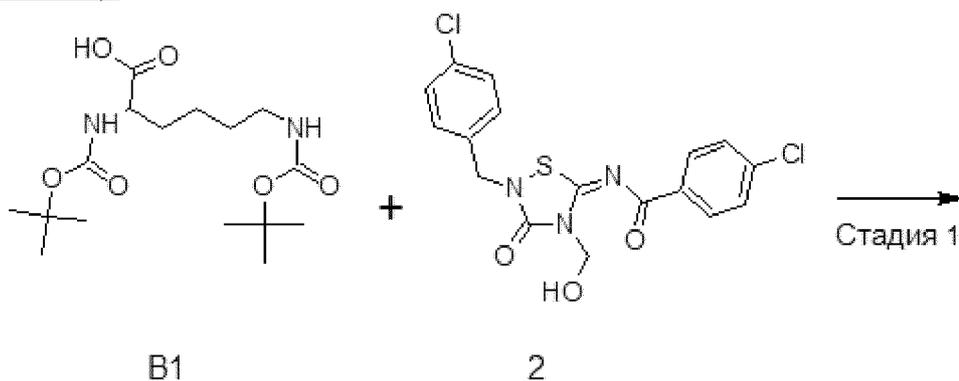
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ (м. д.): 1,90 (м, 2H), 1,98 (м, 1H), 2,22 (м, 1H), 3,18 (м, 2H), 4,48 (м, 1H), 4,84 (с, 2H), 6,13 (с, 2H), 7,42 (дд, 4H), 7,63 (д, 2H), 8,16 (д, 2H).

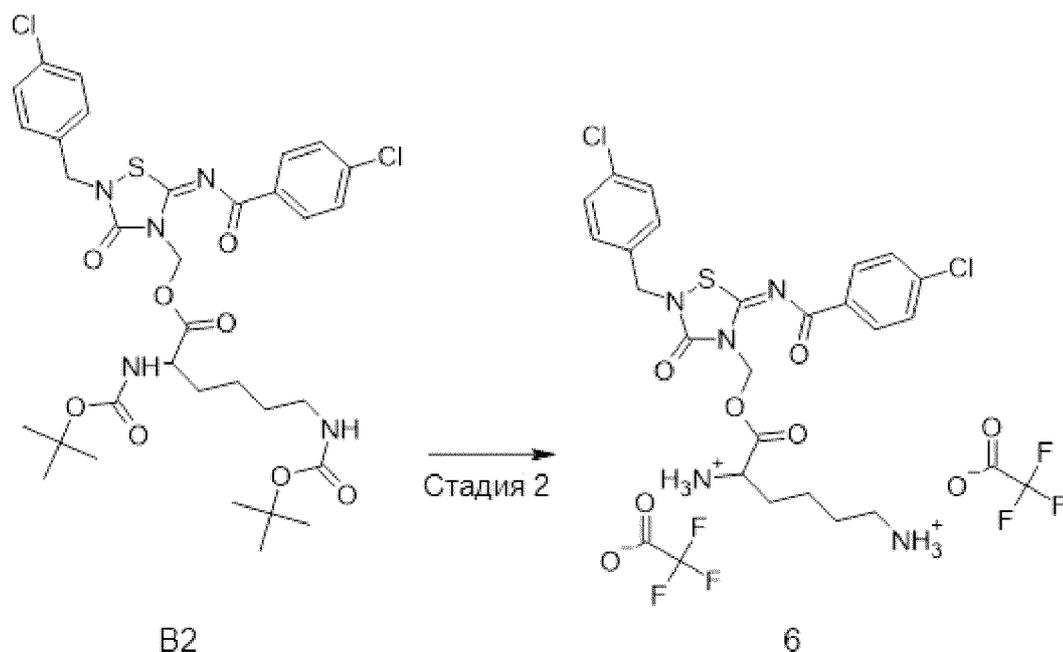
ЖХМС: 507,3 [M+H].

ВЭЖХ: 95,3%-ная чистота за 10,07 минут.

На стадии 1 этого примера использовали L-пролин, то есть L-энантиомер природной аминокислоты. Во всех последующих примерах использовали L-энантиомер соответствующих природных аминокислот (или их алкилированных и/или защищенных производных).

Пример 4: Получение 6-{[5-(4-хлорбензамидо)-2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазолидин-4-ил]метокси}-6-оксогексан-1,5-бис(аминий) дитрифторацетата (соединение 6):





Стадия 1: *[5-(4-хлорбензамидо)-2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазолидин-4-ил]метил 2,6-бис({[(трет-бутоксикарбонил]амино})}гексаноат (соединение B2)*

В перемешиваемый раствор 2,6-бис({[(трет-бутоксикарбонил]амино})}гексановой кислоты (соединение B1; 0,84 г, 2,43 ммоль) в ТГФ (17 мл, 20 об.) при температуре 0-5°C добавляли DMAP (0,074 г, 0,60 ммоль) затем DCC (0,50 г, 2,43 ммоль) и перемешивали в течение 20 минут. В реакционную смесь при температуре 0-5°C добавляли соединение 2 (0,5 г, 1,21 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при температуре окружающей среды (25-30°C). Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением соединения B2 в виде твердого вещества белого цвета (0,5 г, 55%-ный выход).

Стадия 2: *6- {[5-(4-хлорбензамидо)-2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазолидин-4-ил]метокси}-6-оксогексан-1,5-бис(аминий) дитрифторацетат (6)*

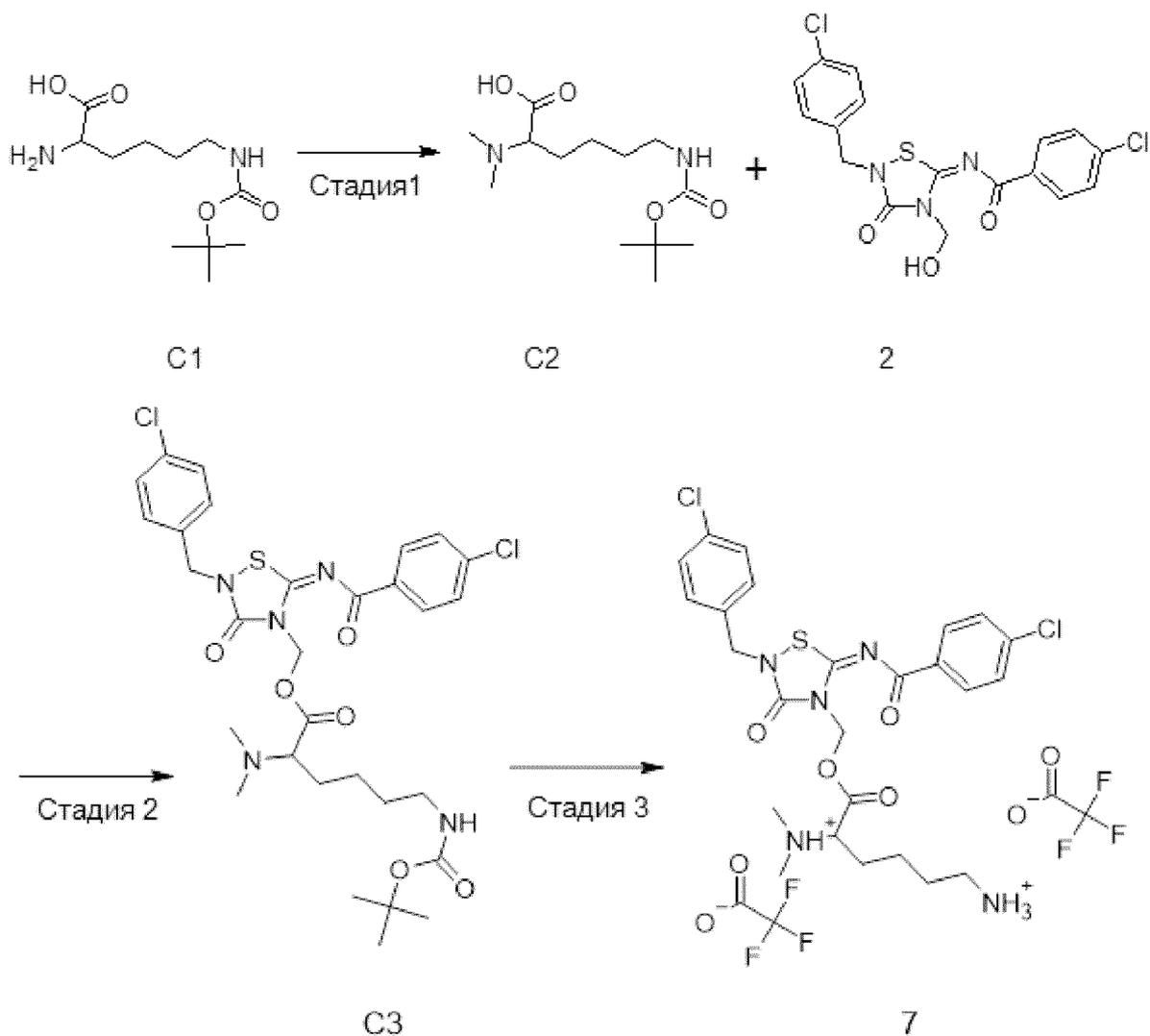
В перемешиваемый раствор соединения B2 (0,5 г, 0,67 ммоль) в дихлорметане (5 мл) при температуре 0-5°C добавляли трифторуксусную кислоту (1 мл, 2,0 об.). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при температуре окружающей среды (25-30°C). Реакционную смесь концентрировали для удаления дихлорметана. Полученный остаток пересаждали в смеси ацетон/гексаны и фильтровали в вакууме с получением соединения 6 в виде твердого вещества белого цвета (0,28 г, 63%-ный выход).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ (м. д.): 1,40 (м, 4H), 1,75 (м, 2H), 2,62 (м, 2H), 4,05 (м, 1H), 4,85 (с, 2H), 6,13 (с, 2H), 7,42 (дд, 4H), 7,63 (д, 2H), 8,16 (д, 2H).

ЖХМС: 538,3 [M+H].

ВЭЖХ: 95,0%-ная чистота за 8,28 минут.

Пример 5: Получение (6-азаниумил-1- {[5-(4-хлорбензамидо)-2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазолидин-4-ил]метокси}-1-оксогексан-2-ил)диметилазаний дитрифторацетата (соединение 7)



Стадия 1: 6-[[*трет*-бутоксикарбонил]амино]-2-(диметиламино)гексановая кислота (соединение C2):

К раствору Вос-Lys-ОН (C1) (2,0 г, 8,1 ммоль) в метаноле (20 мл) добавляли 37% формальдегид (2,6 мл, 32,4 ммоль), затем Pd/C (0,2 г, 10% мас/мас) и образовавшуюся смесь гидрировали в аппарате Парра (5 кг, давление H₂) в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали через Celite® и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали в эфире с получением соединения C2 в виде твердого вещества белого цвета (1,5 г, 67%-ный выход).

Стадия 2: [5-(4-хлорбензамидо)-2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазолидин-4-ил]метил 6-[[*трет*-бутоксикарбонил]амино]-2-(диметиламино)гексаноат (соединение C3):

В перемешиваемый раствор соединения C2 (0,66 г, 2,43 ммоль) в ТГФ (14 мл, 20 об.) при температуре 0-5°C добавляли DMAP (0,035 г, 0,29 ммоль), затем DCC (0,50 г, 2,43 ммоль) и перемешивали в течение 20 мин. В реакционную смесь при температуре 0-5°C добавляли соединение 2 (0,4 г, 0,97 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при температуре окружающей среды (25-30°C). Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали и очищали колоночной хроматографией с обращенной фазой

(8:2 ацетонитрил и вода) с получением соединения С3 в виде твердого вещества белого цвета (0,18 г, 64,9%-ный выход).

Стадия 3: (6-азаниумил-1- $\{[5-(4\text{-хлорбензамидо})-2-[(4\text{-хлорфенил})\text{метил}]-3\text{-оксо-1,2,4-тиадиазолидин-4-ил]метокси}\}-1\text{-оксогексан-2-ил}\}$ диметилазаний дитрифторацетат (соединение 7):

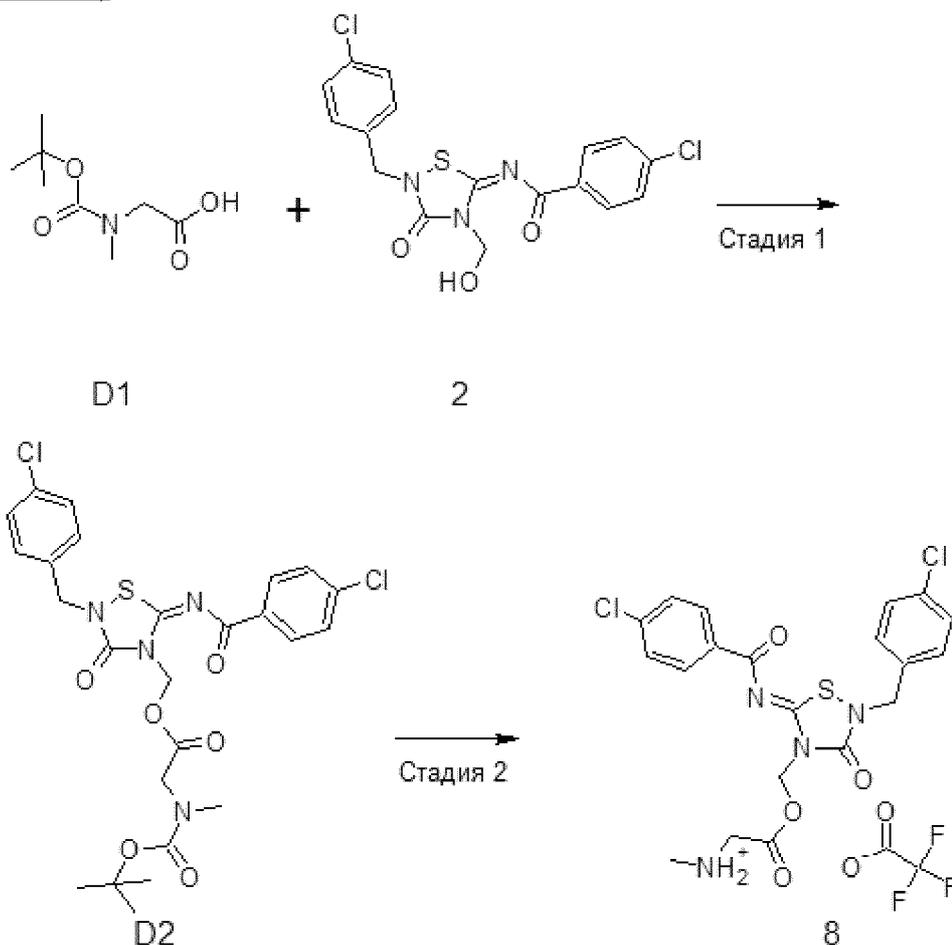
В перемешиваемый раствор соединения С3 (0,18 г, 0,027 ммоль) в дихлорметане (3,6 мл) при температуре 0-5°C добавляли трифторуксусную кислоту (0,36 мл, 2,0 об.). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при температуре окружающей среды (25-30°C). Реакционную смесь концентрировали для удаления дихлорметана. Полученный остаток переосаждали в смеси ацетон/гексаны и фильтровали в вакууме с получением соединения 7 в виде твердого вещества не совсем белого цвета. (0,15 г, 81%-ный выход).

$^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, D_2O) δ (м. д.): 1,24 (м, 2H), 1,39 (м, 2H), 1,80 (м, 2H), 2,73 (с, 6H), 4,77 (с, 2H), 6,16 (м, 2H), 7,35 (дд, 4H), 7,58 (д, 2H), 8,12 (д, 2H).

ЖХМС: 566,4 [M+H].

ВЭЖХ: 97,5%-ная чистота за 8,09 минут.

Пример 6: Получение (2- $\{[5-(4\text{-хлорбензамидо})-2-[(4\text{-хлорфенил})\text{метил}]-3\text{-оксо-1,2,4-тиадиазолидин-4-ил]метокси}\}-2\text{-оксоэтил}\}$ (метил)азаний трифторацетата (соединение 8)



Стадия 1: $[5-(4\text{-хлорбензамидо})-2-[(4\text{-хлорфенил})\text{метил}]-3\text{-оксо-1,2,4-тиадиазолидин-4-ил]метил 2-\{[(\text{трет-бутоксикарбонил})(\text{метил})\text{амино}\}\text{ацетат}$ (D2):

В перемешиваемый раствор N-Вос саркозина (соединение D1; 0,57 г, 3,04 ммоль) в ТГФ (12 мл, 20 об.) при температуре 0-5°C добавляли DMAP (0,044 г, 0,36 ммоль), затем DCC (0,62 г, 3,04 ммоль) и перемешивали в течение 20 мин. В реакционную смесь при температуре 0-5°C добавляли соединение 2 (0,5 г, 1,21 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при температуре окружающей среды (25-30°C). Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали и очищали колоночной хроматографией с обращенной фазой с получением соединения D2 в виде твердого вещества белого цвета (0,22 г, 31%-ный выход).

Стадия 2: (2-{[5-(4-хлорбензамидо)-2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазолидин-4-ил]метокси}-2-оксоэтил)(метил)азаний трифторацетат (соединение 8):

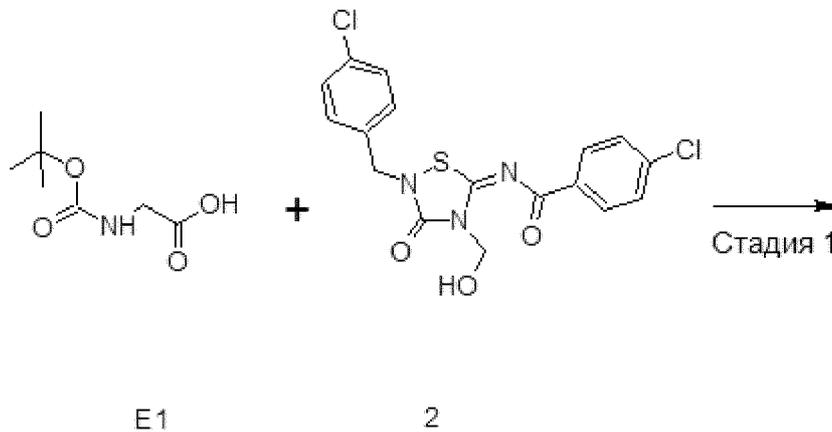
В перемешиваемый раствор соединения D2 (0,2 г, 0,34 ммоль) в дихлорметане (4,0 мл) при температуре 0-5°C добавляли трифторуксусную кислоту (0,4 мл, 2,0 об.). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при температуре окружающей среды (25-30°C). Реакционную смесь концентрировали для удаления дихлорметана. Полученный остаток растирали в диэтиловом эфире с получением соединения 8 в виде твердого вещества белого цвета (0,17 г, 84%-ный выход).

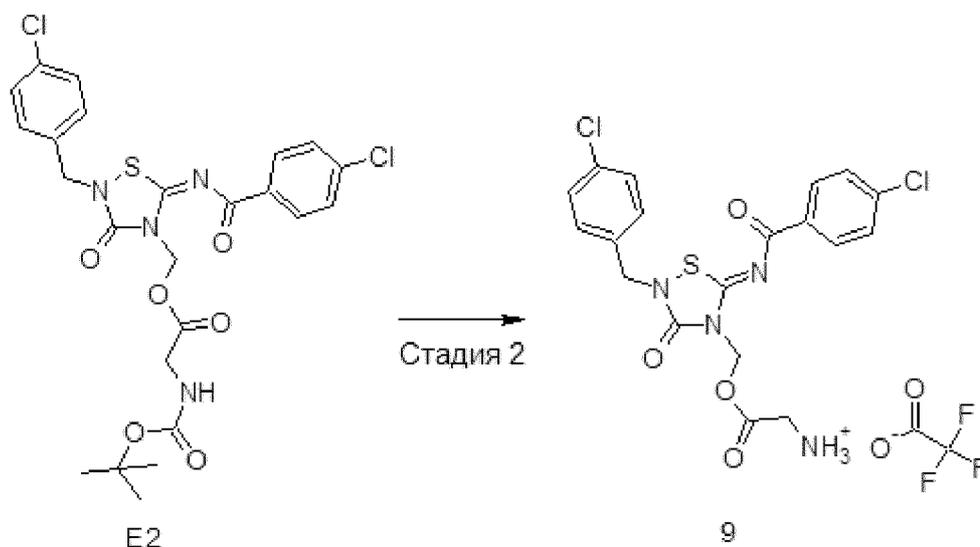
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ (м. д.): 2,57 (с, 3H), 4,09 (с, 2H), 4,85 (с, 2H), 6,13 (м, 2H), 7,42 (дд, 4H), 7,64 (д, 2H), 8,17 (д, 2H).

ЖХМС: 481,3 [M+H].

ВЭЖХ: 98,6%-ная чистота за 8,91 минут.

Пример 7: Получение 2-{[5-(4-хлорбензамидо)-2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазолидин-4-ил]метокси}-2-оксоэтан-1-аминий трифторацетата (соединение 9):





Стадия 1: [5-(4-хлорбензамидо)-2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазолидин-4-ил]метил 2-[[трет-бутоксикарбонил]амино]ацетат (соединение E2):

В перемешиваемый раствор N-Вос глицина (соединение E1; 0,53 г, 3,04 ммоль) в ТГФ (11 мл, 20 об.) при температуре 0-5°C добавляли DMAP (0,044 г, 0,36 ммоль), затем DCC (0,62 г, 3,04 ммоль) и перемешивали в течение 20 мин. В реакционную смесь при температуре 0-5°C добавляли соединение 2 (0,5 г, 1,21 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при температуре окружающей среды (25-30°C). Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали и очищали колоночной хроматографией с обращенной фазой с получением соединения E2 в виде твердого вещества белого цвета (0,32 г, 46%-ный выход).

Стадия 2: 2-[[5-(4-хлорбензамидо)-2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазолидин-4-ил]метокси]-2-оксоэтан-1-аминий трифторацетат (соединение 9):

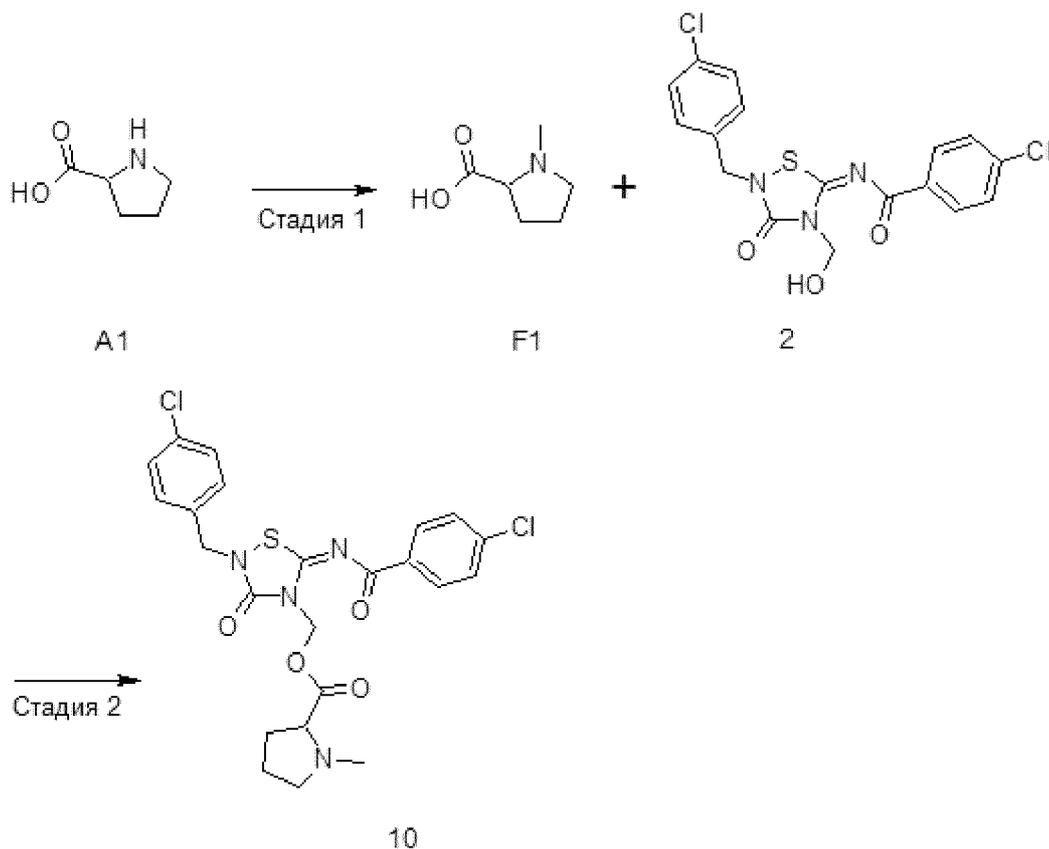
В перемешиваемый раствор соединения E2 (0,3 г, 0,52 ммоль) в дихлорметане (3,0 мл) при температуре 0-5°C добавляли трифторуксусную кислоту (0,6 мл, 2,0 об.). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при температуре окружающей среды (25-30°C). Реакционную смесь концентрировали для удаления дихлорметана. Полученный остаток растирали в диэтиловом эфире с получением соединения 9 в виде твердого вещества белого цвета (0,23 г, 76%-ный выход).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ (м. д.): 3,91 (с, 2H), 4,85 (с, 2H), 6,13 (м, 2H), 7,42 (дд, 4H), 7,64 (д, 2H), 8,17 (д, 2H).

ЖХМС: 467,2 [M+H].

ВЭЖХ: 98,2%-ная чистота за 8,55 минут.

Пример 8: Получение 2-([5-(4-хлорбензамидо)-2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазолидин-4-ил]метокси)карбонил)-1-метилпирролидина (соединение 10):



Стадия 1: 1-метилпирролидин-2-карбоновая кислота (соединение F1):

В раствор L-пролина (соединение A1; 2,0 г, 17,37 ммоль) в метаноле (20 мл) добавляли 37% формальдегид (1,54 мл, 19,1 ммоль), затем Pd/C (0,5 г, 25% мас/мас) и образовавшуюся смесь гидрировали в аппарате Парра (1 кг, давление H₂) в течение 16 ч. После завершения реакции реакцию смесь фильтровали через Celite® и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали в эфире с получением соединения F1 в виде твердого вещества белого цвета (1,9 г, 84%-ный выход)

Стадия 2: 2-({[5-(4-хлорбензамидо)-2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазолидин-4-ил]метокси}карбонил)-1-метилпирролидиний-1 трифторацетат (соединение 10):

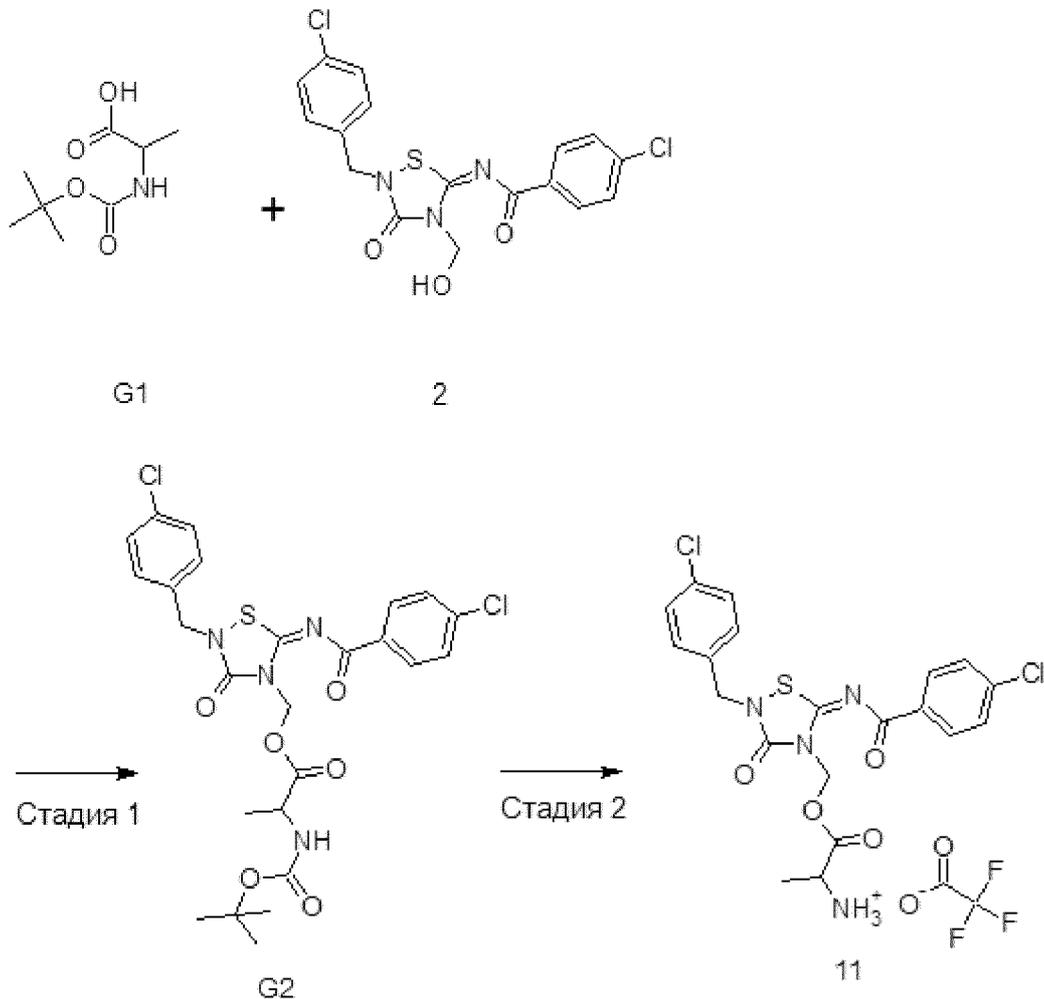
В перемешиваемый раствор соединения F1 (0,39 г, 3,0 ммоль) в ТГФ (10 мл, 20 об.) при температуре 0-5°C добавляли DMAP (0,074 г, 0,60 ммоль), затем DCC (0,62 г, 3,04 ммоль) и перемешивали в течение 20 мин. В реакцию смесь при температуре 0-5°C добавляли соединение 2 (0,5 г, 0,1,21 ммоль) и реакцию смесь перемешивали в течение 16 ч при температуре окружающей среды (25-30°C). Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали и очищали колоночной хроматографией с обращенной фазой затем переосаждали в смеси ацетон/диэтиловый эфир с получением соединения 10 в виде твердого вещества белого цвета (0,25 г, 39%-ный выход).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ (м. д.): 1,83 (шир., 1H), 2,03 (м, 2h), 2,40 (шир., 1H), 2,87 (шир., 1H), 3,13 (шир., 1H), 3,57 (шир., 1H), 4,85 (с, 2H), 6,13 (м, 2H), 7,41 (дд, 4H), 7,64 (д, 2H), 8,15(д, 2H)

ЖХМС: 521,3 [M+H].

ВЭЖХ: 96,9%-ная чистота за 9,16 минут.

Пример 9: Получение 1-{[5-(4-хлорбензамидо)-2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазолидин-4-ил]метокси}-1-оксопропан-2-аминий трифторацетата (соединение 11):



Стадия 1: [5-(4-хлорбензамидо)-2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазолидин-4-ил]метил 2-[[трет-бутоксикарбонил]амино]пропаноат (соединение G2)

В перемешиваемый раствор N-Вос аланина (соединение G1) (0,57 г, 3,04 ммоль) в ТГФ (10 мл, 20 об.) при температуре 0-5°C добавляли DMAP (0,044 г, 0,36 ммоль), затем DCC (0,62 г, 3,04 ммоль) и перемешивали в течение 20 мин. В реакционную смесь при температуре 0-5°C добавляли соединение 2 (0,5 г, 1,21 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при температуре окружающей среды (25-30°C). Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали и очищали колоночной хроматографией с обращенной фазой с получением соединения G2 в виде твердого вещества белого цвета (0,31 г, 43%-ный выход).

Стадия 2: 1-{[5-(4-хлорбензамидо)-2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазолидин-4-ил]метокси}-1-оксопропан-2-аминий трифторацетат (соединение 11):

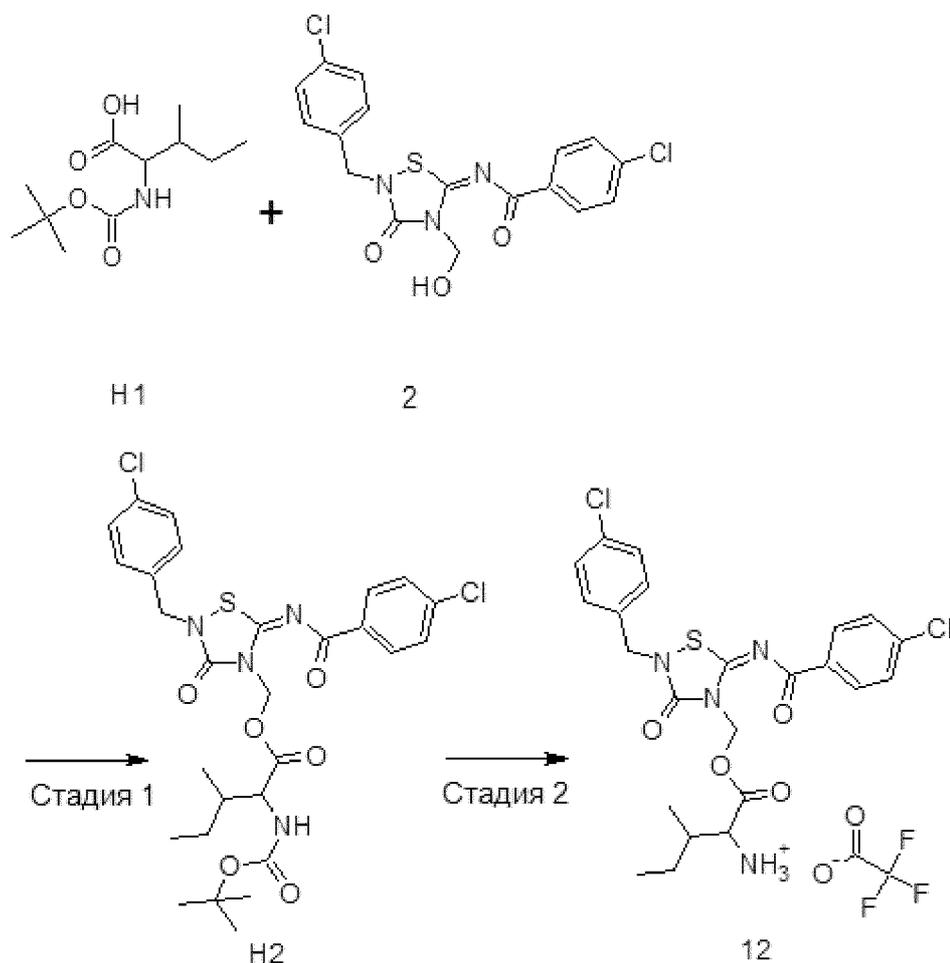
В перемешиваемый раствор соединения G2 (0,3 г, 0,51 ммоль) в дихлорметане (3,0 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (0,9 мл, 3,0 об.) при температуре 0-5°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при температуре окружающей среды (25-30°C). Реакционную смесь концентрировали для удаления дихлорметана. Полученный остаток растирали в диэтиловом эфире с получением соединения 11 в виде твердого вещества белого цвета (0,14 г, 45%-ный выход).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ (м. д.): 1,33 (д, 3H), 4,19 (t, 1h), 4,85 (с, 2H), 6,12 (м, 2H), 7,41 (дд, 4H), 7,64 (м, 1H), 8,15(д, 2H)

ЖХМС: 481,3 [M+H].

ВЭЖХ: 95,7%-ная чистота за 9,14 минут.

Пример 10: Получение 1-{[5-(4-хлорбензамидо)-2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазолидин-4-ил]метокси}-3-метил-1-оксопентан-2-аминий трифторацетата (соединение 12):



Стадия 1: [5-(4-хлорбензамидо)-2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазолидин-4-ил]метил 2-[[трет-бутоксикарбонил]амино]-3-метилпентаноат (соединение H2):

В перемешиваемый раствор N-Вос изолейцина (соединение H1; 0,56 г, 3,04 ммоль) в ТГФ (10 мл, 20 об.) при температуре 0-5°C добавляли DMAP (0,044 г, 0,36 ммоль) затем DCC (0,62 г, 3,04 ммоль) и перемешивали в течение 20 мин. В реакционную смесь при

температуре 0-5°C добавляли соединение 2 (0,5 г, 1,21 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при температуре окружающей среды (25-30°C). Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали и очищали колоночной хроматографией с обращенной фазой с получением соединения Н2 в виде твердого вещества белого цвета (0,4 г, 52%-ный выход).

Стадия 2: 1-{{5-(4-хлорбензамидо)-2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазолидин-4-ил}метокси}-3-метил-1-оксопентан-2-аминий трифторацетат (соединение 12):

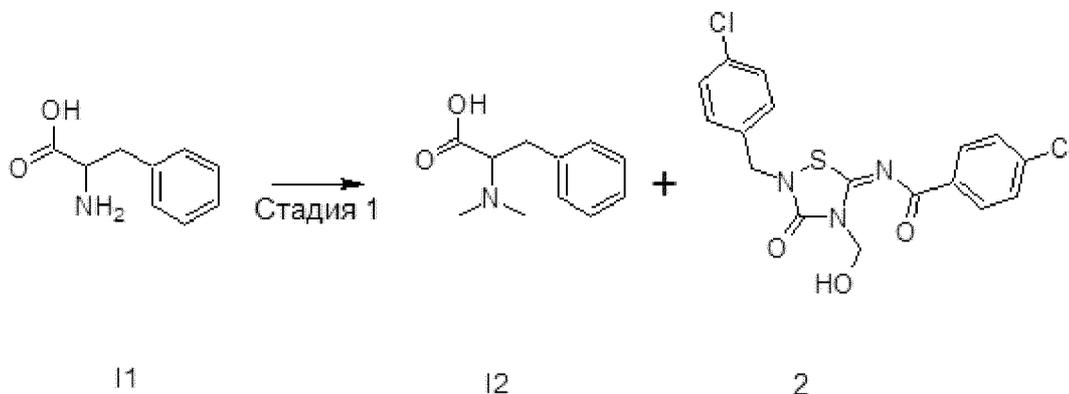
В перемешиваемый раствор соединения Н2 (0,4 г, 0,64 ммоль) в дихлорметане (3,0 мл) при температуре 0-5°C добавляли трифторуксусную кислоту (1,2 мл, 3,0 об.). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при температуре окружающей среды (25-30°C). Реакционную смесь концентрировали для удаления дихлорметана. Полученный остаток растирали в диэтиловом эфире с получением соединения 12 в виде твердого вещества белого цвета (0,22 г, 53%-ный выход).

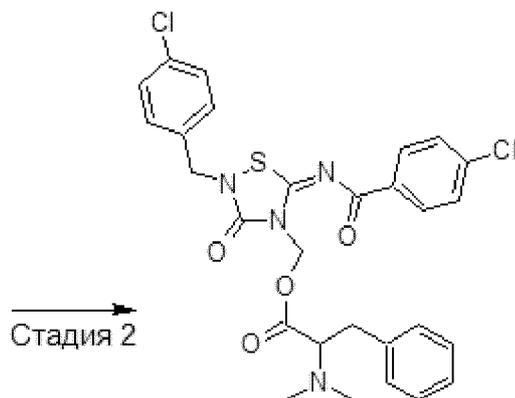
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ (м. д.): 0,67 (т, 3H), 0,84 (д, 2H), 1,15 (м, 1H), 1,33 (м, 1H), 1,81 (шир., 1H), 4,10 (с, 1h), 4,86 (с, 2H), 6,03 (д, 1H), 6,20 (д, 1H), 7,45 (дд, 4H), 7,64 (д, 1H), 8,17 (д, 2H)

ЖХМС: 523,3 [M+H].

ВЭЖХ: 98,0%-ная чистота за 10,38 минут.

Пример 11: Получение [5-(4-хлорбензамидо)-2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазолидин-4-ил]метил 2-(диметиламино)-3-фенилпропаноата (соединение 13):





13

Стадия 1: 2-(диметиламино)-3-фенилпропановая кислота (соединение I2):

К раствору Phe-Ala-OH (соединение I1; 1,0 г, 6,05 ммоль) в метаноле (20 мл) добавляли 37% формальдегид (1,96 мл, 24,21 ммоль), затем Pd/C (0,1 г, 10% мас/мас) и образовавшуюся смесь гидрировали в аппарате Парра (5 кг, давление H₂) в течение 16 ч. После завершения реакции реакцию смесь фильтровали через Celite® и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали в эфире с получением соединения I2 в виде твердого вещества белого цвета (1,0 г, 86%-ный выход).

Стадия 2: [5-(4-хлорбензамидо)-2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазолидин-4-ил]метил 2-(диметиламино)-3-фенилпропаноат (соединение 13):

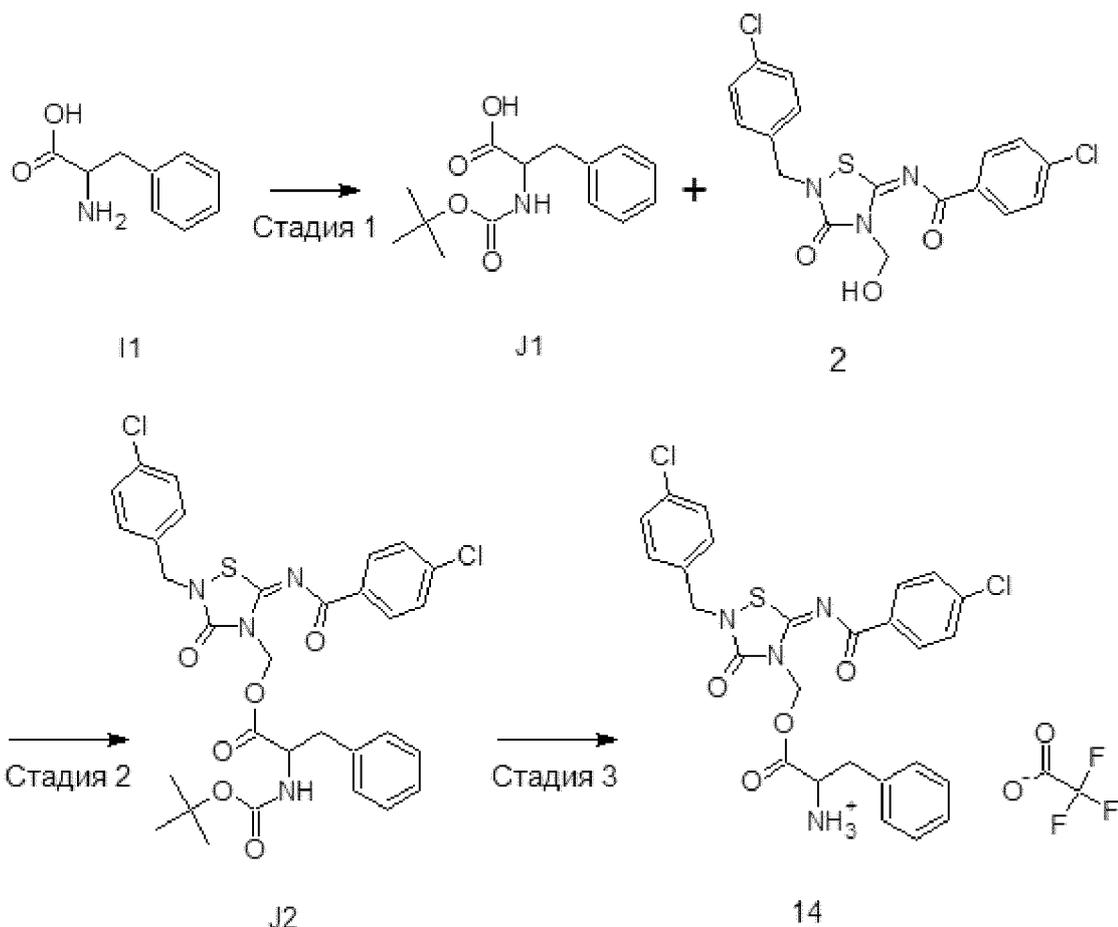
В перемешиваемый раствор соединения I2 (0,47 г, 2,43 ммоль) в ТГФ (10 мл, 20 об.) при температуре 0-5°C добавляли DMAP (0,044 г, 0,36 ммоль) затем DCC (0,62 г, 3,04 ммоль) и перемешивали в течение 20 мин. В реакцию смесь при температуре 0-5°C добавляли соединение 2 (0,5 г, 1,21 ммоль) и реакцию смесь перемешивали в течение 16 ч при температуре окружающей среды (25-30°C). Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали и очищали колоночной хроматографией с обращенной фазой с получением соединения 13 в виде твердого вещества белого цвета (0,22 г, 30%-ный выход).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ (м. д.): 2,49 (с, 6H), 2,92 (м, 2H), 3,51 (т, 1H), 4,89 (с, 2H), 5,97 (м, 2H), 7,07 (м, 5H), 7,40 (д, 2H), 7,45 (д, 2H), 7,64 (д, 2H), 8,15 (д, 2H).

ЖХМС: 586,0 [M+H].

ВЭЖХ: 97,5%-ная чистота за 11,54 минут.

Пример 12: Получение 1-{[5-(4-хлорбензамидо)-2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазолидин-4-ил]метокси}-1-оксо-3-фенилпропан-2-аминий трифторацетата (соединение 14)



Стадия 1: 2-[[трет-бутоксикарбонил]амино]-3-фенилпропановая кислота (соединение J1):

К раствору Phe-Ala-OH (соединение I1; 1,0 г, 6,05 ммоль) в DCM (10 мл) при температуре 0°C добавляли триэтиламин (1,70 мл, 12,17 ммоль,) затем ди-трет-бутил пирокарбонат (2,18 мл, 9,08 ммоль) и образовавшуюся реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь осторожно подкисляли 5%-ным раствором лимонной кислоты до pH 4. Продукт экстрагировали DCM и экстракт сушили, упаривали в вакууме и очищали колоночной хроматографией с обращенной фазой с получением соединения J1 в виде бесцветного воскообразного вещества (1,3 г, 81%-ный выход).

Стадия 2: [5-(4-хлорбензамидо)-2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазолидин-4-ил]метил 2-[[трет-бутоксикарбонил]амино]-3-фенилпропаноат (соединение J2)

В перемешиваемый раствор соединения J1 (0,64 г, 2,4 ммоль) в ТГФ (10 мл, 20 об.) при температуре 0-5°C добавляли DMAP (0,044 г, 0,36 ммоль), затем DCC (0,62 г, 3,04 ммоль) и перемешивали в течение 20 мин. В реакционную смесь при температуре 0-5°C добавляли соединение 2 (0,5 г, 1,21 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при температуре окружающей среды (25-30°C). Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали и очищали колоночной хроматографией с обращенной фазой с получением соединения J2 в виде твердого вещества белого цвета (0,3 г, 37%-ный выход).

Стадия 3: 1-{[5-(4-хлорбензамидо)-2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазолидин-4-ил]метокси}-1-оксо-3-фенилпропан-2-аминий трифторацетат (соединение 14)

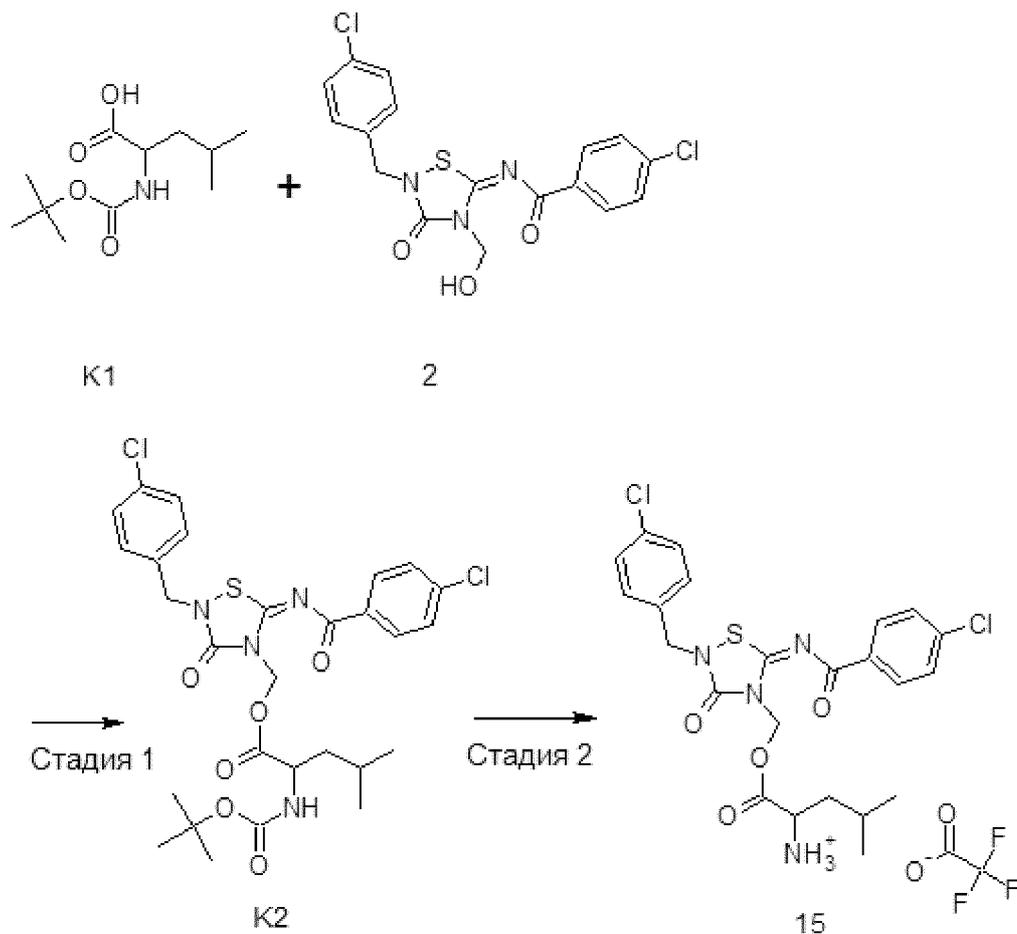
В перемешиваемый раствор соединения J2 (0,3 г, 0,45 ммоль) в дихлорметане (3,0 мл) при температуре 0-5°C добавляли трифторуксусную кислоту (0,9 мл, 3,0 об.). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при температуре окружающей среды (25-30°C). Реакционную смесь концентрировали для удаления дихлорметана. Полученный остаток растирали в диэтиловом эфире с получением соединения 14 в виде твердого вещества белого цвета (0,2 г, 66%-ный выход).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ (м. д.): 2,98 (м, 1H), 3,14 (м, 1H), 4,44 (м, 1H), 4,85 (с, 2H), 5,877 (с, 1H), 6,20 (д, 1H), 7,07 (м, 5H), 7,41 (д, 2H), 7,47 (д, 2H), 7,64 (д, 2H), 8,16 (д, 2H)

ЖХМС: 558,0 [M+H].

ВЭЖХ: 98,6%-ная чистота за 10,47 минут.

Пример 13: Получение 1-{[5-(4-хлорбензамидо)-2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазолидин-4-ил]метокси}-4-метил-1-оксопентан-2-аминий трифторацетат (соединение 15):



Стадия 1: [5-(4-хлорбензамидо)-2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазолидин-4-ил]метил 2-{[(трет-бутоксикарбонил]амино}-4-метил пентаноат (соединение K2):

В перемешиваемый раствор 2--{[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-метилпентановой кислоты (соединение К1; 0,56 г, 2,43 ммоль) в ТГФ (10 мл, 20 об.) при температуре 0-5°C добавляли DMAP (0,044 г, 0,36 ммоль,) затем DCC (0,62 г, 3,04 ммоль) и перемешивали в течение 20 мин. В реакционную смесь при температуре 0-5°C добавляли соединение 2 (0,5 г, 1,21 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при температуре окружающей среды (25-30°C). Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали и очищали колоночной хроматографией с обращенной фазой с получением соединения К2 в виде твердого вещества белого цвета (0,4 г, 75%-ный выход).

Стадия 2: 1-{[5-(4-хлорбензамидо)-2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазолидин-4-ил]метокси}-4-метил-1-оксопентан-2-аминий трифторацетат (соединение 15):

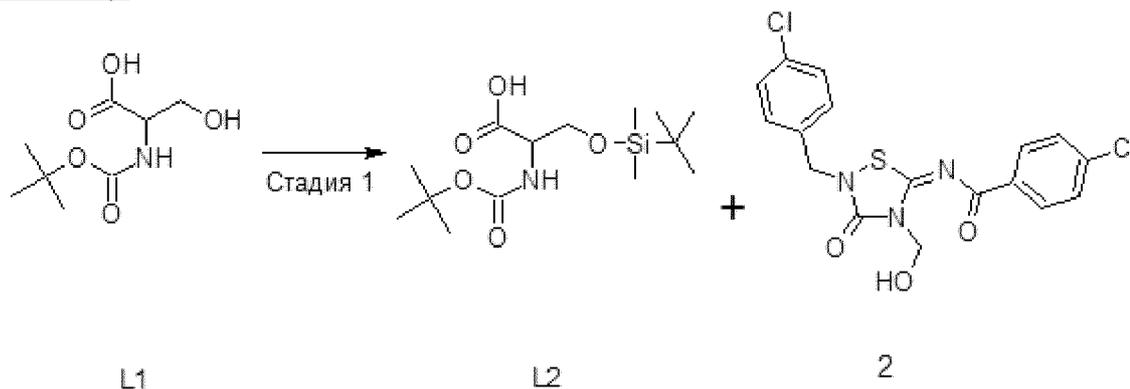
В перемешиваемый раствор соединения К2 (0,35 г, 0,56 ммоль) в дихлорметане (3,0 мл) при температуре 0-5°C добавляли трифторуксусную кислоту (1,05 мл, 3,0 об.). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при температуре окружающей среды (25-30°C). Реакционную смесь концентрировали для удаления дихлорметана. Полученный остаток растирали в диэтиловом эфире с получением соединения 15 в виде твердого вещества белого цвета (0,27 г, 93%-ный выход).

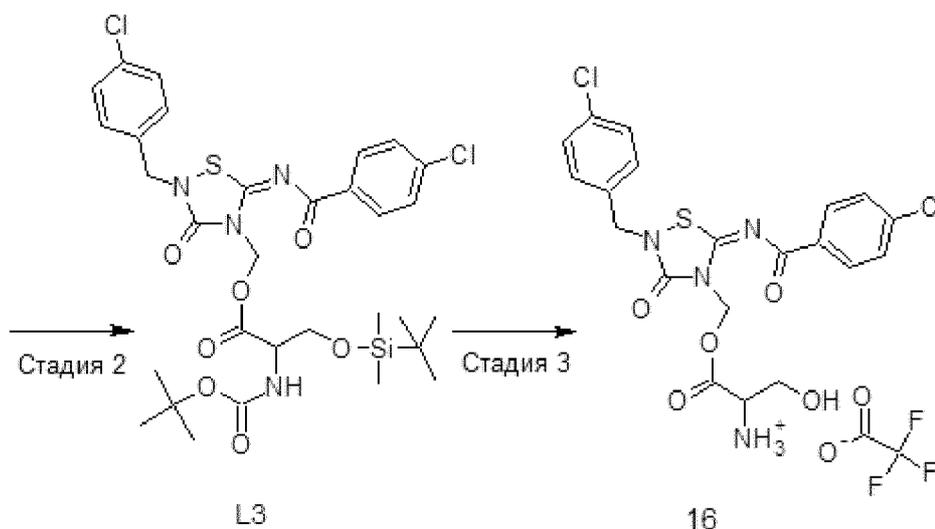
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ (м. д.): 2,98 (м, 1H), 3,14 (м, 1H), 4,44 (м, 1H), 4,85 (с, 2H), 5,877 (с, 1H), 6,20 (д, 1H), 7,07 (м, 5H), 7,41 (д, 2H), 7,47 (д, 2H), 7,64 (д, 2H), 8,16 (д, 2H)

ЖХМС: 523,4 [M+H].

ВЭЖХ: 98,0%-ная чистота за 10,56 минут.

Пример 14: Получение 1-{[5-(4-хлорбензамидо)-2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазолидин-4-ил]метокси}-3-гидрокси-1-оксопропан-2-аминий трифторацетата (соединение 16):





Стадия 1: 2-[[трет-бутоксикарбонил]амино]-3-[[трет-бутилдиметилсиллил]окси]пропановая кислота (соединение L2)

К раствору Вос-Ser-OH (соединение L1; 1,0 г, 4,87 ммоль) в DCM (10 мл), при температуре 0°C добавляли имидазол (0,53 мг, 7,79 ммоль), затем TBDMS-Cl (1,10 г, 7,30 ммоль) и образовавшуюся реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Продукт экстрагировали DCM и экстракт сушили, упаривали в вакууме и очищали колоночной хроматографией с обращенной фазой с получением соединения L2 в виде бесцветного воскообразного вещества (0,7 г, 46%-ный выход).

Стадия 2: [5-(4-хлорбензамидо)-2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазолидин-4-ил]метил 2-[[трет-бутоксикарбонил]амино]-3-[[трет-бутилдиметилсиллил]окси]пропанат (соединение L3)

В перемешиваемый раствор соединения L2 (0,77 г, 2,43 ммоль) в ТГФ (10 мл, 20 об.) при температуре 0-5°C добавляли DMAP (0,044 г, 0,36 ммоль), затем DCC (0,62 г, 3,04 ммоль) и перемешивали в течение 20 мин. В реакционную смесь при температуре 0-5°C добавляли соединение 2 (0,5 г, 1,21 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при температуре окружающей среды (25-30°C). Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали и очищали колоночной хроматографией с обращенной фазой с получением соединения L3 в виде твердого вещества белого цвета (0,4 г, 46%-ный выход).

Стадия 3: 1-[[5-(4-хлорбензамидо)-2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазолидин-4-ил]метокси]-3-гидрокси-1-оксопропан-2-аминий трифтороацетат (соединение 16):

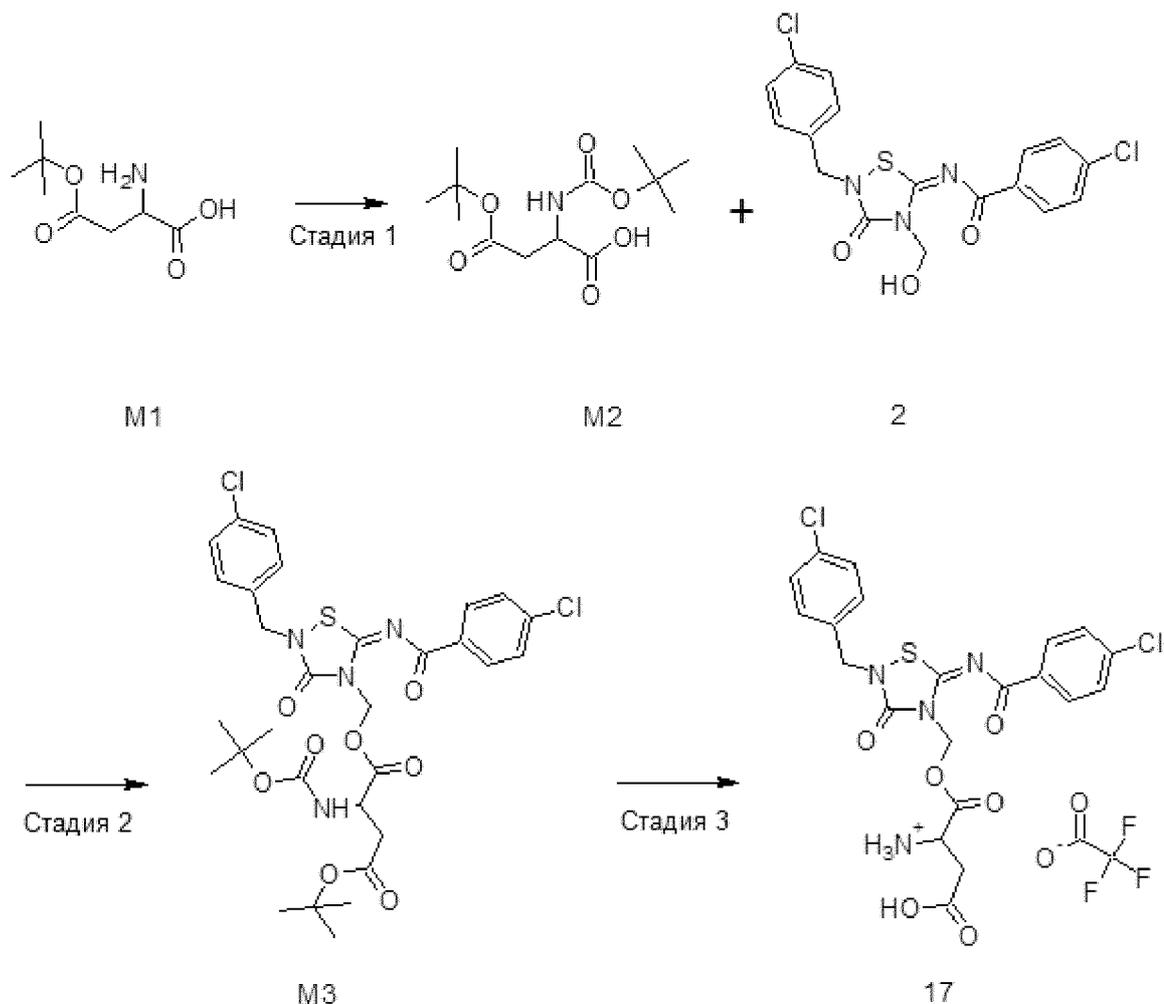
В перемешиваемый раствор соединения L3 (0,4 г, 0,56 ммоль) в дихлорметане (4,0 мл) при температуре 0-5°C добавляли трифторуксусную кислоту (1,2 мл, 3,0 об.). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при температуре окружающей среды (25-30°C). Реакционную смесь концентрировали для удаления дихлорметана. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией с обращенной фазой с получением соединения 16 в виде твердого вещества белого цвета (0,1 г, 29%-ный выход).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ (м. д.): 3,80 (м, 2H), 4,27 (м, 1H), 4,85 (с, 2H), 5,60 (т, 1H), 6,12 (кв, 2H), 7,07 (м, 5H), 7,44 (дд, 4H), 7,63 (д, 2H), 8,18 (д, 2H)

ЖХМС: 497,3 [M+H].

ВЭЖХ: 91,6%-ная чистота за 8,52 минут.

Пример 15: Получение 3-карбокси-1-{[5-(4-хлорбензамидо)-2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазолидин-4-ил]метокси}-1-оксопропан-2-аминия трифторацетата (соединение 17):



Стадия-1: 4-(трет-бутоксигруппа)-2-{[(трет-бутоксигруппа)карбонил]-амино}-4-оксобутановая кислота (соединение M2):

К раствору 4-трет-бутилового эфира L-аспарагиновой кислоты (соединение M1; 2,0 г, 10,5 ммоль) в смеси диоксан: вода (7:3, 20 мл) добавляли NaPO (0,84 г, 21,1 ммоль), а затем ди-трет-бутилпирокарбоната (3,64 мл, 15,85 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь осторожно подкисляли 1,5н раствором HCl до pH 3. Продукт экстрагировали этилацетатом, экстракт сушили и упаривали в вакууме с получением соединения M2 в виде белого твердого вещества (2,5 г, 81%-ный выход).

Стадия 2: трет-бутил-1-[5-(4-хлорбензамидо)-2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазолидин-4-ил]метил 2-[(трет-бутокси)карбонил]амино}бутандиоат (соединение М3):

К перемешиваемому раствору соединения М2 (0,88 г, 3,04 ммоль) в ТГФ (18 мл, 20 об.) добавляли DMAP (0,044 г, 0,36 ммоль), а затем DCC (0,62 г, 3,04 ммоль) при температуре 0-5°C и перемешивали в течение 20 мин. К реакционной смеси добавляли соединение 2 (0,5 г, 1,21 ммоль) при температуре 0-5°C и реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов при температуре окружающей среды (25-30°C). Реакционную смесь фильтровали, фильтрат концентрировали и очищали колоночной хроматографией с обращенной фазой, получая соединение М3 в виде белого твердого вещества (0,45 г, 54%-ный выход).

Стадия 3: 3-карбоксии-1-[[5-(4-хлорбензамидо)-2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазолидин-4-ил]метокси}-трифторацетат 1-оксопропан-2-аминия (соединение 17):

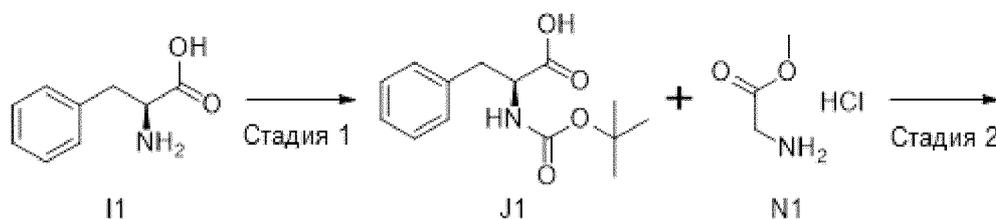
К перемешиваемому раствору соединения М3 (0,45 г, 0,66 ммоль) в дихлорметане (4,5 мл) при температуре 0-5°C добавляли трифторуксусную кислоту (0,9 мл, 2,0 об.). Реакционную смесь перемешивали в течение 6 часов при температуре окружающей среды (25-30°C). Реакционную смесь концентрировали для удаления дихлорметана. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией с обращенной фазой, получая соединение 17 в виде белого твердого вещества (0,12 г, 28%-ный выход).

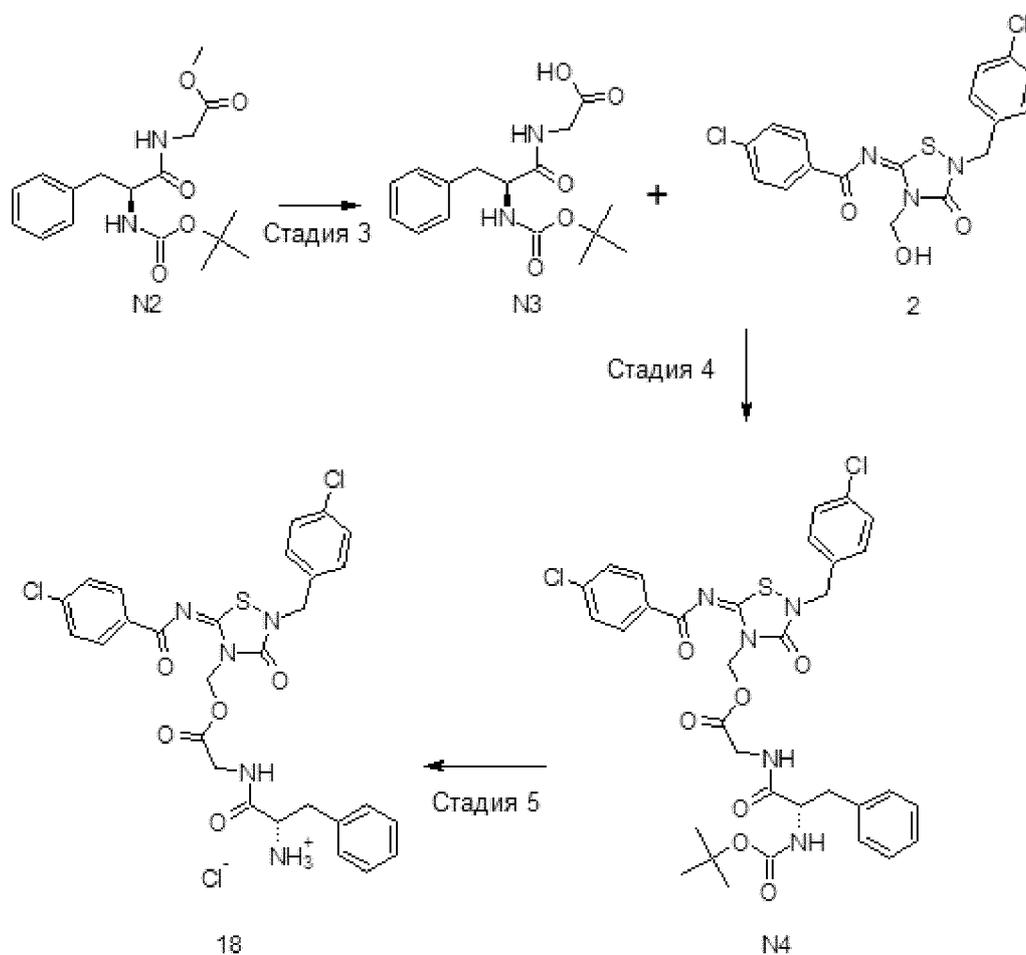
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ (м. д.): 2,85 (м, 2H), 4,41 (м, 1H), 4,84 (с, 2H), 6,12 (дд, 2H), 6,12 (к, 2H), 7,45 (дд, 4H), 7,63 (д, 2H), 8,18 (д, 2H).

ЖХМС: 525,3 [M+H].

ВЭЖХ: 94,2% чистота 94,2% через 8,29 минуты.

Пример 16. Получение [5-(4-хлорбензамидо)-2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазолидин-4-ил]метил 2-[(2S)-2-азаниумил-3-фенилпропанамидо]ацетатхлорида (соединение 18):





Стадия 2: Получение метил 2-[(2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-3-фенилпропанамидо]ацетата (N2):

К перемешиваемому раствору (2S)-2-[[трет-бутоксикарбонил]амино]-3-фенилпропановой кислоты (J1, синтезированной, как описано выше; 2,6 г, 9,8 ммоль) в ДХМ (52 мл, 20 об.) при температуре 0-5°C добавляли DCC (2,42 г, 11,76 ммоль), DMAP (119 мг, 0,98 ммоль) и триэтиламин (2,71 мл, 19,6 ммоль) и перемешивали в течение 20 мин. К указанной выше реакционной смеси при температуре 0-5°C добавляли гидрохлорид метил-2-аминоацетата (соединение N1) (1,6 г, 12,74 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов при температуре окружающей среды (25-30°C). Реакционную массу фильтровали для удаления побочного продукта (мочевины), фильтрат концентрировали и очищали хроматографией на колонке с силикагелем (60-120 меш) с получением соединения N2 в виде не совсем белого твердого вещества (2,73 г, 83%-ный выход).

Стадия 3: Получение 2-[(2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-3-фенилпропанамидо]уксусной кислоты (соединение N3):

К перемешиваемому раствору соединения N2 (3,0 г, 8,91 ммоль) в метаноле (30 мл, 10 об.) добавляли 2М раствор NaOH (12 мл, 4 об.) при температуре 0-5°C и реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов при температуре окружающей среды (25-30°C). Реакционную массу концентрировали для удаления летучих веществ, разбавляли водой (50 мл) и промывали МТВЕ (100 мл). Водный слой осторожно подкисляли 1,5н раствором HCl

до pH 4-5 и экстрагировали этилацетатом (200 мл×2). Органические слои объединяли, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток промывали гексанами (50 мл×2) с получением соединения N3 в виде твердого вещества белого цвета (1,6 г, 56%-ный выход).

Стадия 4: Получение [5-(4-хлорбензамидо)-2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазолидин-4-ил]метил 2-[(2S)- 2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-3-фенилпропанамидо]ацетата (соединение N4):

К перемешиваемому раствору соединения N3 (1,6 г, 4,96 ммоль) в ТГФ (32 мл, 20 об.) при температуре 0-5°C добавляли DCC (1,53 г, 7,45 ммоль), затем DMAP (0,3 г, 2,48 ммоль) и перемешивали в течение 20 мин. К полученной реакционной смеси 4-хлор-N-{2-[(4-хлорфенил)метил]-4-(гидроксиметил)-3-оксо-1,2,4-тиадиазолидин-5-илиден}бензамид 6 (1,42 г, 3,47 ммоль) при температуре 0-5°C добавляли и оставляли перемешиваться в течение 16 часов при температуре окружающей среды (25-30°C). Реакционную массу фильтровали; фильтрат концентрировали и очищали колоночной хроматографией с обращенной фазой с получением соединения N4 в виде белого твердого вещества (354 мг, 10%-ный выход).

Стадия 5: Получение [5-(4-хлорбензамидо)-2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазолидин-4-ил]метил 2-[(2S)- 2-азанийил-3-фенилпропанамидо]ацетатхлорида (соединение 18):

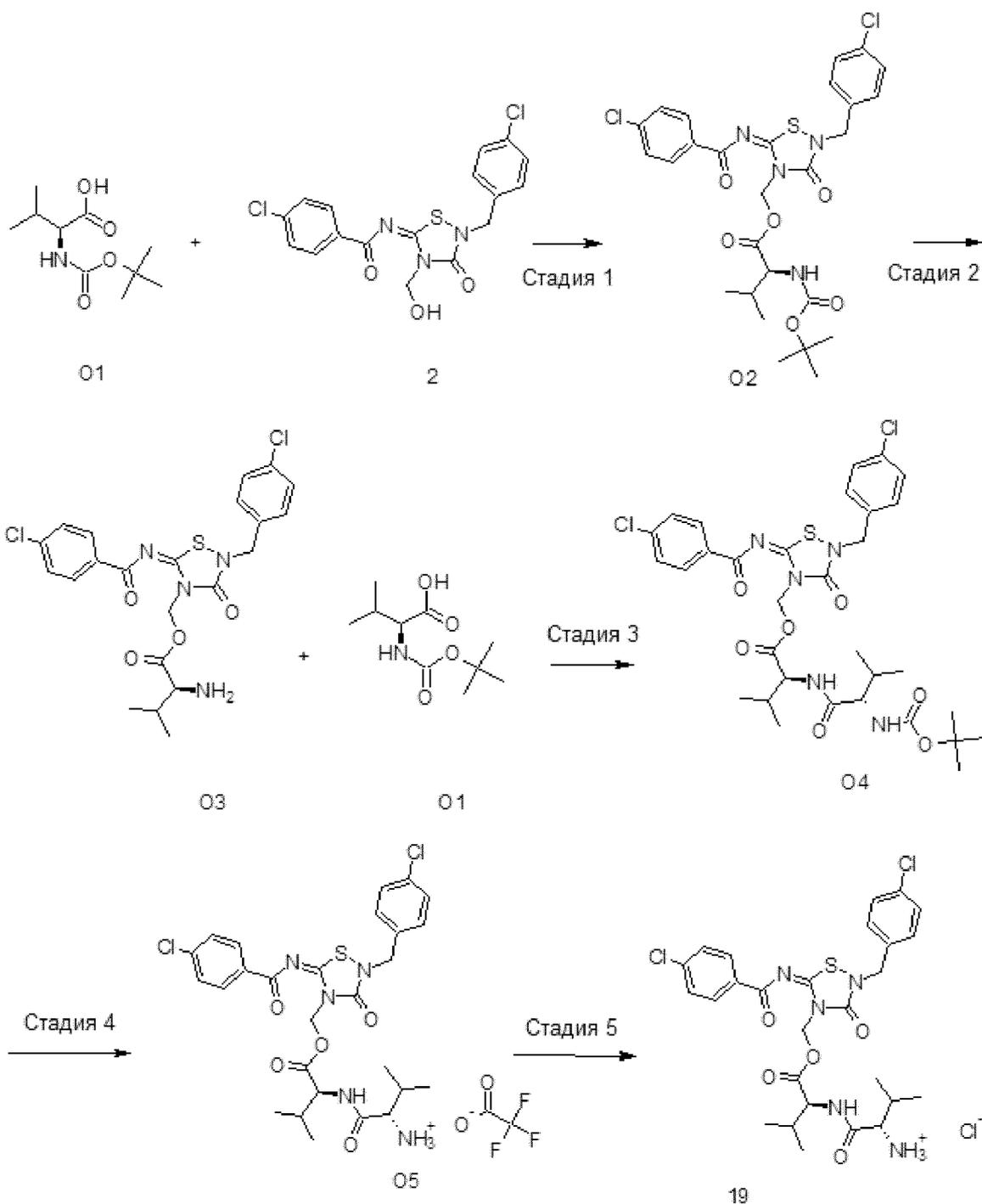
К перемешиваемому раствору соединения N4 (0,2 г, 0,279 ммоль) в ТГФ (1,0 мл, 5 об.) при температуре 0-5°C добавляли HCl в диэтиловом эфире (4,0 мл, 20 объемов) и реакционную смесь перемешивали в течение 20 минут при той же температуре. Реакционную массу концентрировали для удаления летучих веществ и полученный остаток растирали в диэтиловом эфире с получением соединения 18 в виде твердого вещества белого цвета (150 мг, 83%-ный выход).

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ (м. д.): 2,94 (м, 1H), 3,15 (м, 1H), 4,05 (м, 3H), 4,84 (с, 2H), 6,07 (с, 2H), 7,27 (м, 5H), 7,42 (к, 4H), 7,62 (д, 2H), 8,17 (м, 2H), 8,23 (шир., 2H, NH), 9,14 (т, 1H, NH).

ЖХМС: 614,31 [M+H].

ВЭЖХ: чистота 97,35% за 11,82 минуты.

Пример 17. Получение [5-(4-хлорбензамидо)-2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазолидин-4-ил]метил (2S)-2-[(2S)-2-азанийил-3-метилбутанамидо]-3-метилбутаноатхлорида (соединение 19)



Стадия 1: Получение [5-(4-хлорбензамидо)-2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазолидин-4-ил]метил (2S)-2-[[трет-бутоксикарбонил]амино]-3-метилбутаноата (соединение O2):

К перемешиваемому раствору (2S)-2-[[трет-бутоксикарбонил]амино]-3-метилбутановой кислоты (O1; 3,0 г, 13,8 ммоль) в ТГФ (60 мл, 20 В) при температуре 0-5°C добавляли DMAP (0,84 г, 6,91 ммоль), затем DCC (4,27 г, 20,73 ммоль) и перемешивали в течение 20 мин. К указанной выше реакционной смеси при температуре 0-5°C добавляли соединение 2 (2,83 г, 6,91 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов при температуре окружающей среды (25-30°C). Реакционную массу разбавляли дихлорметаном (200 мл), промывали водой (2×100 мл) и концентрировали при

пониженном давлении с получением соединения О2 в виде твердого вещества белого цвета (6,0 г, 77%).

ПРИМЕЧАНИЕ. Неочищенное соединение О2 переносили на следующую стадию без какой-либо очистки.

Стадия 2: Получение (2S)-1-{{5-(4-хлорбензамидо)-2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазолидин-4-ил}метокси}-3-метил-1-оксобутан-2-аминий трифторацетата (соединение О3):

К перемешиваемому раствору [5-(4-хлорбензамидо)-2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазолидин-4-ил]метил (2S)-2-{{(трет-бутокси)карбонил}амино}-3-метилбутаноата (соединение О2; 6,0 г, 9,85 ммоль) в дихлорметане (25 мл) при температуре 0-5°C добавляли трифторуксусную кислоту (24 мл, 4,0 объема) и перемешивали в течение 4 часов при температуре окружающей среды (25-30°C). Реакционную смесь концентрировали для удаления летучих веществ, полученный остаток растирали с эфиром и фильтровали в вакууме с получением соединения О3 в виде твердого вещества белого цвета (1,5 г, 24%-ный выход).

Стадия 3: Получение [5-(4-хлорбензамидо)-2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазолидин-4-ил]метил (2S)-2-{{(трет-бутокси)карбонил}амино}-3-метилбутанамидо)-3-метилбутаноата (соединение О4):

К перемешиваемому раствору (2S)-2-{{(трет-бутокси)карбонил}амино}-3-метилбутановой кислоты (соединение О1; 1,30 г, 6,02 ммоль) в ТГФ (30 мл, 20 об.) при температуре 0-5°C добавляли DMAP (0,088 г, 0,72 ммоль), затем DCC (1,39 г, 6,75 ммоль) и перемешивали в течение 20 мин. К указанной выше реакционной смеси при температуре 0-5°C добавляли (2S)-1-{{5-(4-хлорбензамидо)-2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазолидин-4-ил}метокси}-3-метил-1-оксобутан-2-аминия трифторацетат (соединение О3; 1,5 г, 2,41 ммоль) и перемешивали в течение 16 часов при температуре окружающей среды (25-30°C). Реакционную смесь фильтровали, фильтрат концентрировали и очищали колоночной хроматографией с обращенной фазой с получением соединения О4 в виде твердого вещества белого цвета (0,65 г, выход 37%).

Стадия 4: Получение [5-(4-хлорбензамидо)-2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазолидин-4-ил]метил (2S)-2-[(2S)-2-азанийил-3-метилбутанамидо]-3-метилбутаноат трифторацетата (соединение О5):

К перемешиваемому раствору [5-(4-хлорбензамидо)-2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазолидин-4-ил]метил (2S)-2-(2-{{(трет-бутокси)карбонил}амино}-3-метилбутанамидо)-3-метилбутаноата (соединение О4; 0,66 г, 0,93 ммоль) в дихлорметане (25 мл) при температуре 0-5°C добавляли трифторуксусную кислоту (1,98 мл, 3,0 об.) и реакционную смесь перемешивали в течение 4 часов при температуре окружающей среды (25-30°C). Реакционную смесь концентрировали для удаления летучих веществ, полученный остаток растирали в эфире и фильтровали в вакууме с получением соединения О5 в виде твердого вещества белого цвета (0,45 г, выход 67%).

Стадия 5: Получение [5-(4-хлорбензамидо)-2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазолидин-4-ил]метил (2S)-2-[(2S)-2-азаниумил-3-метилбутанамидо]-3-метилбутаноат хлорида (соединение 19):

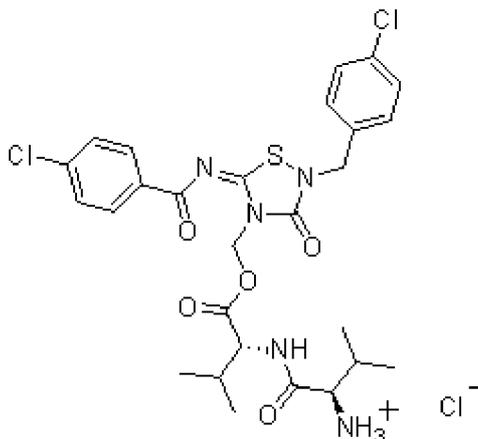
К перемешиваемому раствору [5-(4-хлорбензамидо)-2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазолидин-4-ил]метил (2S)-2-[(2S)-2-азанийил-3-метилбутанамидо]-3-метилбутаноат трифторацетата (соединение O5; 0,45 г, 0,62 ммоль) в ТГФ (2,25 мл, 5,0 об.) при температуре 0-5°C добавляли HCl в диэтиловом эфире (9,0 мл, 20 об.) и реакционную смесь перемешивали в течение 20 минут при той же температуре. Реакционную массу концентрировали для удаления летучих веществ и полученный остаток растирали в диэтиловом эфире с получением соединения 19 в виде твердого вещества белого цвета (240 мг, 60%-ный выход).

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ (м. д.): 0,8-0,9 (м, 12H, $-\text{CH}_3$), 2,07 (м, 2H), 3,7 (дд, 1H), 4,26 (м, 1H), 4,84 (с, 2H), 5,97 (дд, 1H), 6,11 (кв, 1H), 7,43 (дд, 4H), 7,63 (д, 2H), 8,15 (м, 2K), 8,19 (м, 3H, NH_3^+), 8,6 (м, 1H, NH)

ЖХМС: 608,53 [M+H].

ВЭЖХ: чистота 79,5% за 11,125 минуты+чистота 17,3% за 11,97 минуты (ротамеры)

Пример 18: Получение [5-(4-хлорбензамидо)-2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазолидин-4-ил]метил (2R)-2-[(2R)-2-азаниумил-3-метилбутанамидо]-3-метилбутаноат хлорида (соединение 20)



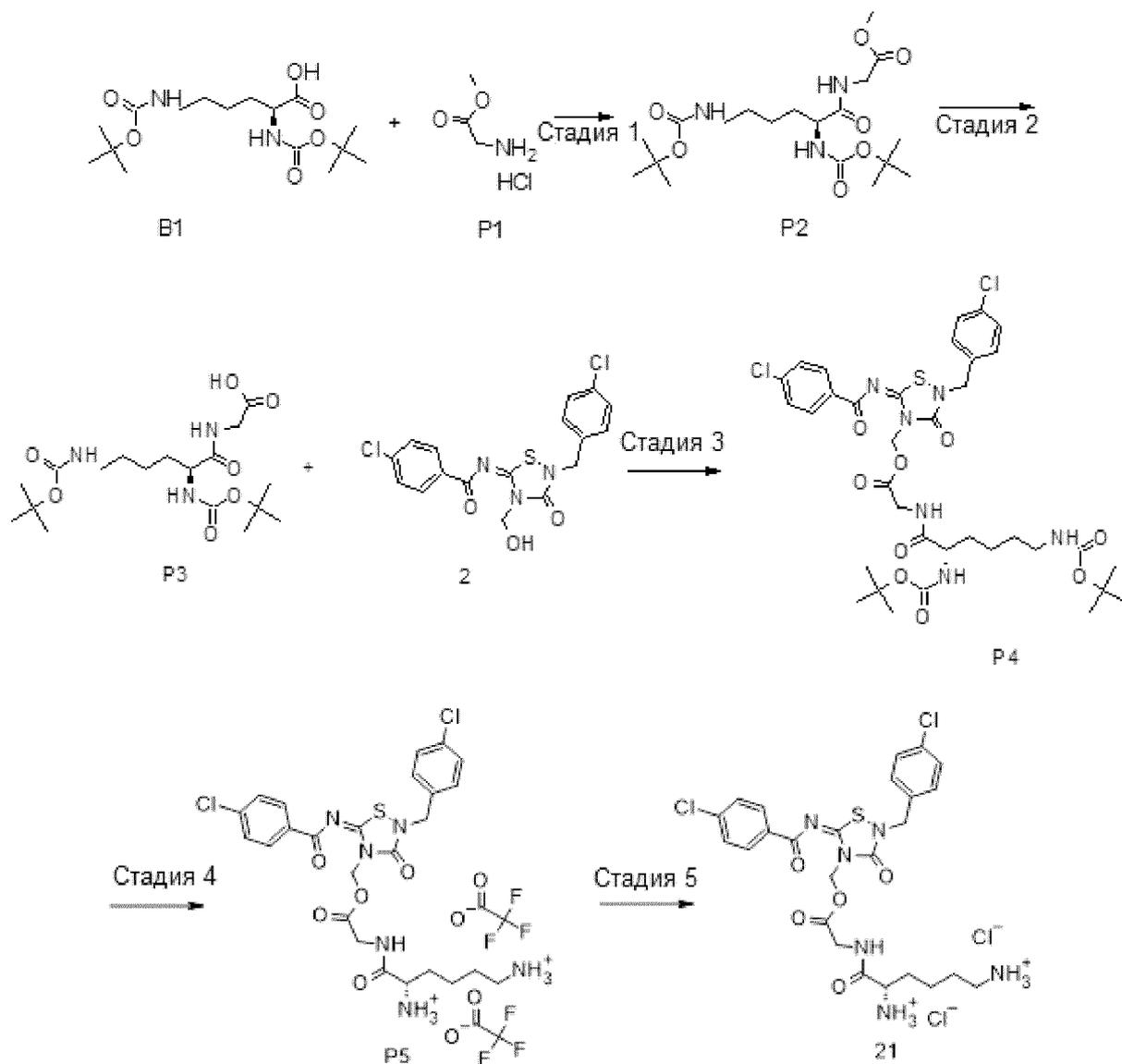
Использованные способы были аналогичны способам, описанным для получения соединения 19 в примере 17, исходя из (2R)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-3-метилбутановой кислоты с получением соединения 20 в виде твердого вещества белого цвета (300 мг, 88%-ный выход).

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ (м. д.): 0,8-0,9 (шир. м, 12H, $-\text{CH}_3$), 2,07 (м, 2H), 3,69 (дд, 1H), 4,26 (м, 1H), 4,84 (с, 2H), 5,97 (дд, 1H), 6,11 (кв, 1H), 7,43 (дд, 4H), 7,63 (д, 2H), 8,15 (м, 2H), 8,19 (м, 3H, NH_3^+), 8,6 (м, 1H, NH)

ЖХМС: 608,53 [M+H].

ВЭЖХ: 75,93%-ная чистота за 13,43 минут+22,45%-ная чистота за 14,5 минут (ротамеры)

Пример 19: Получение [5-(4-хлорбензамидо)-2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазолидин-4-ил]метил 2-[(2S)-2,6-диазаниумилгексанамидо]ацетат дихлорида (соединение 21)



Стадия 1: Получение метил 2-[(2S)-2,6-бис(tert-бутоксикарбонил)амино]гексанамидо]ацетата (соединение P2):

В перемешиваемый раствор (2S)-2,6-бис(tert-бутоксикарбонил)амино]гексановой кислоты (соединение B1; 2,6 г, 7,51 ммоль) в DCM (52 мл, 20 об.) при температуре 0-5°C добавляли DCC (3,86 г, 18,78 ммоль), DMAP (275 мг, 2,25 ммоль) и триэтиламин (2,07 мл, 15,02 ммоль) и перемешивали в течение 20 мин. В вышеуказанную реакционную смесь при температуре 0-5°C добавляли метил 2-аминоацетат гидрохлорид P1 (939 мг, 7,51 ммоль) и затем перемешивали в течение 16 ч при температуре окружающей среды (25-30°C). Реакционную массу фильтровали для удаления побочного продукта (мочевина) и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением соединения P2 в виде бесцветной жидкости (1,81 г, 58%-ный выход).

Стадия 2: Получение 2-[(2S)-2,6-бис(трет-бутокси)карбонил]амино}гексанамидо]уксусной кислоты (соединение P3):

В перемешиваемый раствор метил 2-[(2S)-2,6-бис(трет-бутокси)карбонил]амино}гексанамидо]ацетата (соединение P2; 3,0 г, 7,19 ммоль) в метаноле (30 мл, 10 об.) при температуре 0-5°C добавляли 2М раствор NaOH (12 мл, 4 об.). Образовавшуюся реакцию смесь оставляли перемешиваться при температуре окружающей среды (25-30°C) в течение 16 ч. Реакционную массу концентрировали для удаления метанола, разбавляли водой (50 мл) и промывали МТВЕ (50 мл×2). Водный слой осторожно подкисляли 1,5н раствором HCl до pH 4-5 и экстрагировали этилацетатом (100 мл×2). Органические слои объединяли, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток промывали гексаном с получением соединения P3 в виде бесцветной жидкости (2,75 г, 95%-ный выход).

Стадия 3: Получение [5-(4-хлорбензамидо)-2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазолидин-4-ил]метил 2-[(2S)-2,6-бис(трет-бутокси)карбонил]амино}гексанамидо]ацетата (соединение P4):

В перемешиваемый раствор (2-[(2S)-2,6-бис(трет-бутокси)карбонил]амино}гексанамидо]уксусной кислоты (соединение P3; 1,75 г, 4,34 ммоль) в ТГФ (35 мл, 20 об.) при температуре 0-5°C добавляли DMAP (0,26 г, 2,17 ммоль) затем EDC·HCl (1,24 г, 6,51 ммоль) и перемешивали в течение 20 мин. В вышеуказанную реакцию смесь при температуре 0-5° С добавляли соединение 2 (0,89 г, 2,17 ммоль) и перемешивали в течение 16 ч при температуре окружающей среды (25-30°C). Реакционную массу разбавляли дихлорметаном (200 мл), промывали водой (2×100 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток после выпаривания растворителей очищали колоночной хроматографией с обращенной фазой с получением соединения P4 в виде твердого вещества белого цвета (0,3 г, 12%-ный выход).

Стадия 4: Получение [5-(4-хлорбензамидо)-2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазолидин-4-ил]метил 2-[(2S)-2,6-дiazаниумилгексанамидо]ацетат дитрифторацетата (соединение P5):

В перемешиваемый раствор [5-(4-хлорбензамидо)-2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазолидин-4-ил]метил 2-[(2S)-2,6-бис(трет-бутокси)карбонил]амино}гексанамидо]ацетата (соединение P4; 0,3 г, 0,37 ммоль) в дихлорметане (4,5 мл, 15 об.) при температуре 0-5°C добавляли трифторуксусную кислоту (1,2 мл, 4 об.) и перемешивали в течение 4 ч при температуре окружающей среды (25-30°C). Реакционную смесь концентрировали для удаления легколетучих продуктов и полученный остаток промывали эфиром, фильтровали и сушили в вакууме с получением соединения P5 в виде твердого вещества белого цвета (0,25 г, 96%-ный выход).

Стадия 5: Получение [5-(4-хлорбензамидо)-2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазолидин-4-ил]метил 2-[(2S)-2,6-дiazаниумилгексанамидо]ацетат ди-хлорида (соединение 21):

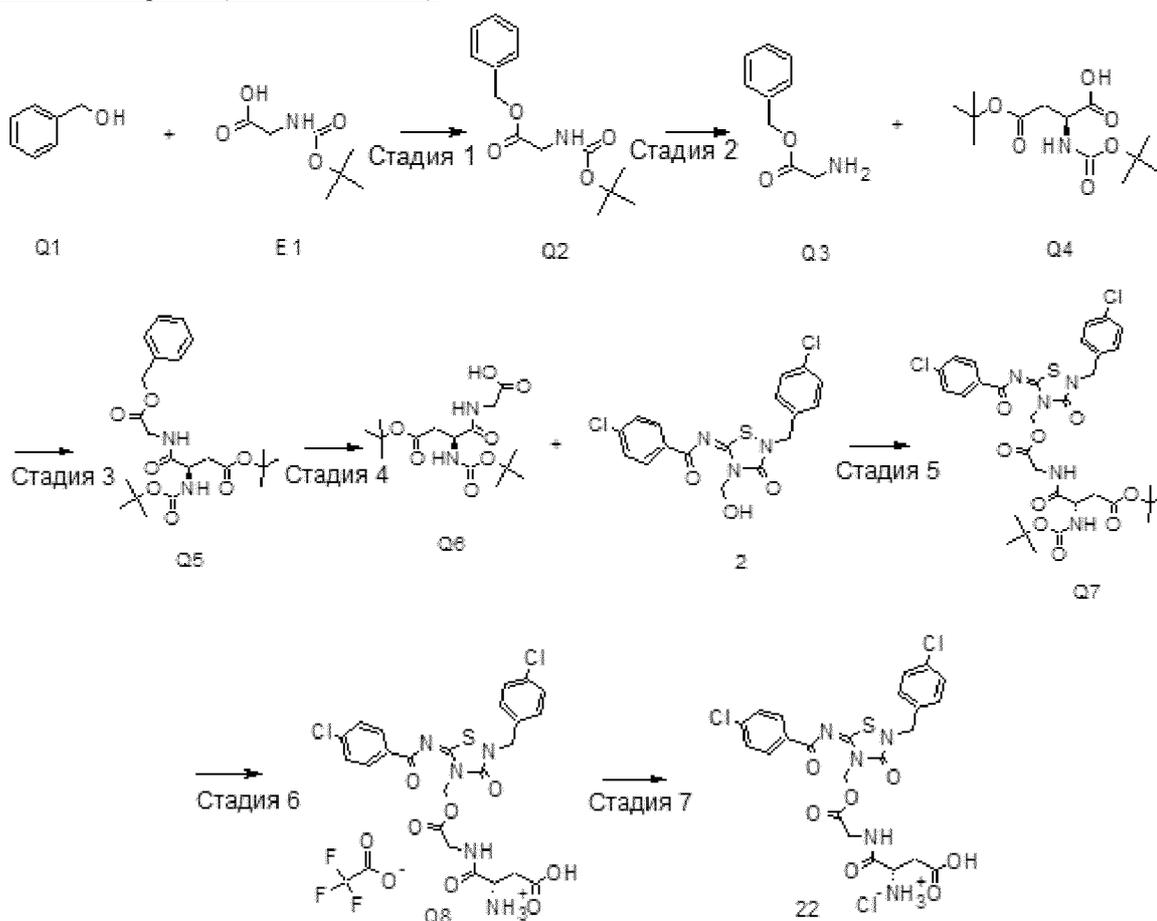
В перемешиваемый раствор [5-(4-хлорбензамидо)-2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазолидин-4-ил]метил 2-[(2S)-2,6-дiazаниумилгексанамидо]ацетат дитрифторацетата (соединение P5; 0,11 г, 0,15 ммоль) в ТГФ (0,5 мл, 5,0 vol) при температуре 0-5°C добавляли HCl в диэтиловом эфире (2,2 мл, 20 об.) и реакцию смесь перемешивали в течение 20 мин при той же температуре. Реакционную массу концентрировали для удаления легколетучих продуктов и полученный остаток растирали в диэтиловом эфире с получением соединения 21 в виде твердого вещества белого цвета (90 мг, 90%-ный выход).

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ (м. д.): 1,44 (шир., 2H), 1,60 (шир., 2H), 1,75 (шир., 2H), 2,78 (шир., 2H), 3,87 (шир., 1H), 4,04 (м, 2h), 4,86 (с, 2H), 6,05 (с, 2H), 7,45 (м, 4H), 7,65 (д, 2H), 8,00 (шир., 3H, NH₃⁺), 8,18 (д, 2H), 8,35 (шир., 3H, NH₃⁺), 9,14 (шир., 1H, NH)

ЖХМС: 595,49 [M+H].

ВЭЖХ: 94,09%-ная чистота за 8,68 минут.

Пример 20: Получение (1S)-2-карбокси-1-[(2-{[5-(4-хлорбензамидо)-2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазолидин-4-ил]метокси}-2-оксоэтил)карбамоил]этан-1-аминий хлорида (соединение 22)



Стадия 1: Получение бензил 2-[[трет-бутоксикарбонил]амино]ацетата (соединение Q2):

В перемешиваемый раствор 2-[[трет-бутоксикарбонил]амино]уксусной кислоты (соединение E1; 2,0 г, 11,42 ммоль) в DCM (40 мл, 20 об.) при температуре 0-5°C добавляли

DMAP (130 мг, 1,14 ммоль), затем EDC·HCl (2,65 г, 17,12 ммоль) и образовавшуюся смесь перемешивали в течение 5 минут. В вышеуказанную реакционную смесь при температуре 0-5°C добавляли фенилметанол (Q1; 1,35 г, 12,55 ммоль) и оставляли перемешиваться в течение 16 ч при температуре окружающей среды (25-30°C).

Реакционную массу разбавляли дихлорметаном (200 мл), промывали водой (2×100 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток после выпаривания растворителей очищали колоночной флеш хроматографией на силикагеле с получением соединения Q2 в виде твердого вещества белого цвета (2 г, 66%-ный выход).

Стадия 2: Получение бензил 2-аминоацетата (соединение Q3):

В перемешиваемый раствор бензил 2-[[трет-бутоксикарбонил]амино]ацетата (соединение Q2; 2 г, 7,54 ммоль) в дихлорметане (30 мл, 15 об.) при температуре 0-5°C добавляли трифторуксусную кислоту (4 мл, 2 об.). Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 3 ч при температуре окружающей среды (25-30°C). Реакционную массу концентрировали для удаления легколетучих продуктов и полученный остаток растирали в диэтиловом эфире с получением соединения Q3 в виде твердого вещества белого цвета (1,8 г, 85%-ный выход).

Стадия 3: Получение трет-бутил (3S)-3-[[2-(бензилокси)-2-оксоэтил]карбамоил]-3-[[трет-бутоксикарбонил]амино]пропаноата (соединение Q5):

В перемешиваемый раствор (2S)-4-(трет-бутоксикарбонил)амино-4-оксобутановой кислоты (соединение Q4; 4,37 г, 15,1 ммоль) в DCM (20 мл, 20 об.) при температуре 0-5°C добавляли DMAP (140 мг, 1,21 ммоль) затем EDC·HCl (3,23 г, 16,95 ммоль) и перемешивали в течение 5 мин. В вышеуказанную реакционную смесь при температуре 0-5°C добавляли бензил 2-аминоацетат (соединение Q3; 1,0 г, 6,05 ммоль) и DIPEA (2,96 мл, 18,16 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при температуре окружающей среды (25-30°C). Реакционную массу разбавляли дихлорметаном (400 мл), промывали водой (2×200 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток после выпаривания растворителей очищали колоночной флеш хроматографией на силикагеле с получением соединения Q5 в виде воскообразного вещества бледно-желтого цвета (1 г, 64%-ный выход).

Стадия 4: Получение 2-[(2S)-4-(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-оксобутанамидо]уксусной кислоты (соединение Q6):

К раствору трет-бутил (3S)-3-[[2-(бензилокси)-2-оксоэтил]карбамоил]-3-[[трет-бутоксикарбонил]амино]пропаноата (соединение Q5; 1,0 г, 2,29 ммоль) в этилацетате (30 мл, 30 об.), добавляли Pd/C (0,1 г, 10% мас/мас) и полученную массу гидрировали в аппарате Парра (5 кг давление H₂) в течение 3 ч. Реакционную массу фильтровали через слой из целита и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток растирали в диэтиловом эфире с получением соединения Q6 в виде твердого вещества белого цвета (0,67 г, 84%-ный выход).

Стадия 5: Получение трет-бутил (3S)-3-[[трет-бутоксикарбонил]амино]-3-[(2-{[5-(4-хлорбензамидо)-2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазолидин-4-ил]метокси}-2-оксоэтил)карбамоил]пропаноата (соединение Q7):

К раствору 2-[(2S)-4-(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-оксобутанамидо]уксусной кислоты (соединение Q6; 0,64 г, 1,87 ммоль) в ТГФ (7 мл, 20 об.) при температуре 0-5°C добавляли DMAP (0,052 г, 0,42 ммоль), затем DCC (0,43 г, 2,13 ммоль) и перемешивали в течение 20 мин. В вышеуказанную реакционную смесь при температуре 0-5°C добавляли соединение 2 (0,35 г, 0,85 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при температуре окружающей среды (25-30°C). Реакционную смесь фильтровали; фильтрат концентрировали и очищали колоночной хроматографией с обращенной фазой с получением соединения Q7 в виде твердого вещества белого цвета (0,5 г, 79%-ный выход).

Стадия 6: Получение (1S)-2-карбоксихлорид-1-[(2-{[5-(4-хлорбензамидо)-2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазолидин-4-ил]метокси}-2-оксоэтил)карбамоил]этан-1-аминий трифторацетата (соединение Q8):

В перемешиваемый раствор трет-бутил (3S)-3-[[трет-бутоксикарбонил]амино]-3-[(2-{[5-(4-хлорбензамидо)-2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазолидин-4-ил]метокси}-2-оксоэтил)карбамоил]пропаноата (соединение Q7; 0,5 г, 0,67 ммоль) в дихлорметане (7,5 мл) при температуре 0-5°C добавляли трифторуксусную кислоту (2 мл, 4,0 об.) и перемешивали в течение 4 ч при температуре окружающей среды (25-30°C). Реакционную массу концентрировали для удаления легколетучих продуктов и полученный остаток растирали в диэтиловом эфире с получением соединения Q8 в виде твердого вещества белого цвета (0,25 г, 53%-ный выход).

Стадия 7: Получение (1S)-2-карбоксихлорид-1-[(2-{[5-(4-хлорбензамидо)-2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазолидин-4-ил]метокси}-2-оксоэтил)карбамоил]этан-1-аминий хлорида (соединение 22):

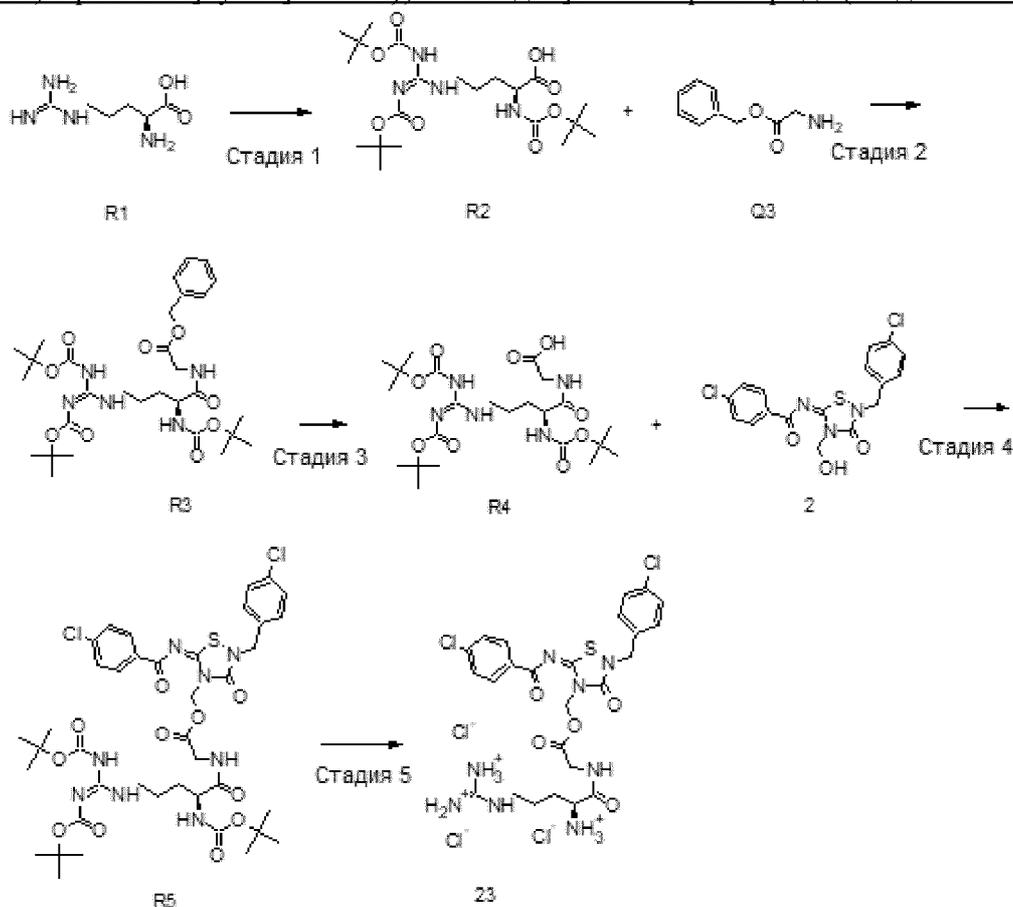
К перемешиваемому раствору (1S)-2-карбоксихлорид-1-[(2-{[5-(4-хлорбензамидо)-2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазолидин-4-ил]метокси}-2-оксоэтил)карбамоил]этан-1-аминий трифторацетата (соединение Q8; 0,25 г, 0,35 ммоль) в ТГФ (1,25 мл, 5,0 об.) при температуре 0-5°C добавляли HCl в диэтиловом эфире (5,0 мл, 20 об.) и реакционную смесь перемешивали в течение 20 мин при той же температуре. Реакционную массу концентрировали для удаления легколетучих продуктов и полученный остаток растирали в диэтиловом эфире с получением соединения 22 в виде твердого вещества белого цвета (200 мг, 90%-ный выход).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ (м. д.): 2,85 (м, 2H), 4,07 (м, 3H), 4,83 (с, 2H), 6,04 (с, 2H), 7,44 (м, 4H), 7,65 (д, 2H), 7,63 (д, 2H), 8,14 (д, 2H), 8,25 (шир., 3H, NH₃⁺), 9,01 (с, 1H), 12-14 (шир., 1H, -COOH).

ЖХМС: 582,3 М+Н].

ВЭЖХ: 95,26%-ная чистота за 11,43 минут.

Пример 21 - Получение [азаниумил({[(4S)-4-азаниумил-4-[(2-{{[5-(4-хлорбензамидо)-2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазолидин-4-ил]метокси}-2-оксоэтил]карбамоил]бутил]-амино})метилен]азаний трихлорида (соединение 23)



Стадия 1: Получение (2S)-2-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}-5-{{(1E)-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}}-{{(трет-бутоксикарбонил)имино}})метил]амино}пентановой кислоты (соединение R2):

К раствору (2S)-2-амино-5-карбаимидампентановой кислоты (соединение R1; 8,8 г, 50,51 ммоль) в трет-бутаноле (158 мл, 18 об.) и воде (158 мл, 18 об.) при температуре 0°C добавляли NaOH (7,07 г, 176,80 ммоль) и Vos_2O (46,42 мл, 202,06 ммоль). Реакционную массу оставляли перемешиваться в течение 48 ч при температуре окружающей среды (25-30°C). Упаривали легколетучие продукты из реакционной массы и осторожно подкисляли насыщенным водным раствором лимонной кислоты до pH 3-4. Продукт экстрагировали этилацетатом и экстракт сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, упаривали в вакууме и очищали колоночной хроматографией с обращенной фазой с получением соединения R2 в виде твердого вещества белого цвета (3,7 г, 15%-ный выход).

Стадия 2: Получение бензил 2-[(2S)-2-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}-5-{{(1E)-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}}-{{(трет-бутоксикарбонил)имино}})метил]амино}пентанамидо]ацетата (соединение R3):

В перемешиваемый раствор (2S)-2-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}-5-{{(1E)-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}}-{{(трет-бутоксикарбонил)имино}})метил]амино}пентановой кислоты (соединение R2; 1,33 г, 2,15

ммоль) в ТГФ (8 мл, 20 об.) при температуре 0-5°C добавляли DMAP (0,052 г, 0,43 ммоль) затем EDC·HCl (0,54 г, 2,86 ммоль) и перемешивали в течение 20 мин. В вышеуказанную реакционную смесь при температуре 0-5°C добавляли бензиламиноацетат (соединение Q3; 0,4 г, 1,43 ммоль) в ТЕА (0,6 мл, 4,30 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при температуре окружающей среды (25-30°C). Реакционную массу разбавляли водой (100 мл), продукт экстрагировали дихлорметаном (200 мл) и экстракт сушили и упаривали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением соединения R3 в виде твердого вещества белого цвета (0,6 г, 67%-ный выход).

Стадия 3: Получение 2-[(2S)-2-{{(трет-бутокси)карбонил}амино}-5-{{(1E)-{{(трет-бутокси)карбонил}амино}}{(трет-бутокси)карбонил}имино}})-метил]амино}пентанамидо]уксусной кислоты (соединение R4):

К раствору бензил 2-[(2S)-2-{{(трет-бутокси)карбонил}амино}-5-{{(1E)-{{(трет-бутокси)карбонил}амино}}{(трет-бутокси)карбонил}имино}})-метил]амино}пентанамидо]-ацетата (соединение R3; 0,6 г, 0,96 ммоль) в этилацетате (6 мл, 10 об.) добавляли Pd/C (0,06 г, 10% мас/мас) и гидрировали в аппарате Парра (5 кг давление H₂) в течение 3 ч. Реакционную массу фильтровали через слой из целита и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток промывали эфиром с получением соединения R4 в виде твердого вещества не совсем белого цвета (0,43 г, 84%-ный выход).

Стадия 4: Получение [5-(4-хлорбензамидо)-2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазолидин-4-ил]метил 2-[(2S)-2-{{(трет-бутокси)карбонил}амино}-5-{{(1E)-{{(трет-бутокси)карбонил}амино}}{(трет-бутокси)карбонил}имино}})-метил]-амино}пентанамидо]ацетата (соединение R5):

В перемешиваемый раствор 2-[(2S)-2-{{(трет-бутокси)карбонил}амино}-5-{{(1E)-{{(трет-бутокси)карбонил}амино}}{(трет-бутокси)карбонил}имино}})-метил]амино}пентанамидо]-уксусной кислоты (соединение R4; 0,41 г, 0,77 ммоль) в ТГФ (3,2 мл, 20 об.) при температуре 0-5°C добавляли DMAP (0,014 г, 0,11 ммоль), затем DCC (0,18 г, 0,89 ммоль) и перемешивали в течение 20 мин. В вышеуказанную реакционную смесь при температуре 0-5°C добавляли соединение 2 (0,16 г, 0,38 ммоль) и затем перемешивали в течение 16 ч при температуре окружающей среды (25-30°C). Реакционную смесь фильтровали, фильтрат концентрировали и очищали колоночной хроматографией с обращенной фазой с получением соединения R5 в виде твердого вещества белого цвета (0,25 г, 69%-ный выход).

Стадия 5: Получение [азаниумил]{{(4S)-4-азаниумил-4-[(2-{{[5-(4-хлорбензамидо)-2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазолидин-4-ил]метокси}-2-оксоэтил)карбамоил}бутил]-амино}})метилен]азаний трихлорида (соединение 23):

В перемешиваемый раствор [5-(4-хлорбензамидо)-2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазолидин-4-ил]метил 2-[(2S)-2-{{(трет-бутокси)карбонил}амино}-5-{{(1E)-{{(трет-бутокси)карбонил}амино}}{(трет-бутокси)карбонил}имино}})-метил]амино}пентанамидо]ацетата (соединение R5; 0,2 г, 0,21 ммоль) в ТГФ (1,0 мл, 5,0

vol) при температуре 0-5°C добавляли HCl в диэтиловом эфире (4,0 мл, 20 об.) и реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при той же температуре. Реакционную массу концентрировали для удаления легколетучих продуктов и полученный остаток растирали в диэтиловом эфире с получением соединения 23 в виде твердого вещества белого цвета (90 мг, 60%-ный выход).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ (м. д.): 1,45 (шир., 3H), 1,78 (шир., 4H), 3,14 (м, 2H), 3,88 (м, 1H), 4,05 (м, 2H), 4,84 (с, 2H), 6,04 (с, 2H), 7,45 (кв, 5H), 7,65 (дд, 2H), 7,83 (т, 1H), 8,18 (д, 2H), 8,35 (шир., 4H), 9,20 (т, 1H)

ЖХМС: 623,3 [M+H].

ВЭЖХ: 92,07%-ная чистота за 8,52 минут.

Пример 22 - Стабильность соединений

5 мкМ растворы соединения 1 и соединения 4 (то есть соли лимонной кислоты соединения 3) в буфере HCl (pH: 1,20) готовили с использованием 5 мМ исходных растворов ДМСО. Растворы инкубировали при температуре 37°C в течение 120 минут, встряхивая при 400 об/мин с помощью термомиксера.

Через интервалы 0, 15, 30, 60 и 120 минут отбирали аликвоты достаточного объема растворов соединений, разбавляли и анализировали для определения стабильности соединений 1 и 3 в кислых растворах.

Полученные результаты

Результаты экспериментов по стабильности сведены в таблицу 3 ниже.

Результаты показывают, что в кислых растворах (то есть pH=1,2) соединение 3 обладает большей стабильностью, чем соединение 1.

Исследуемое соединение	% оставшегося по сравнению с 0,0 мин				
	0,0 мин	15 мин	30 мин	60 мин	120 мин
Соединение 1	100,00	71,32	63,05	58,77	43,04
Соединение 3	100,00	96,92	83,74	86,54	88,31

Таблица 3. Сравнительные данные по стабильности в буфере HCl (pH: 1,20)

Пример 23 - Активация АМПК

Культивирование и комплексная обработка клеток инсулиномы INS-1E

Клетки INS-1E культивировали, как описано Steneberg *et al.*, JCI Insight. 2018;3(12):e99114. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.99114>, используя при посеве для обработки 5%-ную фетальную бычью сыворотку вместо 10%-ной.

Соединение 3 растворяли при концентрации 10 мМ в ДМСО и замораживали при температуре -20°C.

Клетки INS-1E обрабатывали в бессывороточной среде возрастающими дозами соединения 3 в течение 4 часов в соответствии со способами, описанными Steneberg *et al.*, JCI Insight. 2018;3(12):e99114. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.99114>.

Вестерн-блот-анализ

Вестерн-блот-анализ клеток INS-1E проводили, как описано Steneberg *et. al.*, JCI Insight. 2018;3(12):e99114. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.99114>. Клеточные лизаты пропускали через иглу диаметром 30 примерно 8 раз и центрифугировали в течение 10 мин при температуре +4°C и при 14000 об/мин. Количественные значения АМПК α и фосфорилированного T172 АМПК α нормализовали по отношению к количественным значениям β -актина.

Полученные результаты

Результаты вестерн-блот-анализа сведены в таблицу 4 ниже и графически показаны на фигуре 1.

Результаты показывают, что соединение 3 увеличивает фосфорилированную T172 АМПК дозозависимым образом в культивируемых клетках INS-1E. Таким образом, соединение 3 является агонистом АМПК.

Соединение	Время	Контроль	1,25 мкМ	2,5 мкМ	5 мкМ
3	4 ч	1,00	1,24	2,24	5,99

Таблица 4. Соотношение между p-T172 АМПК и нефосфорилированной АМПК

Пример 24 - Исследование фармакокинетики при пероральном приеме однократной дозы соединений 1 и 3 на крысах линии Sprague Dawley

Состав соединения 1

10,0 мл 2%-ного раствора метилцеллюлозы в фосфатном буфере (рН 7,5) добавляли в коническую колбу емкостью 100 мл вместе с 1 г стеклянных шариков диаметром 2 мм. Раствор энергично перемешивали на магнитной мешалке. К раствору медленно добавляли 100 мг соединения 1 и раствор энергично перемешивали в течение приблизительно 1 ч. Измеренное значение рН состава составило 7,49. Каждый состав был свежее получен перед введением животным. Конечная концентрация соединения 1 в составе составляла 10 мг/мл. Состав вводили из расчета 5 мл/кг массы тела.

Состав соединения 3

6 мл 2%-ного раствора метилцеллюлозы в фосфатном буфере (рН 7,5) добавляли в коническую колбу емкостью 25 мл вместе с 1 г стеклянных шариков диаметром 2 мм. Раствор энергично перемешивали на магнитной мешалке. К раствору медленно добавляли 78 мг соединения 3 и раствор энергично перемешивали в течение около 1 часа. Измеренное значение рН состава составляло 7,41. Каждый состав был свежее получен перед введением животным. Конечная концентрация соединения 3 в составе составляла 13 мг/мл, что эквивалентно 10 мг/мл соединения 1. Состав вводили из расчета 5 мл/кг массы тела.

Выбор дозы и обоснование выбора

Для сравнения эквимоллярных доз были выбраны дозы 50 мг/кг и 65 мг/кг b.w. соединения 1 и соединения 3, соответственно.

Введение дозы

Взрослых здоровых самцов крыс Sprague Dawley в возрасте от 8 до 10 недель использовали для экспериментов после минимум трех дней акклиматизации. Животным в

состоянии сытости вводили состав соединения 1 или соединения 3 перорально через зонд в дозе 50 мг/кг или 65 мг/кг массы тела, соответственно.

Отбор проб крови

Под легкой изофлурановой анестезией образцы крови собирали методом ретроорбитальной пункции с использованием капиллярных трубок в предварительно маркированные пробирки, содержащие антикоагулянт (K_2EDTA : 2 мг/мл крови) в течение следующих 72 часов после введения дозы, как подробно описано в таблице 6. Для забора крови в несколько моментов времени поочередно использовались правый и левый глаз. Собранные образцы крови центрифугировали при 6000 об/мин, 4°C в течение 10 минут, а образцы плазмы отделяли и хранили при температуре -80°C до анализа.

Полученные результаты

Результаты фармакокинетического исследования перорального приема однократной дозы на крысах сведены в таблицы 5 и 6, ниже, и графически показаны на фигуре 2. В таблице 5 значения C_{max} , T_{max} , AUC_{last} , AUC_{inf} , AUC_{extrap} , $T_{1/2}$ и MRT_{last} указаны для 4-хлор-N-[2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазол-5-ил]бензамида (соединение 1), который был обнаружен после введения обоих соединений 1 и 3.

Результаты показывают, что происходит неожиданное десятикратное увеличение системного воздействия 4-хлор-N-[2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазол-5-ил]бензамида при введении соединения 3 по сравнению с соединением 1 (C_{max} составляла 19,60 мкг соединения 1 на мл после введения соединения 1 по сравнению с 207,00 мкг соединения 1 на мл при введении Соединения 3). Таким образом, системное воздействие 4-хлор-N-[2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазол-5-ил]бензамида увеличивается при введении этого соединения в форме соединения по изобретению.

Соединение №	1	3
Доза (мг/кг b.w.)	50	65 (эквивалент 50 соединения 1)
C_{max} (мкг/мл)	19,60±5,54	207,00±7,00
T_{max} (ч)	7,33±1,16	4,67±2,31
AUC_{last} (ч*мкг/мл)	449,40±157,75	4161,45±599,30
AUC_{inf} (ч*мкг/мл)	458,31±154,77	4173,93±593,40
AUC_{extrap} (%)	2,33±1,74	0,32±0,22
$T_{1/2}$ (ч)	8,42±1,47	7,30±1,01
MRT_{last} (ч)	14,78±0,68	12,99±2,12

Таблица 5. Средние фармакокинетические параметры 4-хлор-N-[2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазол-5-ил]бензамида в плазме после введения соединений 1 и 3

	Концентрация в плазме соединений 1 и 3 (мкг/мл)		
	Время (ч)	Соединение 1	Соединение 3

		Средняя	SD	Средняя	SD
	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	0,25	0,62	0,62	25,67	2,73
	0,50	1,98	0,59	52,80	15,35
	1,00	4,24	1,84	106,77	19,99
	2,00	7,99	4,49	178,33	21,50
	4,00	14,01	5,73	180,33	17,47
	6,00	17,00	5,30	206,67	7,51
	8,00	19,33	5,33	182,00	18,25
	24,00	9,44	4,43	60,27	17,13
	48,00	0,72	0,17	7,19	4,91
	72,00	0,00	0,00	0,62	0,34
Нижний предел количественного определения соединения 1				0,5 мкг/мл	

Таблица 6. Концентрация в плазме соединения 1 после введения соединений 1 и 3
Пример 25 Исследование фармакокинетики при пероральном приеме однократной дозы соединений 5, 6, 7, 9, 10, 13, 14, 16 на крысах линии Sprague Dawley

Состав соединений

Составы готовили в соответствии со способом, описанным в примере 19.

Выбор дозы и обоснование выбора

Для сравнения эквимольных доз были выбраны дозы, эквивалентные 50 мг/кг соединения 1.

Введение дозы и забор крови

Введение и забор крови проводили, как описано в примере 19.

Полученные результаты

Результаты исследования фармакокинетики при пероральном приеме однократной дозы на крысах сведены в таблице 7 и ниже и графически показаны на фигуре 3. В таблице 7 значения C_{max} , T_{max} , AUC_{last} , AUC_{inf} , AUC_{extrap} и $T_{1/2}$ относятся к 4-хлор-N-[2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазол-5-ил]бензамиду (соединение 1), который был обнаружен после введения соединений.

Результаты показывают, что введение соединений 5, 6, 7, 9, 10, 13, 14, 16 и 17 обеспечивает средние максимальные концентрации в плазме (C_{max}) 4-хлор-N-[2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазол-5-ил]бензамида в пределах от 71 до 137 мкг/мл.

Соединение №	5	6	7	9	10	13	14	16	17
Доза (мг/кг b.w.)	50	50	50	50	50	50	50	50	50
C_{max} (мкг/мл)	111,67± 10,02	137,00± 6,25	137,33± 13,43	127,67± 5,13	114,03± 13,69	71,57± 18,40	139,00± 14,11	121,67± 21,08	117,00± 12,12
T_{max} (h)	6,67± 2,31	5,33± 2,31	8,00± 0,00	6,67± 2,31	5,33± 2,31	8,00± 0,00	5,33± 2,31	4,00± 0,00	5,33± 2,31
AUC_{last} (ч*мкг/мл)	1624,43± 52,13	2216,42± 110,17	2120,27± 253,90	1941,77± 150,32	1745,15± 163,94	1101,82± 294,49	2206,93± 102,94	1749,97± 144,73	1790,23± 208,72
AUC_{inf} (ч*мкг/мл)	2252,24± 171,33	3197,99± 811,71	2759,61± 405,12	2393,94± 443,06	2120,39± 81,20	1713,69± 720,24	2726,32± 126,46	2030,60± 112,66	2377,90± 333,35
AUC_{extrap} (%)	27,54± 7,04	28,52± 12,87	22,93± 3,32	17,80± 9,21	17,81± 4,65	33,17± 9,59	19,03± 2,23	13,90± 2,33	24,55± 1,82
$T_{1/2}$ (ч)	13,77± 3,63	13,97± 6,02	11,39± 1,00	9,79± 3,32	9,63± 1,23	14,39± 2,65	9,86± 0,66	8,21± 0,78	11,58± 1,10

Таблица 7. Средние фармакокинетические параметры 4-хлор-N-[2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазол-5-ил]бензамида в плазме после введения соединений 5, 6, 7, 9, 10, 13, 14, 16 и 17

Время (ч)	Соединение 5	Соединение 6	Соединение 7	Соединение 9	Соединение 10	Соединение 13	Соединение 14	Соединение 16	Соединение 17
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
1,00	35,93	76,53	22,73	33,47	76,70	3,74	57,90	34,07	19,53
4,00	81,27	123,43	112,27	114,60	106,37	43,73	138,00	121,67	106,20

8,00	101,80	127,00	137,33	123,67	100,53	71,57	131,67	106,67	110,00
24,00	31,27	45,17	38,57	29,63	26,77	28,20	36,43	23,67	34,93
Нижний предел количественного определения соединения 1				0,5 мкг/мл					

Таблица 8. Концентрация в плазме (мкг/мл) соединения 1 после введения соединений 5, 6, 7, 9, 10, 13, 14, 16 и 17

Пример 26 - Стабильность соединения 17

Стабильность соединения 17 оценивали в буферах с рН 1,20, 7,40 и 9,20. Исследование рН 1,20 проводили с использованием буфера HCl. Для среды с рН 7,40 использовали фосфатный буфер, а для среды с рН 9,20 использовали щелочно-боратный буфер.

Буфер HCl - Хлорид калия (1,491 г) растворяли в 100 мл сверхчистой воды типа 1, получая 0,2М раствор KCl. В химический стакан набирали около 50 мл 0,2М KCl и доводили рН до 1,20 с помощью 0,2М раствора HCl. Конечный объем доводили до 200 мл с использованием сверхчистой воды типа 1 и хранили при комнатной температуре (22±3°C).

Фосфатный буфер - Одноосновный фосфат калия (2,722 г) растворяли в 100 мл сверхчистой воды типа 1, получая 0,2М раствор. В химический стакан набирали около 50 мл 0,2М раствора и доводили рН до 7,40 с помощью 0,2М раствора NaOH. Конечный объем доводили до 200 мл с использованием сверхчистой воды типа 1 и хранили при комнатной температуре (22±3°C).

Щелочной боратный буфер - Борную кислоту (1,237 г) и хлорид калия (1,491 г) растворяли в 100 мл сверхчистой воды типа 1, получая 0,2М раствор. В химический стакан набирали около 50 мл 0,2 М раствора и доводили рН до 9,20 с помощью 0,2М раствора NaOH. Конечный объем доводили до 200 мл с использованием сверхчистой воды типа 1 и хранили при комнатной температуре (22±3°C).

5 мкМ растворы соединения 17 в каждом буфере готовили с использованием исходных 5мМ растворов ДМСО. Растворы инкубировали при температуре 22±3°C в течение 120 минут, встряхивая при 400 об/мин с помощью термомиксера.

Через интервалы 0, 15, 30, 60 и 120 минут отбирали аликвоты достаточного объема растворов соединений, разбавляли и анализировали для определения стабильности Соединения 17 в каждом растворе, а также количества присутствующего соединения 1. Количество присутствующего соединения 1 сравнивали с ожидаемым количеством, предполагая полное превращение соединения 17 в соединение 1.

Полученные результаты

Результаты экспериментов по стабильности сведены в таблицу 9 ниже.

<i>Время (мин)</i>	<i>Процент оставшегося соединения 17 по сравнению с 0 минутами</i>			<i>Процент образования соединения 1 по сравнению со стандартом</i>		
	<i>pH 1,20</i>	<i>pH 7,40</i>	<i>pH 9,20</i>	<i>pH 1,20</i>	<i>pH 7,40</i>	<i>pH 9,20</i>
<i>0,0</i>	100,00	100,00	100,00	4,54	87,80	85,62
<i>15,0</i>	76,19	0,13	0,00	3,03	69,71	92,53
<i>30,0</i>	82,37	0,39	0,00	3,42	74,14	88,95
<i>60,0</i>	73,33	0,47	0,00	3,17	64,06	90,12
<i>120,0</i>	79,04	2,33	0,00	4,40	68,90	103,36

Таблица 9. Данные о стабильности соединения 17 в различных буферах

Результаты показывают, что соединение 17 обладает наибольшей стабильностью в средах с низким рН (рН=1,2), но быстро разлагается при рН 7,40 и выше.

Пример 27 - Дополнительные результаты стабильности

Стабильность соединений 3, 6, 9, 20 и 23 тестировали с использованием тех же методов, которые описаны выше для соединения 17. Количества каждого соединения, оставшиеся в моменты времени 15 и 30 минут, показаны в таблице 10.

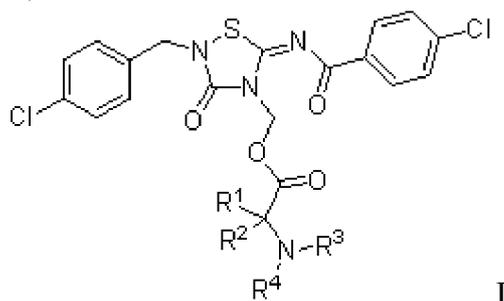
Соединение №	рН буфера	%, оставшийся через 15 мин	%, оставшийся через 30 мин
3	1,2	97	83
	7,4	46	16
6	1,2	83	86
	7,4	33	33
9	1,2	100	100
	7,4	46	13
17	1,2	76	82
	7,4	0	0
20	1,2	88	99
	7,4	74	64
23	1,2	78	77
	7,4	0	0

Таблица 10. Данные о стабильности в различных буферах

Было обнаружено, что соединения 17 и 23 быстро разлагаются при рН 7,40, оставаясь при этом относительно стабильными при рН 1,2. Эти данные позволяют предположить, что, когда боковая цепь аминокислоты(ок) липофильна (например, алкил, см. соединение 20), тогда стабильность довольно высока при рН 7,4. Стабильность была ниже, когда боковая цепь представляла собой боковую цепь, содержащую Н или -NH₂ (на основе глицина или лизина). Когда использовали аспарагиновую кислоту (соединение 17), стабильность была очень низкой при более высоких значениях рН. Такие соединения, вероятно, останутся нетронутыми в желудке, но могут гидролизироваться в кишечнике.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы I,

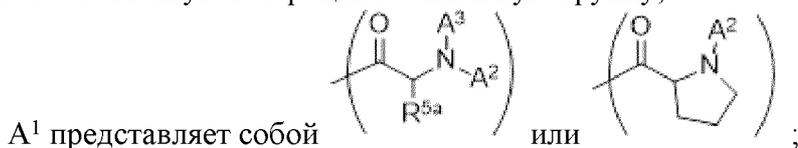


где:

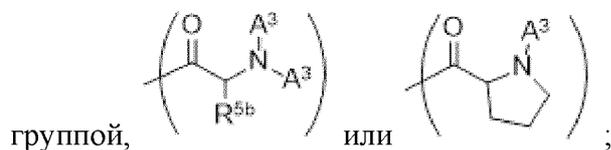
R^1 и R^2 независимо выбраны из группы, включающей водород, боковую цепь протеиногенной аминокислоты и C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, включающей $-OH$, $-NH_2$ и $-C(O)NH_2$;

R^3 и R^4 независимо выбраны из группы, включающей водород, C_{1-4} алкил, необязательно замещенный фенильной группой, и A^1 ; или

R^1 (или R^2) и R^3 (или R^4) вместе с атомами углерода и азота, с которыми они связаны, образуют 4-6-членную гетероциклоалкильную группу;



A^2 представляет собой водород, C_{1-4} алкил, необязательно замещенный фенильной



каждый A^3 независимо представляет собой водород или C_{1-4} алкил, необязательно замещенный фенильной группой; и

R^{5a} и R^{5b} независимо выбраны из группы, включающей водород, боковую цепь протеиногенной аминокислоты и C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, включающей $-OH$, $-NH_2$ и $-C(O)NH_2$, или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

2. Соединение по п.1, где R^2 представляет собой водород и R^1 представляет собой водород или боковую цепь протеиногенной аминокислоты, выбранную из группы, включающей Glu, Arg, His, Lys, Ser, Thr, Asn, Gln, Cys, Sec, Ala, Ile, Leu, Met, Phe, Trp, Tyr, Asp и Val; или

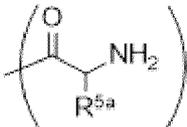
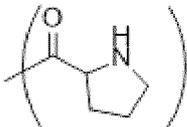
R^2 представляет собой водород, и R^1 и R^3 вместе с атомами углерода и азота, с которыми они связаны, образуют пирролидиновое кольцо.

3. Соединение по п.1 или п.2, где R^2 представляет собой водород и R^1 представляет собой водород или боковую цепь протеиногенной аминокислоты, выбранную из группы, включающей Arg, His, Lys и Trp; или

R^2 представляет собой водород, и R^1 и R^3 вместе с атомами углерода и азота, с которыми они связаны, образуют пирролидиновое кольцо.

4. Соединение по любому из пп.1-3, где R^2 представляет собой водород и R^1 представляет собой боковую цепь аспарагиновой кислоты.

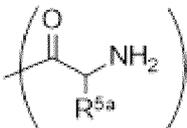
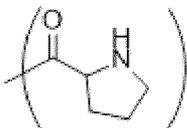
5. Соединение по любому из пп.1-4, где R^3 и R^4 независимо выбраны из группы, включающей водород, C_{1-3} алкил, необязательно замещенный одной или несколькими

фенильными группами,  и  ;

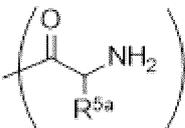
и

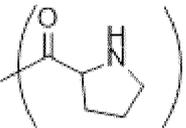
R^{5a} представляет собой водород или боковую цепь протеиногенной аминокислоты.

6. Соединение по любому из пп.1-5, где R^3 и R^4 независимо выбраны из группы, включающей водород, C_{1-3} алкил, необязательно замещенный одной или несколькими

фенильными группами,  и  ; или

R^1 и R^3 вместе с атомами углерода и азота, с которыми они связаны, образуют пирролидиновое кольцо и R^4 выбран из группы, включающей водород, C_{1-3} алкил,

необязательно замещенный одной или несколькими фенильными группами, 

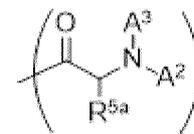
и  ; и

R^{5a} представляет собой боковую цепь протеиногенной аминокислоты, выбранную из группы, включающей Phe, Val, Lys, Asp и Arg.

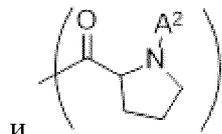
7. Соединение по любому из пп.1-6, где R^3 и R^4 независимо выбраны из группы, включающей водород и C_{1-3} алкил, необязательно замещенный одной или несколькими фенильными группами.

8. Соединение по любому из пп.1-7, где R^3 и R^4 независимо выбраны из группы, включающей водород и метил.

9. Соединение по п.1, где R^2 представляет собой водород, R^1 представляет собой водород или боковую цепь протеиногенной аминокислоты, выбранную из группы, включающей Glu, Arg, His, Lys, Ser, Thr, Asn, Gln, Cys, Sec, Ala, Ile, Leu, Met, Phe, Trp, Tyr, Asp и Val, R^3 и R^4 независимо выбраны из группы, включающей водород, C_{1-3} алкил,

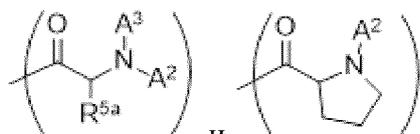


необязательно замещенный одной или несколькими фенильными группами,



и ; или

R^2 представляет собой водород, R^1 и R^3 вместе с атомами углерода и азота, с которыми они связаны, образуют пирролидиновое кольцо, и R^4 выбран из группы, включающей водород, C_{1-3} алкил, необязательно замещенный одной или несколькими



фенильными группами, и ; и

R^{5a} представляет собой водород или боковую цепь протеиногенной аминокислоты, выбранную из группы, включающей Glu, Arg, His, Lys, Ser, Thr, Asn, Gln, Cys, Sec, Ala, Ile, Leu, Met, Phe, Trp, Tyr, Asp и Val.

10. Соединение по любому из пп.1-9, где соединение выбрано из группы, включающей:

5-[(Z)-4-хлорбензоилимино]-2-(4-хлорбензил)-3-оксо-[1,2,4]тиадиазолидин-4-илметилловый эфир диметиламиноуксусной кислоты;

соль лимонной кислоты 5-[(Z)-4-хлорбензоилимино]-2-(4-хлорбензил)-3-оксо-[1,2,4]тиадиазолидин-4-илметилового эфира диметиламиноуксусной кислоты;

2-({[5-(4-хлорбензамидо)-2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазолидин-4-ил]метокси}карбонил)пирролидиний-1 трифторацетат;

6-{{[5-(4-хлорбензамидо)-2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазолидин-4-ил]метокси}-6-оксогексан-1,5-бис(аминий) дитрифторацетат;

(6-азаниумил-1-{{[5-(4-хлорбензамидо)-2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазолидин-4-ил]метокси}-1-оксогексан-2-ил)диметилазаниум дитрифторацетат;

(2-{{[5-(4-хлорбензамидо)-2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазолидин-4-ил]метокси}-2-оксоэтил)(метил)азаний трифторацетат;

2-{{[5-(4-хлорбензамидо)-2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазолидин-4-ил]метокси}-2-оксоэтан-1-аминий трифторацетат;

2-({[5-(4-хлорбензамидо)-2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазолидин-4-ил]метокси}карбонил)-1-метилпирролидиний-1 трифторацетат;

1-{{[5-(4-хлорбензамидо)-2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазолидин-4-ил]метокси}-1-оксопропан-2-аминий трифторацетат;

1-{{[5-(4-хлорбензамидо)-2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазолидин-4-ил]метокси}-3-метил-1-оксопентан-2-аминий трифторацетат;

[5-(4-хлорбензамидо)-2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазолидин-4-ил]метил 2-(диметиламино)-3-фенилпропаноат;

1-{[5-(4-хлорбензамидо)-2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазолидин-4-ил]метокси}-1-оксо-3-фенилпропан-2-аминий трифторацетат;

1-{[5-(4-хлорбензамидо)-2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазолидин-4-ил]метокси}-4-метил-1-оксопентан-2-аминий трифторацетат;

1-{[5-(4-хлорбензамидо)-2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазолидин-4-ил]метокси}-3-гидрокси-1-оксопропан-2-аминий трифторацетат;

3-карбокси-1-{[5-(4-хлорбензамидо)-2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазолидин-4-ил]метокси}-1-оксопропан-2-аминий трифторацетат;

[5-(4-хлорбензамидо)-2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазолидин-4-ил]метил 2-[(2S)-2-азаниумил-3-фенилпропанамидо]ацетат хлорид;

[5-(4-хлорбензамидо)-2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазолидин-4-ил]метил (2S)-2-[(2S)-2-азаниумил-3-метилбутанамидо]-3-метилбутаноат хлорид;

[5-(4-хлорбензамидо)-2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазолидин-4-ил]метил (2R)-2-[(2R)-2-азаниумил-3-метилбутанамидо]-3-метилбутаноат хлорид;

[5-(4-хлорбензамидо)-2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазолидин-4-ил]метил 2-[(2S)-2,6-дiazаниумилгексанамидо]ацетат дихлорид;

(1S)-2-карбокси-1-[(2-{[5-(4-хлорбензамидо)-2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазолидин-4-ил]метокси}-2-оксоэтил)карбамоил]этан-1-аминий хлорид; и

[азаниумил({[(4S)-4-азаниумил-4-[(2-{[5-(4-хлорбензамидо)-2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазолидин-4-ил]метокси}-2-оксоэтил)карбамоил]бутил]амино})метилен]азаниум трихлорид.

11. Фармацевтический состав, содержащий соединение по любому из пп.1-10 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и фармацевтически приемлемый эксципиент.

12. Соединение формулы I по любому из пп.1-10 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват или фармацевтический состав, определенный в п.11, для применения в медицине.

13. Соединение формулы I по любому из пп.1-10 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват или фармацевтический состав, определенный в п.11, для применения при лечении расстройства или состояния, улучшающегося в результате активации АМРК.

14. Применение соединения формулы I, определенного в любом из пп.1-10, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата или фармацевтического состава, определенного в п.11, при изготовлении медикамента для лечения расстройства или состояния, улучшающегося в результате активации АМРК.

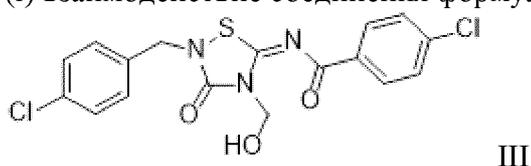
15. Способ лечения расстройства или состояния, улучшение которого достигается за счет активации АМРК, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту соединения

формулы I, определенного в любом из пп.1-10, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата или фармацевтического состава, определенного в любом из пп.11.

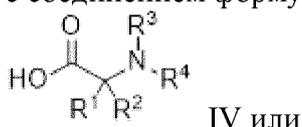
16. Соединение для применения по п.13, применение по п.14 или способ по п.15, где расстройство или состояние, улучшающееся за счет активации АМРК, выбрано из группы, включающей сердечно-сосудистые заболевания (такие как сердечная недостаточность), диабетические заболевания почек, сахарный диабет 2 типа, резистентность к инсулину, неалкогольную жировую болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит, боль, опиоидную зависимость, ожирение, рак, воспаление (включая хронические воспалительные заболевания), аутоиммунные заболевания, остеопороз, кишечные заболевания и гиперинсулинемию, связанную с ожирением или сердечно-сосудистым заболеванием.

17. Способ получения соединения по любому из пп.1-10, включающий:

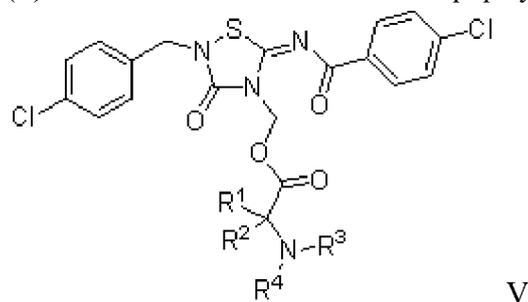
(i) взаимодействие соединения формулы III



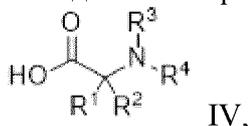
с соединением формулы IV



(ii) взаимодействие соединения формулы V



с соединением формулы IV

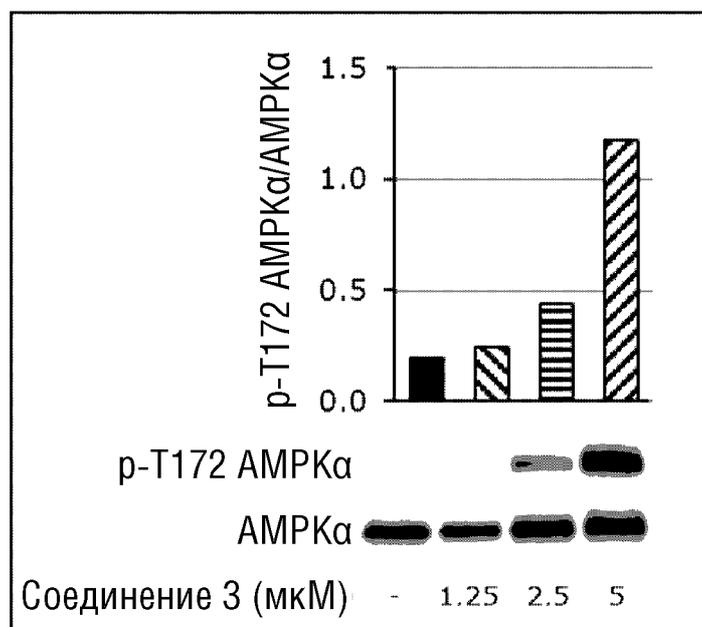


где

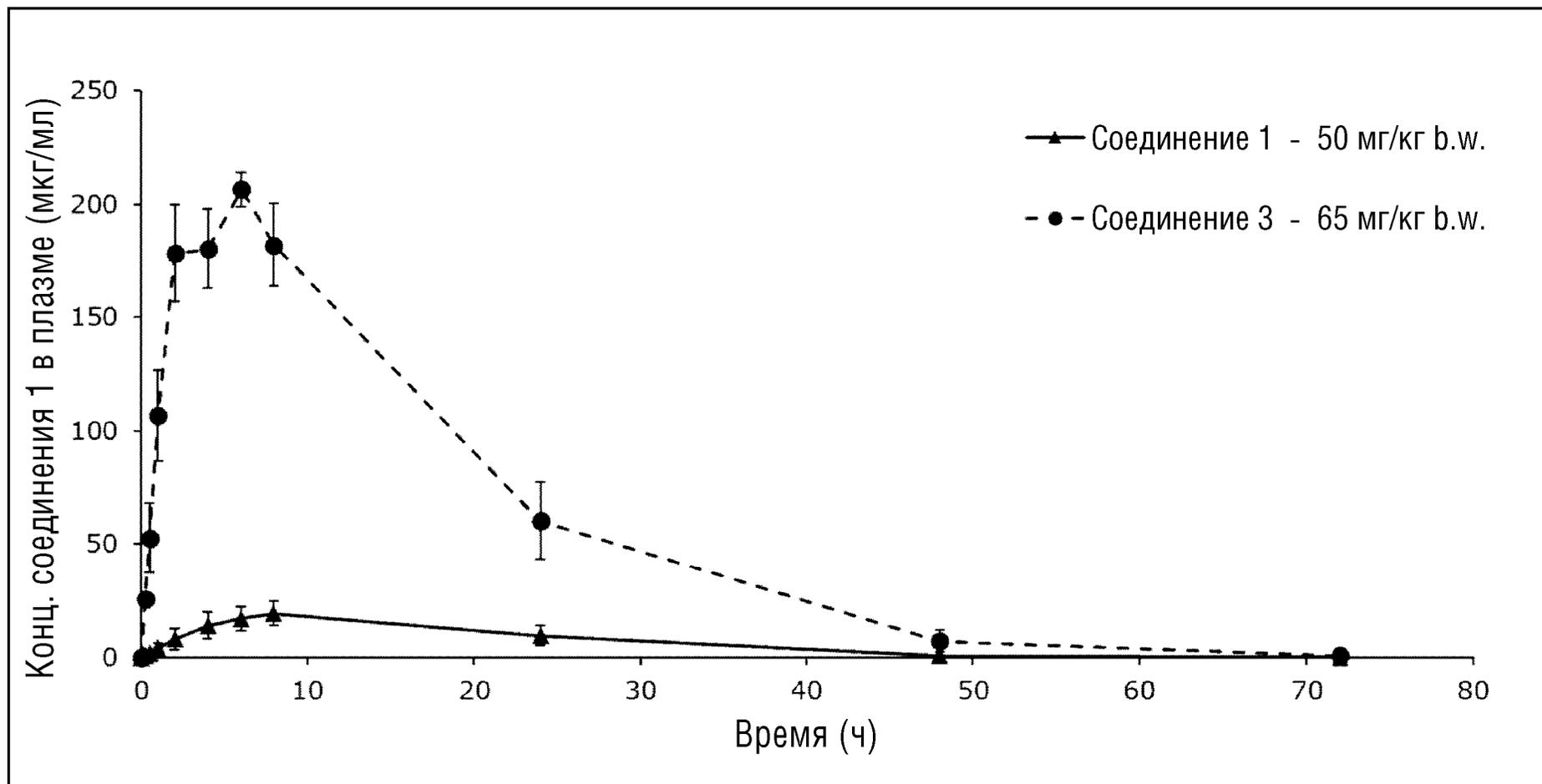
R¹ и R² имеют значения, определенные в любом из пп.1-10, и R³ и R⁴ имеют значения, определенные в любом из пп.1-10, или независимо представляют собой защитную группу.

По доверенности

ФИГ.1



ФИГ.2



ФИГ.3

