



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **131071** (13) **C2**
(51) МПК**C07D 495/14** (2006.01)**A61P 27/02** (2006.01)**A61K 31/495** (2006.01)

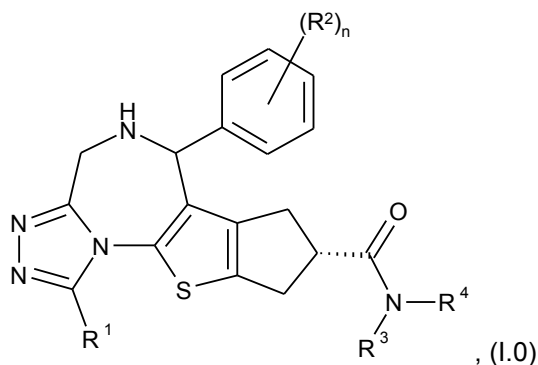
НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНА ОРГАНІЗАЦІЯ
"УКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
ОФІС ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ ТА ІННОВАЦІЙ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2023 02808	(72) Винахідник(и):	Екхардт Маттіас (DE), Вільвахер Маріна Крістіна (DE), Престлс Іюрген (DE), Контес Ференц (DE), Томас Лео (DE), Таутерманн Крістофер Зігфрід (DE), Віденмайер Дітер (DE)
(22) Дата подання заявки:	12.11.2021	(73) Володілець (володільці):	БЬОРІНГЕР ІНГЕЛЬХАЙМ ІНТЕРНАЦІОНАЛЬ ГМБХ, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany (DE)
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності:	30.07.2026	(74) Представник:	Петров Андрій Володимирович, реєстр. №139
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	20207719.4	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	Hetrazepines as antagonists of platelet activating factor / K. H. Weber et al. // Medicinal Research Reviews. 1989. Vol. 9. No. 2. P. 181-218 Database PubChem No. 147780900, 12.08.2020
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	16.11.2020		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	EP		
(41) Публікація відомостей про заявку:	08.11.2023, Бюл.№ 45		
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію:	29.07.2026, Бюл.№ 30		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/EP2021/081459, 12.11.2021		

(54) ЦИКЛОПЕНТАТІОФЕНКАРБОКСАМІДНІ ПОХІДНІ ЯК АНТАГОНІСТИ РЕЦЕПТОРА ФАКТОРА АКТИВАЦІЇ ТРОМБОЦИТІВ**(57) Реферат:**

Циклопентатіофенкарбоксаміди формули (I.0)

**UA 131071 C2**

де R^1 , R^2 , R^3 , R^4 і n є такими, як визначено в описі та формулі винаходу, і їх фармацевтично прийнятні солі можна застосовувати в способах лікування захворювань, на які можна впливати шляхом антагонізування активності, опосередкованої рецептором фактора активації тромбоцитів.

Галузь техніки, до якої відноситься винахід

Даний винахід відноситься до нових циклопентатіофенкарбоксамідних похідних та їх фармацевтично прийнятних солей, які є антагоністами рецептора фактора активації тромбоцитів. Крім того, винахід відноситься до фармацевтичних композицій та комбінацій, які містять зазначені сполуки, та до їх застосування у способах лікування захворювань, на які можна впливати шляхом антагонізування рецептора фактора активації тромбоцитів. Зокрема, фармацевтичні композиції винаходу є придатними для профілактики і/або терапії хвороб очей, алергій і станів і захворювань, пов'язаних із запаленням, зокрема сухої та вологої вікової дегенерації жовтої плями, географічної атрофії, уртикарії та НАСГ.

Передумови створення винаходу

Фактор активації тромбоцитів (PAF) являє собою ефірфосфоліпід, найбільш потужний відомий ліпідний медіатор. PAF синтезується конститутивно або при специфічних стимулах множиною клітин, таких як тромбоцити, макрофаги, моноцити, нейтрофіли, базофіли, еозинофіли, тучні клітини та ендотеліальні клітини. PAF, PAF-подібні ліпіди (PAFL) і деякі окислені фосфоліпіди є структурно визначуваними лігандами PAF рецептора (PAFR), рецептора спряженого з G-білком. PAFR має обмежену експресію на специфічних клітинах-мішенях імунної, гемостатичної та запальної систем. Сигнальні функції PAF пов'язані головним чином із гострим та хронічним запаленням практично у всіх органах.

Вважають, що PAF відіграє роль у ряді запальних захворювань і може призводити до численних проявів при хворобах очей, серцево-судинних захворюваннях, злоякісних новоутвореннях, неврологічних та нейродегенеративних порушеннях, порушеннях функції нирок, захворюваннях печінки та алергіях. Таким чином, вважають, що супресія активації PAFR, наприклад, за допомогою антагоністів PAFR і/або зворотних агоністів, буде корисною для лікування широкого спектру порушень, на які можна впливати шляхом антагонізування і/або зворотного агонізування PAFR, наприклад, як згадано вище і нижче; зокрема, PAFR антагоністи і/або зворотні агоністи повинні бути корисними для запобігання або лікування хвороб очей, наприклад, сухої або вологої вікової дегенерації жовтої плями та географічної атрофії, або алергій та пов'язаних із запаленням порушень, наприклад, уртикарії і неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ).

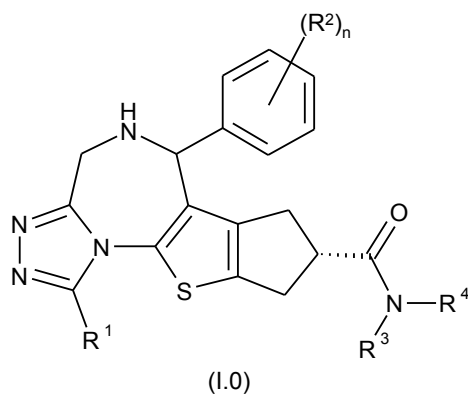
PAFR антагоністи і/або зворотні агоністи, придатні для терапевтичного застосування, повинні сильно та з високою селективністю зв'язуватися з PAFR. Вони повинні добре всмоктуватися із шлунково-кишкового тракту, бути достатньо метаболічно стабільними і мати сприятливі фармакокінетичні властивості. Вони повинні бути нетоксичними та демонструвати відсутність або незначну кількість побічних ефектів.

Низькомолекулярні антагоністи PAFR відомі з рівня техніки, як, наприклад, сполуки, описані в EP0194416A1 і EP0254245A1 авторами Weber та інш. (Med. Res. Rev. 1989, 9, 181-218) і Summers та інш. (Curr. Pharm. Des. 1995, 1, 161-190). Повідомлялося, що сполуки класу тієнотриазолодіазепіну, розкриті у даному документі, піддаються гідролітичному розщепленню в кислому розчині (наприклад, Gallo та інш. (J. Heterocyclic Chem. 1988, 25, 867-869), Legouin та інш. (J. Heterocyclic Chem. 2000, 37, 127-129)). Було також встановлено, що деякі з цих сполук діють як зворотні агоністи PAFR (Dupré та інш. (J. Pharm. Exp. Ther. 2001, 299, 1, 358-365), Cellai та інш. (Exp. Hematol. 2009, 37, 1176-1185)).

Інші способи, придатні для синтезу та розділення зазначених та споріднених сполук, розкриті в DE4132763A1, EP0388789A1, EP0450504A1, US7015213B1, WO2008/063667A1, Tahara та інш. (Arzneimittel-forschung 1978, 28, 1153-1158), Sung та інш. (Archiv der Pharmazie 1996, 329, 291-300), Fier та інш. (Org. Lett. 2017, 19, 1454-1457), і Brenna та інш. (Green Chem. 2017, 19, 5122-5130).

Стислий виклад суті винаходу

У першому аспекті, даний винахід відноситься до сполуки формули (I.0)



де

R^1 вибирають із групи R^1 -G1, що складається з C_{1-4} -алкілу, необов'язково заміщеного 1-3 атомами F, і C_{3-4} -циклоалкілу;

R^2 вибирають із групи R^2 -G1, що складається з F, Cl, Br, I, C_{1-4} -алкілу, необов'язково заміщеного 1-3 атомами F або необов'язково заміщеного 1-CN, 1 OH або 1-O- C_{1-4} -алкілом, крім того, що складається з C_{3-4} -циклоалкілу, -CN, -CONH₂, -CONH(C_{1-4} -алкілу), -CON(C_{1-4} -алкілу)₂, -COOH, -COO- C_{1-4} -алкілу, OH, -O- C_{1-4} -алкілу, необов'язково заміщеного 1-3 атомами F, і що складається з -S(O)_r- C_{1-4} -алкілу, де r=0, 1 або 2;

n вибирають із групи n-G1, що складається з 0, 1, 2 і 3;

R^3 вибирають із групи R^3 -G1, що складається з H і C_{1-4} -алкілу, необов'язково заміщеного 1-5 атомами F; і

R^4 вибирають із групи R^4 -G1a, що складається з C_{1-6} -алкілу, необов'язково заміщеного 1-3 атомами F, і

необов'язково заміщеного 1-2 замісниками, незалежно вибраними із -CN, -CONH₂, -CONH(C_{1-4} -алкілу), -CON(C_{1-4} -алкілу)₂, -COOH, -COO- C_{1-4} -алкілу, C_{1-3} -алкіл-CO-NH-, C_{1-3} -алкіл-S(=O)₂-NH-, OH і -O- C_{1-3} -алкілу, необов'язково заміщеного 1-3 атомами F;

або

R^4 вибирають із групи R^4 -G1b, що складається з -C₀₋₃-алкілен- C_{3-10} -циклоалкілу і -C₀₋₃-алкілен- C_{3-10} -гетероциклілу,

де зазначений алкілен необов'язково заміщений 1-2 замісниками, вибраними із F і CH₃,

де 2 атоми H 1 групи >CH₂ зазначеного алкілену необов'язково замінені на етиленовий (-CH₂-CH₂-) місток з утворенням циклопропіленового фрагмента >C(-CH₂-CH₂-),

де зазначені циклоалкіл і гетероцикліл являють собою насичені моно- або біциклічні кільцеві системи,

де зазначений гетероцикліл містить від 1 до 2 кільцевих членів, незалежно вибраних із N, NH, >N(C_{1-4} -алкілу), >NCO(C_{1-4} -алкілу), >NS(=O)₂(C_{1-4} -алкілу) і O, і необов'язково 1 кільцевий член, вибраний з >C=O і >S(=O)_r, де r=0, 1 або 2,

за умови, що зазначений гетероцикліл не містить між кільцевими членами будь-яких зв'язків гетероатом-гетероатом, інших, ніж N-N, N-O і N-S(=O)_r, r=1,2, і

де зазначені циклоалкіл і гетероцикліл необов'язково заміщені 1-2 атомами F і необов'язково заміщені 1-2 замісниками, незалежно вибраними із Cl, -CN, -CONH₂, -CONH(C_{1-4} -алкілу), -CON(C_{1-4} -алкілу)₂, -COOH, -COO- C_{1-4} -алкілу, OH, -O- C_{1-3} -алкілу, необов'язково заміщеного 1-3 атомами F, і із C_{1-4} -алкілу, необов'язково заміщеного 1-3 атомами F або 1 замісником, вибраним із -CN, OH, -O- C_{1-4} -алкілу;

або

R^4 вибирають із групи R^4 -G1c, що складається з -C₀₋₃-алкіленфенілу і -C₀₋₃-алкіленгетероарилу,

де зазначений алкілен необов'язково заміщений 1-2 замісниками, вибраними із F і CH₃,

де 2 атоми H 1 групи >CH₂ зазначеного алкілену необов'язково замінені на етиленовий (-CH₂-CH₂-) місток з утворенням циклопропіленового фрагмента >C(-CH₂-CH₂-),

де зазначений гетероарил являє собою 5-членний моноцикл, який містить 1 кільцевий член, вибраний з N, NH, O і S, і який необов'язково додатково містить від 1 до 2 кільцевих членів N, або 6-членний моноцикл, який містить від 1 до 2 кільцевих членів N, і

де зазначені феніл і гетероарил необов'язково заміщені 1-3 замісниками, незалежно вибраними із F, Cl, Br, C_{3-4} -циклоалкілу, -CN, -CONH₂, -CONH(C_{1-4} -алкілу), -CON(C_{1-4} -алкілу)₂, -COOH, -COO- C_{1-4} -алкілу, -NHCO- C_{1-4} -алкілу, -NHS(=O)₂- C_{1-4} -алкілу, -S(=O)_r- C_{1-4} -алкілу, де r=0, 1

або 2, із -O-C₁₋₄-алкілу, необов'язково заміщеного 1-3 атомами F, і із C₁₋₄-алкілу, необов'язково заміщеного 1-3 атомами F або 1 замісником, вибраним із -CN, OH і -O-C₁₋₄-алкілу;

або

5 R³ і R⁴ вибирають із групи R^{3/4}-G1a, в якій R³ і R⁴, разом з амідним атомом N, до якого вони приєднані, утворюють насичений 3-8-членний моноциклічний гетероциклі, який необов'язково додатково містить від 1 до 2 кільцевих членів, незалежно вибраних із

>NH, >N(C₁₋₄-алкілу), >N(CO-C₁₋₃-алкілу), >N(S(=O)₂-C₁₋₃-алкілу) і O, і

який необов'язково містить 1 кільцевий член, вибраний з >C=O і >S(=O)_r, де r=0, 1 або 2,

10 за умови, що зазначений гетероциклі не містить між кільцевими членами будь-яких зв'язків гетероатом-гетероатом, інших, ніж N-N, N-O і N-S(=O)_{r=1,2},

де зазначений гетероциклі необов'язково заміщений 1-4 атомами F,

необов'язково заміщений 1-4 C₁₋₃-алкільними групами, необов'язково заміщеними 1-3 атомами F, і

15 необов'язково заміщений 1-2 замісниками, вибраними із Cl, -CN, -CONH₂, -CONH(C₁₋₄-алкілу), -CON(C₁₋₄-алкілу)₂, -COOH, -COO-C₁₋₄-алкілу, HO-C₁₋₃-алкілену-, C₁₋₃-алкіл-O-C₁₋₃-алкілену-, C₁₋₃-алкіл-CO-NH-, C₁₋₃-алкіл-S(=O)₂-NH-, OH і C₁₋₃-алкіл-O-, необов'язково заміщеного 1-3 атомами F;

або

20 R³ і R⁴ вибирають із групи R^{3/4}-G1b, в якій R³ і R⁴, разом з амідним атомом N, до якого вони приєднані, утворюють насичений 5-12-членний біциклічний гетероциклі, який необов'язково додатково містить від 1 до 3 кільцевих членів, незалежно вибраних із

>N-, >NH, >N(C₁₋₄-алкілу), >N(CO-C₁₋₃-алкілу), >N(S(=O)₂-C₁₋₃-алкілу) і O, і

який необов'язково містить 1 кільцевий член, вибраний з >C=O і >S(=O)_r, де r=0, 1 або 2,

25 за умови, що зазначений гетероциклі не містить між кільцевими членами будь-яких зв'язків гетероатом-гетероатом, інших, ніж N-N, N-O і N-S(=O)_{r=1,2},

де зазначений гетероциклі необов'язково заміщений 1-6 атомами F,

необов'язково заміщений 1-4 C₁₋₃-алкільними групами, необов'язково заміщеними 1-3 атомами F, і

30 необов'язково заміщений 1-2 замісниками, вибраними із Cl, -CN, -CONH₂, -CONH(C₁₋₄-алкілу), -CON(C₁₋₄-алкілу)₂, -COOH, -COO-C₁₋₄-алкілу, HO-C₁₋₃-алкілену-, C₁₋₃-алкіл-O-C₁₋₃-алкілену-, C₁₋₃-алкіл-CO-NH-, C₁₋₃-алкіл-S(=O)₂-NH-, OH і C₁₋₃-алкіл-O-;

або

35 R³ і R⁴ вибирають із групи R^{3/4}-G1c, в якій R³ і R⁴, разом з амідним атомом N, до якого вони приєднані, утворюють 7-12-членну конденсовану біциклічну кільцеву систему,

де зазначена біциклічна кільцева система являє собою гетероциклі або гетероарил, який складається із

одного неароматичного кільця, яке містить зазначений амідний атом N і яке необов'язково додатково містить від 1 до 2 кільцевих членів, незалежно вибраних із =N-, >N-, >NH, >N(C₁₋₄-алкілу), >N(CO-C₁₋₃-алкілу), >N(S(=O)₂-C₁₋₃-алкілу) і O, і

40 який необов'язково містить 1 кільцевий член, вибраний з >C=O і >S(=O)_r, де r=0, 1 або 2, за умови, що між членами зазначеного неароматичного кільця відсутні будь-які зв'язки гетероатом-гетероатом, інші, ніж N-N, N-O і N-S(=O)_{r=1,2},

і

45 одного ароматичного кільця, вибраного із 5-членних моноциклів, які містять 1 кільцевий член, вибраний з NH, N, O і S, і які необов'язково додатково містять від 1 до 2 кільцевих членів N, і 6-членних моноциклів, які містять 0, 1 або 2 кільцевих члени N,

де зазначена біциклічна кільцева система необов'язково заміщена 1-4 атомами F,

необов'язково заміщена 1-4 C₁₋₃-алкільними групами, необов'язково заміщеними 1-3 атомами F, і

50 необов'язково заміщена 1-2 замісниками, вибраними із Cl, -CN, -CONH₂, -CONH(C₁₋₄-алкілу), -CON(C₁₋₄-алкілу)₂, -COOH, -COO-C₁₋₄-алкілу, HO-C₁₋₃-алкілену-, C₁₋₃-алкіл-O-C₁₋₃-алкілену-, C₁₋₃-алкіл-CO-NH-, C₁₋₃-алкіл-S(=O)₂-NH-, OH і C₁₋₃-алкіл-O-, необов'язково заміщеного 1-3 атомами F;

55 де в будь-якому визначенні, згаданому вище, і якщо не вказано інше, будь-яка алкільна або алкіленова група може бути лінійною або розгалуженою,

її ізомерів, стереоізомерів, таутомерів, метаболітів, проліків, сольватів, гідратів, співкристалів і солей, зокрема, її фармацевтично прийнятних солей, або їх комбінацій.

60 У другому аспекті даний винахід відноситься до фармацевтичної композиції, що містить одну або декілька сполук формули (I.0), як визначено вище або нижче, або їх фармацевтично прийнятних солей, необов'язково разом з одним або декількома інертними носіями і/або

розріджувачами.

В третьому аспекті даний винахід відноситься до фармацевтичної композиції, що містить одну або декілька сполук формули (I.0), як визначено вище або нижче, або їх фармацевтично прийнятних солей, і один або декілька додаткових терапевтичних засобів, необов'язково разом з одним або декількома інертними носіями і/або розріджувачами.

В четвертому аспекті даний винахід відноситься до сполуки формули (I.0), як визначено вище або нижче, або її фармацевтично прийнятної солі для застосування як лікарський засіб.

У п'ятому аспекті, даний винахід відноситься до способу лікування захворювань або станів, на які можна впливати шляхом антагонізування рецептора фактора активації тромбоцитів у пацієнта, який цього потребує, який включає введення пацієнту однієї або декількох сполук формули (I.0), як визначено вище або нижче, або їх фармацевтично прийнятних солей.

Крім того, даний винахід відноситься до застосування однієї або декількох сполук формули (I.0), як визначено вище або нижче, або їх фармацевтично прийнятних солей, для виготовлення лікарського засобу для лікування захворювань або станів, на які можна впливати шляхом антагонізування рецептора фактора активації тромбоцитів.

Більш того, даний винахід відноситься до сполуки формули (I.0), як визначено вище або нижче, або її фармацевтично прийнятної солі для застосування в способі лікування захворювань або станів, на які можна впливати шляхом антагонізування рецептора фактора активації тромбоцитів, у пацієнта, який цього потребує.

Додаткові аспекти даного винаходу стануть очевидними спеціалісту в даній галузі техніки безпосередньо з попереднього та подальшого опису та прикладів.

Загальні терміни та визначення

Термінам, які конкретно не визначені у даній заявці, слід надавати значення, які будуть надані їм спеціалістом у даній галузі у світлі розкриття та контексту. Однак, якщо не зазначено інше, використовувані в описі наступні терміни мають зазначене значення, і дотримуються наступних умовностей.

Терміни "сполука(-и) відповідно до даного винаходу", "сполука(-и) формули (I.0)", "сполука(-и) винаходу" і т.п. означають сполуки формули (I.0) відповідно до даного винаходу, включаючи їх таутомери, стереоізомери і їх суміші, і їх солі, зокрема, їх фармацевтично прийнятні солі, і сольвати, гідрати і співкристали таких сполук, включаючи сольвати, гідрати і співкристали таких таутомерів, стереоізомерів і їх солей.

Також, якщо не зазначено конкретно, по всьому опису та формулі винаходу, що додається, наведена хімічна формула або назва повинні охоплювати таутомери і всі стерео-, оптичні та геометричні ізомери (наприклад, енантіомери, діастереомери, E/Z ізомери і т.п.), і їх рацемати, а також суміші при різних співвідношеннях окремих енантіомерів, суміші діастереомерів або суміші будь-яких вищезгаданих форм, де існують такі ізомери і енантіомери, а також їх солі, включаючи фармацевтично прийнятні солі, і їх сольвати, такі як, наприклад, гідрати, включаючи сольвати вільних сполук або сольвати солей сполук.

Вираз "фармацевтично прийнятний" використовується в даній заявці для позначення тих сполук, речовин, композицій і/або лікарських форм, які, в рамках здорового мідічного судження, є придатними для застосування в контакт з тканинами людини та тварин без надмірної токсичності, подразнення, алергічної відповіді або іншої проблеми або ускладнення, і пропорційно розумному співвідношенню користь/ризик.

У контексті даної заявки, вираз "фармацевтично прийнятні солі" відноситься до похідних розкритих сполук, де вихідну сполуку модифіковано шляхом одержання її солей із кислотою або основою. Приклади фармацевтично прийнятних солей включають, але не обмежуються перерахунком, солі мінеральних або органічних кислот з основними залишками, такими як аміни; солі лужних металів або органічні солі з кислотними залишками, такими як карбонові кислоти; і т.п.

Наприклад, такі солі включають солі бензолсульфонові кислоти, бензойної кислоти, лимонної кислоти, етансульфонові кислоти, фумарові кислоти, гентизинової кислоти, бромистоводневої кислоти, хлористоводневої кислоти, малеїнової кислоти, яблучної кислоти, маленової кислоти, мигдальної кислоти, метансульфонові кислоти, 4-метилбензолсульфонові кислоти, фосфорної кислоти, саліцилової кислоти, янтарної кислоти, сірчаної кислоти і винної кислоти.

Фармацевтично прийнятні солі даного винаходу можна синтезувати із вихідної сполуки, яка містить основний або кислотний фрагмент, звичайними хімічними методами. Загалом, такі солі можна одержати за реакцією вільних кислотних або вільних основних форм таких сполук з достатньою кількістю придатної основи або кислоти у воді або в органічному розріджувачі, такому як ефір, EtOAc, EtOH, ізопропанол або MeCN, або їх суміш.

Солі інших кислот, ніж ті, що згадані вище, які, наприклад, корисні для очистки або виділення сполуки даного винаходу (наприклад, трифторацетати), також складають частину винаходу.

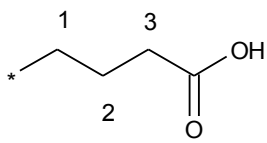
У випадку, коли сполуку даного винаходу представлено у вигляді хімічної назви та формули, у разі будь-якої розбіжності формула має переважну силу.

В групах, радикалах або фрагментах, визначених нижче, число атомів вуглецю часто вказують перед групою, наприклад, C₁₋₆-алкіл означає алкілну групу або радикал, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю.

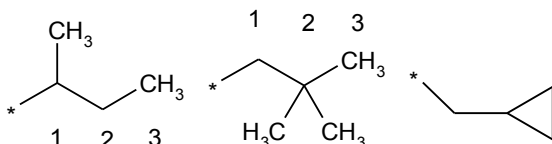
Зірочка може бути використана в підформулах для позначення зв'язку, яка приєднана до ядра молекули відповідно до визначення. Наприклад, у разі наявності більш ніж однієї точки приєднання, тобто більше однієї зірочки, у підформулі, зірочки можуть бути конкретизовані позначенням у дужках приєднаної частини ядра молекули.

Нумерація атомів замісника починається з атома, який розташований найближче до ядра або до групи, до якого(-ої) приєднаний замісник.

Наприклад, термін "3-карбоксіпропіл" являє собою наступний замісник:



де карбоксигрупа приєднана до третього атома вуглецю пропілної групи. Терміни "1-метилпропіл-", "2,2-диметилпропіл-" або "циклопропілметил-" являють наступні групи:



Термін "заміщений" у контексті даної заявки означає, що будь-який один або кожний із декількох атомів водню на позначеному атомі, радикалі або фрагменті замінений на замісник, вибраний із зазначеної групи, за умови, що нормальна валентність атома не перевищується, і що заміщення призводить до прийнято стабільної сполуки.

У визначенні групи, термін "де кожна X, Y і Z група необов'язково заміщена за допомогою" і т.п. означає, що кожна група X, кожна група Y і кожна група Z, або кожна як окрема група, або кожна як частина складеної групи, може бути заміщена відповідно до визначення. Наприклад, визначення "R^{ex}" означає H, C₁₋₃-алкіл, C₃₋₆-циклоалкіл, C₁₋₃-алкіл-C₃₋₆-циклоалкілен- або C₁₋₃-алкіл-O-, де кожна алкільна група необов'язково заміщена одним або декількома L^{ex} або т.п. означає, що в кожній із згаданих вище груп, які включають термін алкіл, тобто в кожній із груп C₁₋₃-алкіл, C₁₋₃-алкіл-C₃₋₆-циклоалкілен- і C₁₋₃-алкіл-O-, алкільний фрагмент може бути замінений за допомогою L^{ex} відповідно до визначення.

Термін "C_{1-n}-алкіл", де n означає ціле число, більше ніж 1, або сам по собі, або в комбінації з іншим радикалом, означає ациклічний, насичений, лінійний або розгалужений вуглеводневий радикал, що містить від 1 до n атомів вуглецю. Наприклад, термін C₁₋₅-алкіл включає H₃C-, H₃C-CH₂-, H₃C-CH₂-CH₂-, H₃C-CH(CH₃)-, H₃C-CH₂-CH₂-CH₂-, H₃C-CH₂-CH(CH₃)-, H₃C-CH(CH₃)-CH₂-, H₃C-C(CH₃)₂-, H₃C-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, H₃C-CH₂-CH₂-CH(CH₃)-, H₃C-CH₂-CH(CH₃)-CH₂-, H₃C-CH(CH₃)-CH₂-CH₂-, H₃C-CH₂-C(CH₃)₂-, H₃C-C(CH₃)₂-CH₂-, H₃C-CH(CH₃)-CH(CH₃)- і H₃C-CH₂-CH(CH₂CH₃)-.

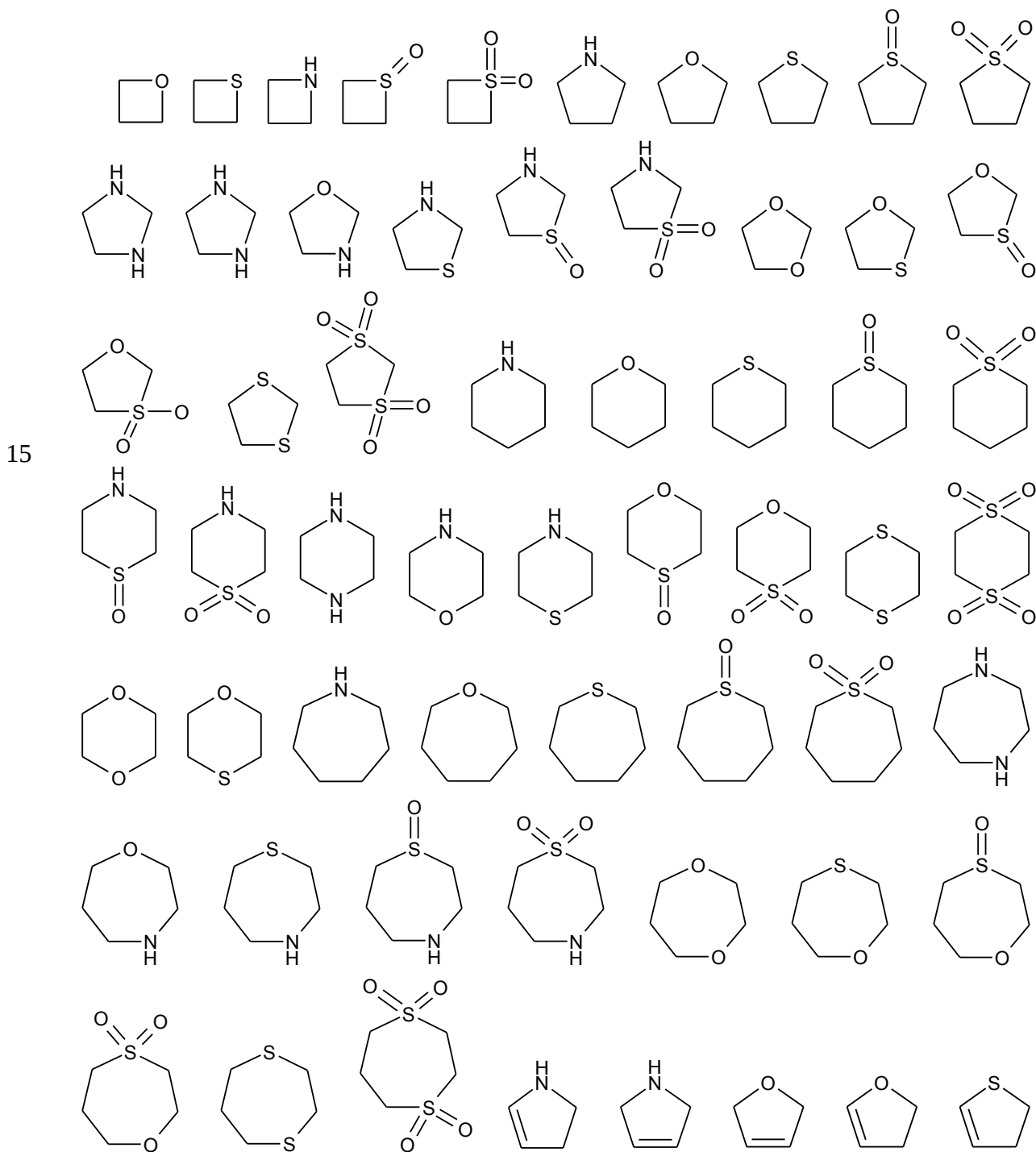
Термін "C_{1-n}-алкілен", де n означає ціле число, більше ніж 1, або сам по собі, або в комбінації з іншим радикалом, означає ациклічний, лінійний або розгалужений двовалентний алкільний радикал, що містить від 1 до n атомів вуглецю. Наприклад, термін C₁₋₄-алкілен включає -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH(CH₃)-, -CH₂-CH₂-CH₂-, -C(CH₃)₂-, -CH(CH₂CH₃)-, -CH(CH₃)-CH₂-, -CH₂-CH(CH₃)-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH(CH₃)-, -CH(CH₃)-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH(CH₃)-CH₂-, -CH₂-C(CH₃)₂-, -C(CH₃)₂-CH₂-, -CH(CH₃)-CH(CH₃)-, -CH₂-CH(CH₂CH₃)-, -CH(CH₂CH₃)-CH₂-, -CH(CH₂CH₂CH₃)-, -CH(CH₃)₂- і -C(CH₃)(CH₂CH₃)-.

Термін "C_{3-n}-циклоалкіл", де n означає ціле число, більше ніж 3, або сам по собі, або в комбінації з іншим радикалом, означає циклічний, насичений, нерозгалужений вуглеводневий радикал, що містить від 3 до n атомів вуглецю. Циклічна група може бути моно-, бі-, три- або спіроциклічною, найбільш краще моноциклічною. Приклади таких циклоалкільних груп

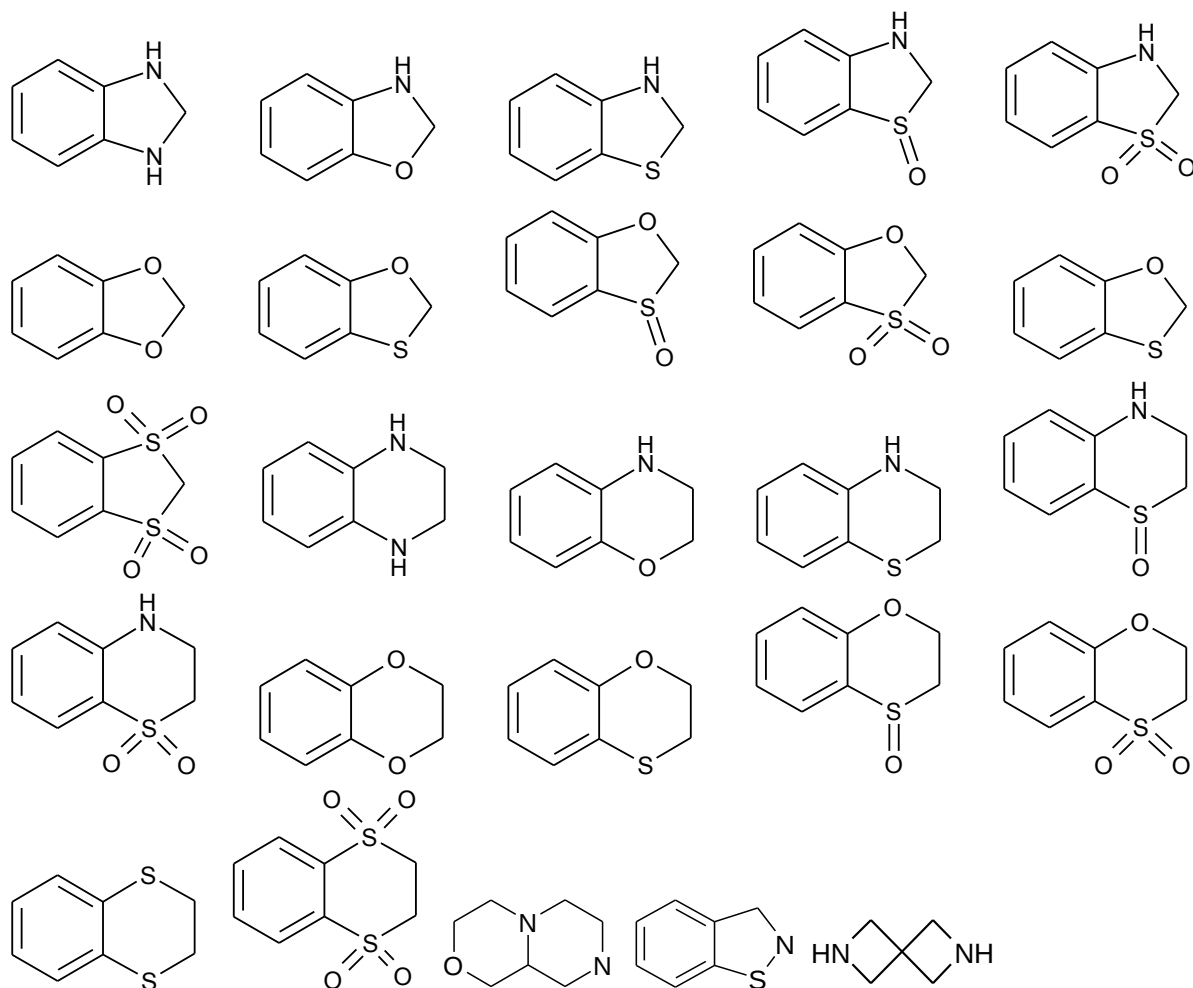
включають циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, циклононіл, циклододецил, біцикло[3.2.1.]октил, спіро[4.5]децил, норпініл, норборніл, норкаріл, адамантил і т.п.

5 Термін "гетероцикліл" означає насичену або ненасичену моно- або поліциклічну кільцеву систему, яка необов'язково містить ароматичні кільця, яка містить один або декілька гетероатомів, вибраних із N, O або S(O)_r, де r=0, 1 або 2, і яка складається із 3-14 кільцевих атомів, де жоден із гетероатомів не є частиною ароматичного кільця. Вважають, що термін "гетероцикліл" включає всі можливі ізомерні форми.

10 Таким чином, термін "гетероцикліл" включає наступні ілюстративні структури; вони не зображені у вигляді радикалів, оскільки кожна форма при необхідності приєднана через ковалентний зв'язок до будь-якого атома, за умови, що відповідні валентності зберігаються:





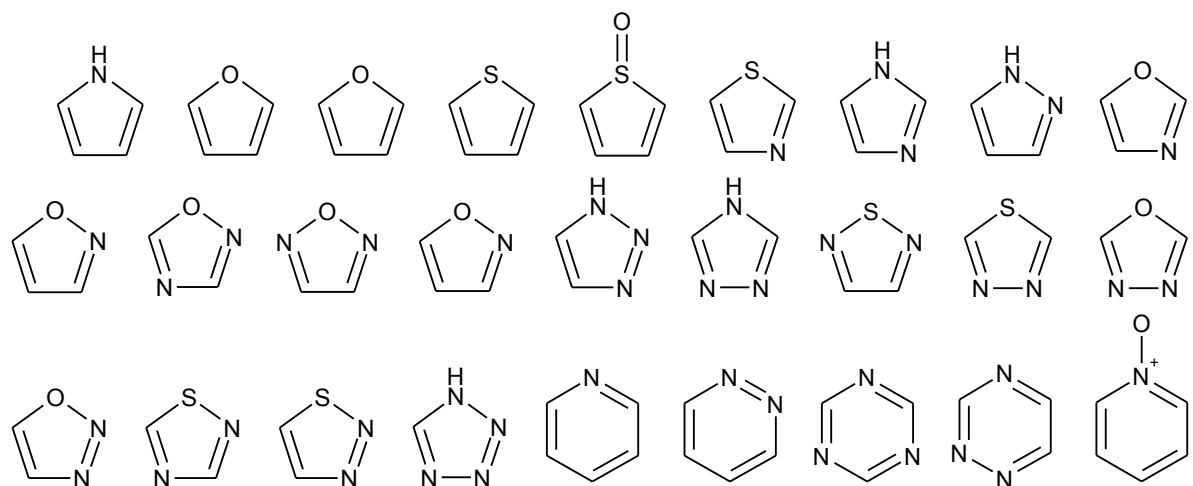


5

Термін "гетероарил" означає моно- або поліциклічну ароматичну кільцеву систему, що містить один або декілька гетероатомів, вибраних із N, O або S(O)_r, де r=0, 1 або 2, що складається із 5-14 кільцевих атомів, де принаймні один гетероатом є частиною ароматичного кільця. Вважають, що термін "гетероарил" включає всі можливі ізомерні форми.

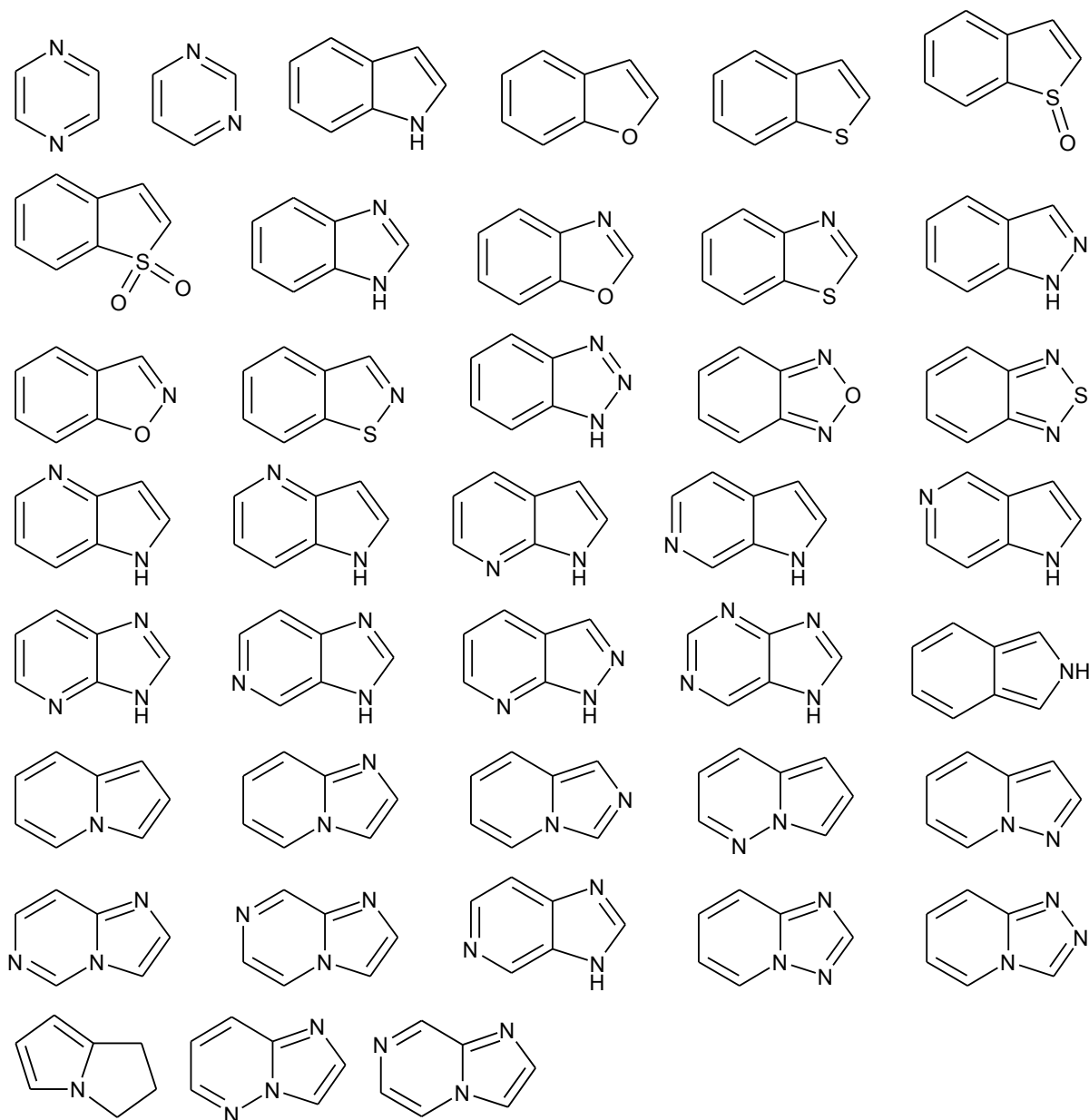
10

Таким чином, термін "гетероарил" включає наступні ілюстративні структури; вони не зображені у вигляді радикалів, оскільки кожна форма при необхідності приєднана через ковалентний зв'язок до будь-якого атома, за умови, що відповідні валентності зберігаються:



15

5



10 Термін "біциклічна кільцева система" означає групу, що складається із 2 об'єднаних циклічних підструктур, включаючи спіроциклічні, конденсовані та місткові кільцеві системи.

Багато із наведених вище термінів можна застосовувати декілька разів у визначенні формули або групи, і у кожному випадку такі терміни незалежно один від одного мають одне із наведених вище значень.

15 Терміни "лікування" та "лікувати" у контексті даної заявки охоплює як терапевтичне, тобто таке, що виліковує і/або паліативне, так і превентивне, тобто профілактичне, лікування.

Терапевтичне лікування відноситься до лікування пацієнтів, у яких вже розвинувся один або декілька вказаних станів у маніфестній, гострій чи хронічній формі. Терапевтичне лікування може являти собою симптоматичне лікування для полегшення симптомів конкретного показання або етіотропне лікування для того, щоб забезпечити регрес або частковий регрес станів показання або зупинити або сповільнити прогресування захворювання.

20 Превентивне лікування ("запобігання") відноситься до лікування пацієнтів з ризиком розвитку одного чи декількох зазначених станів до клінічного початку захворювання з метою зниження зазначеного ризику.

25 Терміни "лікування" та "лікувати" включають введення однієї або декількох активних сполук з метою запобігання або затримки появи симптомів чи ускладнень, а також для запобігання або затримки розвитку захворювання, стану або порушення, і/або з метою усунення або контролю

захворювання, стану або порушення, а також для полегшення симптомів або ускладнень, пов'язаних із захворюванням, станом чи порушенням.

Коли даний винахід відноситься до пацієнтів, які потребують лікування, він відноситься насамперед до лікування ссавців, зокрема, людини.

Термін "терапевтично ефективна кількість" означає кількість сполуки даного винаходу, яка (i) лікує або запобігає конкретному захворюванню або стану, (ii) пом'якшує, послаблює або усуває один або декілька симптомів конкретного захворювання або стану, або (iii) запобігає або затримує появу одного або декількох симптомів конкретного захворювання або стану, описаного у даній заявці.

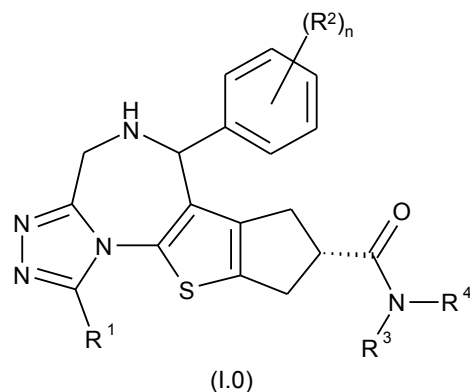
Детальний опис винаходу

Даний винахід розкриває нові циклопентатіофенкарбоксамідні похідні, які є ефективними антагоністами рецептора фактора активації тромбоцитів (PAFR) і мають придатні фармакологічні та фармакокінетичні властивості для їх застосування як лікарських засобів для запобігання або лікування захворювань і/або станів, на які може впливати антагонізм PAFR, включаючи, але не обмежуючись перерахованим, хвороби очей і стани та захворювання, пов'язані із запаленням, зокрема, географічну атрофію, вологу вікову дегенерацію жовтої плями, та алергії.

Сполуки даного винаходу можуть забезпечувати декілька переваг, таких як підвищена дієвість, висока метаболічна і/або хімічна стабільність, висока селективність, безпека та переносимість, підвищена розчинність, підвищена проникність, бажане зв'язування з білками плазми, підвищена біодоступність, покращені фармакокінетичні профілі і можливість утворення стабільних солей.

Сполуки винаходу

У першому аспекті даного винаходу, виявлено, що сполуки формули (I.0)

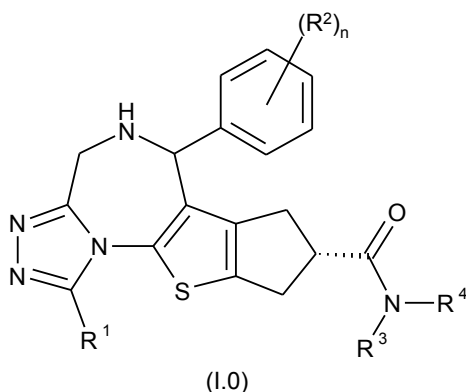


де R^1 , R^2 , R^3 , R^4 і n приймають значення, як визначено вище або нижче, є потужними антагоністами PAFR і можуть проявляти вигідні властивості відносно селективності, безпеки та переносимості, метаболічної і/або хімічної стабільності, фармакокінетичних та фізико-хімічних властивостей, розчинності, проникності, зв'язування з білками плазми, біодоступності та можливості утворення стабільних солей. Зокрема, вони забезпечують високу *in vitro* дієвість як PAFR антагоністи і демонструють гарну *in vivo* ефективність на тваринній моделі хоріоїдальної неоваскуляризації. Більш того, на моделі *in vitro* було виявлено, що вони також діють як зворотні агоністи PAFR, що може додатково сприяти корисному фармакологічному ефекту. Крім того, сполуки відповідно до винаходу проявляють гарну хімічну стабільність, зокрема, навіть за низьких значеннях pH, а також сприятливу розчинність при різних значеннях pH, тобто також і у кислих середовищах; проте, їх нирковий кліренс залишається досить низьким.

Таким чином, очікується, що сполуки формули (I.0), як визначено вище або нижче, або їх фармацевтично прийнятні солі будуть корисними для лікування захворювань і/або станів, на які може впливати антагонізм PAFR.

Несподівано також було показано, що сполуки формули (I.0) екстенсивно зв'язуються з меланіном, що впливає на їх біорозподілення та фармакокінетичні властивості; зокрема, це призводить до їх накопичення та тривалого утримання такого лікарського засобу в оці. Таким чином, очікується, що сполуки винаходу будуть особливо придатними для лікування хвороб очей.

Таким чином, відповідно до одного аспекту даного винаходу, забезпечується сполука формули (I.0)



де R^1 , R^2 , R^3 , R^4 і n приймають значення, як визначено вище або нижче, а також її ізомери, стереоізомери, таутомери, метаболіти, проліки, сольвати, гідрати, співкристали та солі, зокрема, її фармацевтично прийнятні солі.

Якщо не зазначено інше, групи, залишки і замісники, зокрема, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 і n , приймають значення, як визначено вище або нижче. Деякі кращі значення замісників R^1 , R^2 , R^3 , R^4 і n , а також варіанти схеми заміщення фенілу і стереохімії сполук формули (I.0) наведені нижче як варіанти здійснення винаходу. Будь-яке і кожне з цих визначень та варіантів здійснення можна комбінувати один з одним.

R^1 :

Відповідно до одного варіанта здійснення, R^1 вибирають із групи R^1 -G1, що складається з C_{1-4} -алкілу, необов'язково заміщеного 1-3 атомами F, і C_{3-4} -циклоалкілу.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, R^1 вибирають із групи R^1 -G2, що складається з CH_3 , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$, CHF_2 , CF_3 і циклопропілу.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, R^1 вибирають із групи R^1 -G3, що складається з CH_3 , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$ і циклопропілу.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, R^1 вибирають із групи R^1 -G4, що складається з CH_3 .

Відповідно до іншого варіанта здійснення, R^1 вибирають із групи R^1 -G5, що складається з CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$ і циклопропілу.

R^2 :

У випадках, коли в сполуці формули (I.0) є більше одного замісника R^2 , тобто $n=2$ або 3, кожний R^2 вибирають незалежно один від одного із варіантів і груп R^2 -G1- R^2 -G8, визначених нижче.

Відповідно до одного варіанта здійснення, R^2 вибирають із групи R^2 -G1, що складається з F, Cl, Br, I, C_{1-4} -алкілу, необов'язково заміщеного 1-3 атомами F або необов'язково заміщеного 1-CN, 1 OH або 1-O- C_{1-4} -алкілом, крім того, що складається з C_{3-4} -циклоалкілу, -CN, -CONH₂, -CONH(C_{1-4} -алкілу), -CON(C_{1-4} -алкілу)₂, -COOH, -COO- C_{1-4} -алкілу, OH, -O- C_{1-4} -алкілу, необов'язково заміщеного 1-3 атомами F, і що складається з -S(O)_r- C_{1-4} -алкілу, де $r=0, 1$, або 2.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, R^2 вибирають із групи R^2 -G2, що складається з F, Cl, Br, C_{1-3} -алкілу, необов'язково заміщеного 2 або 3 атомами F, крім того, що складається з циклопропілу, -CN, - C_{1-3} -алкілен-OH, - C_{1-2} -алкілен-O- C_{1-2} -алкілу, OH, -O- C_{1-3} -алкілу, необов'язково заміщеного 2 або 3 атомами F, і що складається з -S- C_{1-3} -алкілу.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, R^2 вибирають із групи R^2 -G3, що складається з F, Cl, Br, CH_3 , CH_2CH_3 циклопропілу, CF_3 , CH_2OH , OH, OCH_3 і S- CH_3 .

Відповідно до іншого варіанта здійснення, R^2 вибирають із групи R^2 -G4, що складається з F, Cl і Br, краще Cl.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, R^2 вибирають із групи R^2 -G5, що складається з CH_3 і CH_2CH_3 .

Відповідно до іншого варіанта здійснення, R^2 вибирають із групи R^2 -G6, що складається з циклопропілу і CF_3 .

Відповідно до іншого варіанта здійснення, R^2 вибирають із групи R^2 -G7, що складається з CH_2OH і OH.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, R^2 вибирають із групи R^2 -G8, що складається з OCH_3 і S- CH_3 .

n :

Відповідно до одного варіанта здійснення, n вибирають із групи n -G1, що складається з 0, 1, 2 і 3.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, n вибирають із групи n -G2, що складається з 0, 1 і 2.

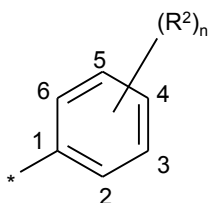
Відповідно до іншого варіанта здійснення, n означає групу n -G3, що складається із 0.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, n означає групу n -G4, що складається із 1.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, n означає групу n -G5, що складається із 2.

Схема заміщення фенілу:

Для опису схеми заміщення фенільного кільця, показаного у формулі (I.0), використовують наступну нумерацію атомів вуглецю:



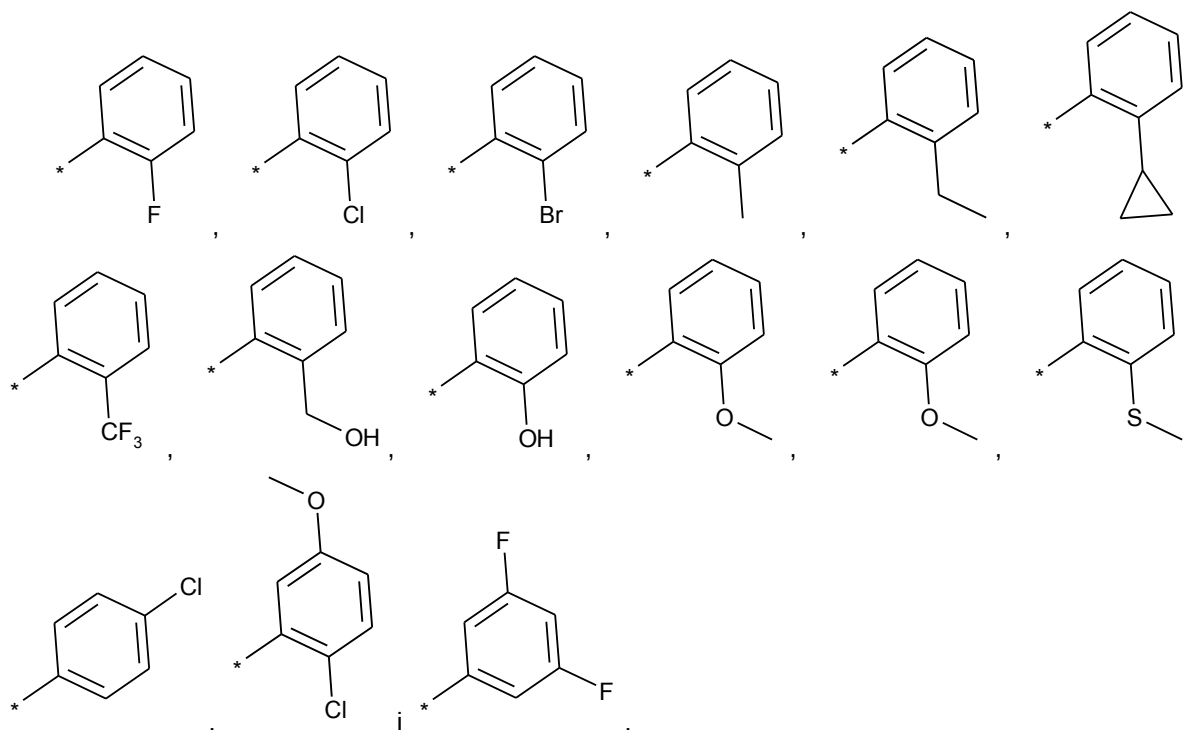
Загалом, n замісників R^2 можуть бути приєднані до будь-якого із атомів вуглецю C-2-C-6 і до будь-якої їх комбінації, відповідно.

У випадку, коли $n=1$, відповідно до одного варіанта здійснення, R^2 приєднаний до атома вуглецю 2; відповідно до іншого варіанта здійснення, R^2 приєднаний до атома вуглецю 4.

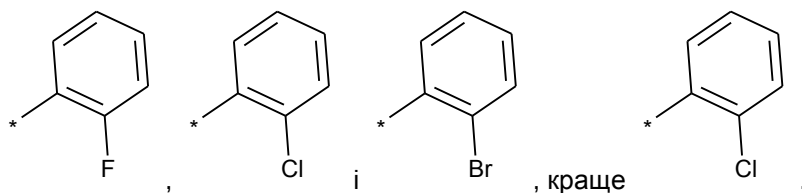
У випадку, коли $n=2$, відповідно до одного варіанта здійснення, один R^2 приєднаний до атома вуглецю 2 і інший R^2 приєднаний до атома вуглецю 5; відповідно до іншого варіанта здійснення, один R^2 приєднаний до атома вуглецю 3, і інший R^2 приєднаний до атома вуглецю 5.

R^2 , n і схема заміщення фенілу:

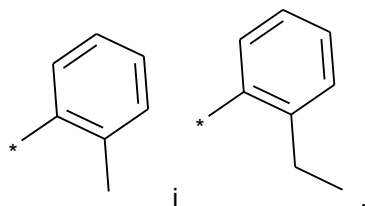
Відповідно до одного варіанта здійснення, R^2 , n і схему заміщення фенілу вибирають таким чином, щоби одержане в результаті заміщене фенільне кільце, показане у формулі (I.0), було вибране із групи Ph-G1, що складається з



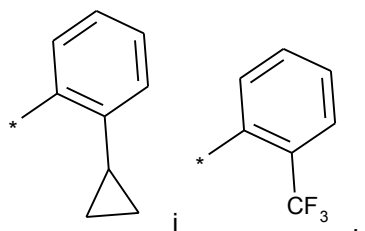
Відповідно до іншого варіанта здійснення, R^2 , n і схему заміщення фенілу вибирають таким чином, щоби одержане в результаті заміщене фенільне кільце, показане у формулі (I.0), було вибране із групи Ph-G2, що складається з



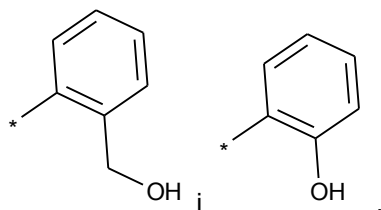
- 5 Відповідно до іншого варіанта здійснення, R^2 , n і схему заміщення фенілу вибирають таким чином, щоби одержане в результаті заміщене фенільне кільце, показане у формулі (I.0), було вибране із групи Ph-G3, що складається з



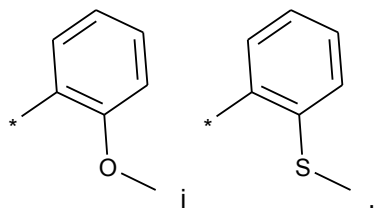
- 10 Відповідно до іншого варіанта здійснення, R^2 , n і схему заміщення фенілу вибирають таким чином, щоби одержане в результаті заміщене фенільне кільце, показане у формулі (I.0), було вибране із групи Ph-G4, що складається з



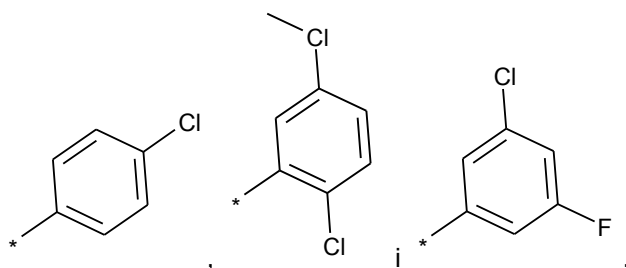
- 15 Відповідно до іншого варіанта здійснення, R^2 , n і схему заміщення фенілу вибирають таким чином, щоби одержане в результаті заміщене фенільне кільце, показане у формулі (I.0), було вибране із групи Ph-G5, що складається з



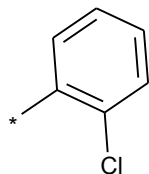
- 20 Відповідно до іншого варіанта здійснення, R^2 , n і схему заміщення фенілу вибирають таким чином, щоби одержане в результаті заміщене фенільне кільце, показане у формулі (I.0), було вибране із групи Ph-G6, що складається з



- 25 Відповідно до іншого варіанта здійснення, R^2 , n і схему заміщення фенілу вибирають таким чином, щоби одержане в результаті заміщене фенільне кільце, показане у формулі (I.0), було вибране із групи Ph-G7, що складається з
- 30



Відповідно до іншого варіанта здійснення, R^2 , n і схему заміщення фенілу вибирають таким чином, щоби одержане в результаті заміщене фенільне кільце, показане у формулі (I.0), було
5 вибране із групи Ph-G8, що складається з



R^3 і R^4 :

Відповідно до одного варіанта здійснення, R^3 вибирають із групи R^3 -G1, що складається з
10 Н і C_{1-4} -алкілу, необов'язково заміщеного 1-5 атомами F.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, R^3 вибирають із групи R^3 -G2, що складається з Н і C_{1-3} -алкілу, необов'язково заміщеного 1-3 атомами F.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, R^3 вибирають із групи R^3 -G3, що складається з Н, CH_3 і $CH_2CH_2CH_3$.

Відповідно до одного варіанта здійснення, R^4 вибирають із групи R^4 -G1a, що складається з C_{1-6} -алкілу,
15 необов'язково заміщеного 1-3 атомами F, і

необов'язково заміщеного 1-2 замісниками, незалежно вибраними із -CN, -CONH₂, -CONH(C_{1-4} -алкілу), -CON(C_{1-4} -алкілу)₂, -COOH, -COO- C_{1-4} -алкілу, C_{1-3} -алкіл-CO-NH-, C_{1-3} -алкіл-S(=O)₂-NH-, OH і -O- C_{1-3} -алкілу, необов'язково заміщеного 1-3 атомами F.
20

Відповідно до іншого варіанта здійснення, R^4 вибирають із групи R^4 -G2a, що складається з C_{1-6} -алкілу,
необов'язково заміщеного 1-3 атомами F, і

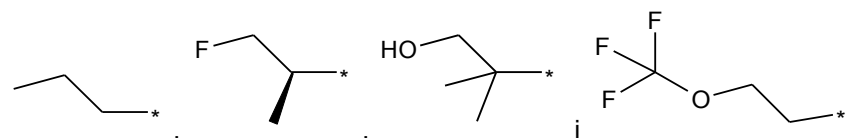
необов'язково заміщеного 1 замісником, вибраним із -CN, -CONH₂, -CONH(C_{1-2} -алкілу), -CON(C_{1-2} -алкілу)₂, -COOH, -COO- C_{1-2} -алкілу, C_{1-2} -алкіл-CO-NH-, C_{1-2} -алкіл-S(=O)₂-NH-, OH і -O- C_{1-2} -алкілу, необов'язково заміщеного 1-3 атомами F.
25

Відповідно до іншого варіанта здійснення, R^4 вибирають із групи R^4 -G3a, що складається з C_{1-4} -алкілу,
необов'язково заміщеного 1-3 атомами F, і

необов'язково заміщеного 1 замісником, вибраним із -CN, -CONH₂, -COOH, OH і -O- C_{1-2} -алкілу, необов'язково заміщеного 1-3 атомами F.
30

Відповідно до іншого варіанта здійснення, R^4 вибирають із групи R^4 -G4a, що складається з C_{1-4} -алкілу,
необов'язково заміщеного 1 замісником, вибраним із F, OH і OCF₃.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, R^4 вибирають із групи R^4 -G5a, що складається з
35



Відповідно до одного варіанта здійснення, R^4 вибирають із групи R^4 -G1b, що складається з - C_{0-3} -алкілен- C_{3-10} -циклоалкілу і - C_{0-3} -алкілен- C_{3-10} -гетероциклілу,
40 де зазначений алкілен необов'язково заміщений 1-2 замісниками, вибраними із F і CH_3 ,

де 2 атоми Н 1 групи $>CH_2$ зазначеного алкілену необов'язково замінені на етиленовий (- CH_2-CH_2-) місток з утворенням циклопропіленового фрагмента $>C(-CH_2-CH_2-)$,

де зазначені циклоалкіл і гетероцикліл являють собою насичені моно- або біциклічні кільцеві системи,

де зазначений гетероцикліл містить від 1 до 2 кільцевих членів, незалежно вибраних із N, NH, $>N(C_{1-4}\text{-алкілу})$, $>NCO(C_{1-4}\text{-алкілу})$, $>NS(=O)_2(C_{1-4}\text{-алкілу})$ і O, і необов'язково 1 кільцевий член, вибраний з $>C=O$ і $>S(=O)_r$, де $r=0, 1$ або 2 ,

за умови, що зазначений гетероцикліл не містить між кільцевими членами будь-яких зв'язків гетероатом-гетероатом, інших, ніж N-N, N-O і $N-S(=O)_{r=1,2}$, і

де зазначені циклоалкіл і гетероцикліл необов'язково заміщені 1-2 атомами F і необов'язково заміщені 1-2 замісниками, незалежно вибраними із Cl, -CN, $-CONH_2$, $-CONH(C_{1-4}\text{-алкілу})$, $-CON(C_{1-4}\text{-алкілу})_2$, -COOH, $-COO-C_{1-4}\text{-алкілу}$, OH, $-O-C_{1-3}\text{-алкілу}$, необов'язково заміщеного 1-3 атомами F, і із $C_{1-4}\text{-алкілу}$, необов'язково заміщеного 1-3 атомами F або 1 замісником, вибраним із -CN, OH, $-O-C_{1-4}\text{-алкілу}$.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, R^4 вибирають із групи $R^4\text{-G2b}$, що складається з - $C_{0-2}\text{-алкілен-C}_{3-8}\text{-циклоалкілу}$ і - $C_{0-2}\text{-алкілен-C}_{3-8}\text{-гетероциклілу}$,

де зазначені циклоалкіл і гетероцикліл являють собою насичені моно- або біциклічні кільцеві системи,

де зазначений гетероцикліл містить 1 кільцевий член, вибраний з N, NH і O, і

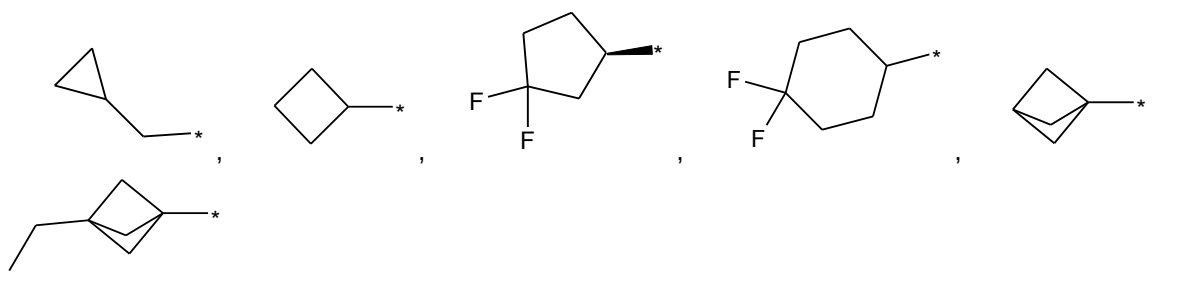
де зазначені циклоалкіл і гетероцикліл необов'язково заміщені 1-2 атомами F і необов'язково заміщені 1-2 замісниками, незалежно вибраними із Cl, -CN, OCH_3 , CH_3 і CH_2CH_3 .

Відповідно до іншого варіанта здійснення, R^4 вибирають із групи $R^4\text{-G3b}$, що складається з - $C_{0-1}\text{-алкілен-C}_{3-6}\text{-циклоалкілу}$,

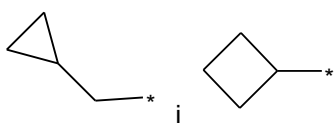
де зазначений циклоалкіл являє собою насичену моно- або біциклічну кільцеву систему, і

де зазначений циклоалкіл необов'язково заміщений 1-2 атомами F і необов'язково заміщений 1 CH_3 або CH_2CH_3 .

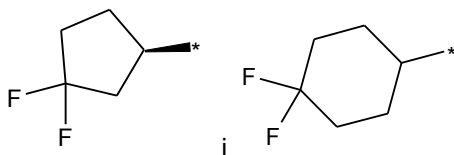
Відповідно до іншого варіанта здійснення, R^4 вибирають із групи $R^4\text{-G4b}$, що складається з



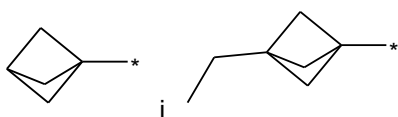
Відповідно до іншого варіанта здійснення, R^4 вибирають із групи $R^4\text{-G5b}$, що складається з



Відповідно до іншого варіанта здійснення, R^4 вибирають із групи $R^4\text{-G6b}$, що складається з



Відповідно до іншого варіанта здійснення, R^4 вибирають із групи $R^4\text{-G7b}$, що складається з



Відповідно до одного варіанта здійснення, R^4 вибирають із групи $R^4\text{-G1c}$, що складається з -

C₀₋₃-алкіленфенілу і -C₀₋₃-алкіленгетероарилу,

де зазначений алкілен необов'язково заміщений 1-2 замісниками, вибраними із F і CH₃,
де 2 атоми Н 1 групи >CH₂ зазначеного алкілену необов'язково замінені на етиленовий (-CH₂-CH₂-) місток з утворенням циклопропіленового фрагмента >C(-CH₂-CH₂-),

5 де зазначений гетероарил являє собою 5-членний моноцикл, який містить 1 кільцевий член, вибраний з N, NH, O і S, і який необов'язково додатково містить від 1 до 2 кільцевих членів N, або 6-членний моноцикл, який містить від 1 до 2 кільцевих членів N, і

10 де зазначені феніл і гетероарил необов'язково заміщені 1-3 замісниками, незалежно вибраними із F, Cl, Br, C₃₋₄-циклоалкілу, -CN, -CONH₂, -CONH(C₁₋₄-алкілу), -CON(C₁₋₄-алкілу)₂, -COOH, -COO-C₁₋₄-алкілу, -NHCO-C₁₋₄-алкілу, -NHS(=O)₂-C₁₋₄-алкілу, -S(=O)_r-C₁₋₄-алкілу, де r=0, 1 або 2, із -O-C₁₋₄-алкілу, необов'язково заміщеного 1-3 атомами F, і із C₁₋₄-алкілу, необов'язково заміщеного 1-3 атомами F або 1 замісником, вибраним із -CN, OH і -O-C₁₋₄-алкілу.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, R⁴ вибирають із групи R⁴-G2с, що складається з -C₀₋₂-алкіленфенілу і -C₀₋₂-алкіленгетероарилу,

15 де зазначений алкілен необов'язково заміщений 1-2 групами CH₃,

де 2 атоми Н 1 групи >CH₂ зазначеного алкілену необов'язково замінені на етиленовий (-CH₂-CH₂-) місток з утворенням циклопропіленового фрагмента >C(-CH₂-CH₂-),

20 де зазначений гетероарил являє собою 5-членний моноцикл, який містить 1 кільцевий член, вибраний з N, NH, O і S, і який необов'язково додатково містить 1 кільцевий член N, або 6-членний моноцикл, який містить від 1 до 2 кільцевих членів N, і

де зазначені феніл і гетероарил необов'язково заміщені 1-3 замісниками, незалежно вибраними із F, Cl, Br, -CN, -O-C₁₋₃-алкілу, необов'язково заміщеного 1-3 атомами F, і із C₁₋₃-алкілу, необов'язково заміщеного 1-3 атомами F або 1 замісником, вибраним із -CN і -O-C₁₋₂-алкілу.

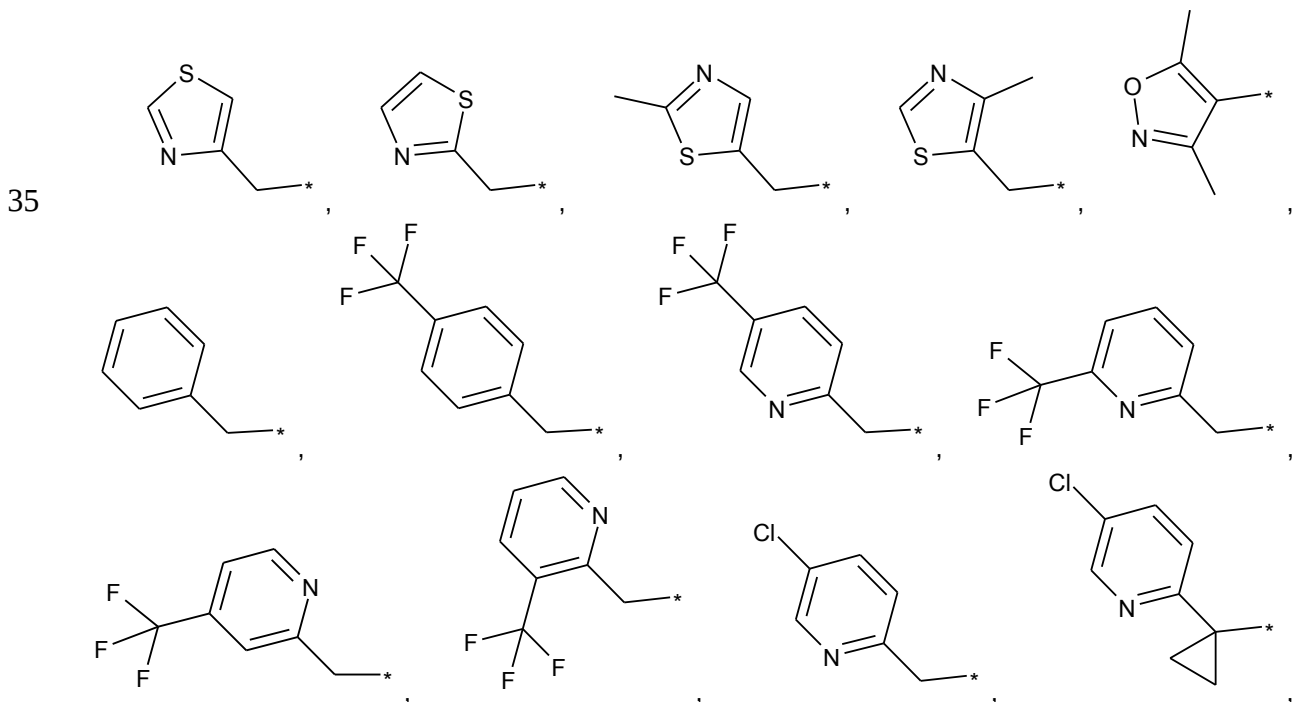
25 Відповідно до іншого варіанта здійснення, R⁴ вибирають із групи R⁴-G3с, що складається з -C₀₋₁-алкіленфенілу і -C₀₋₁-алкіленгетероарилу,

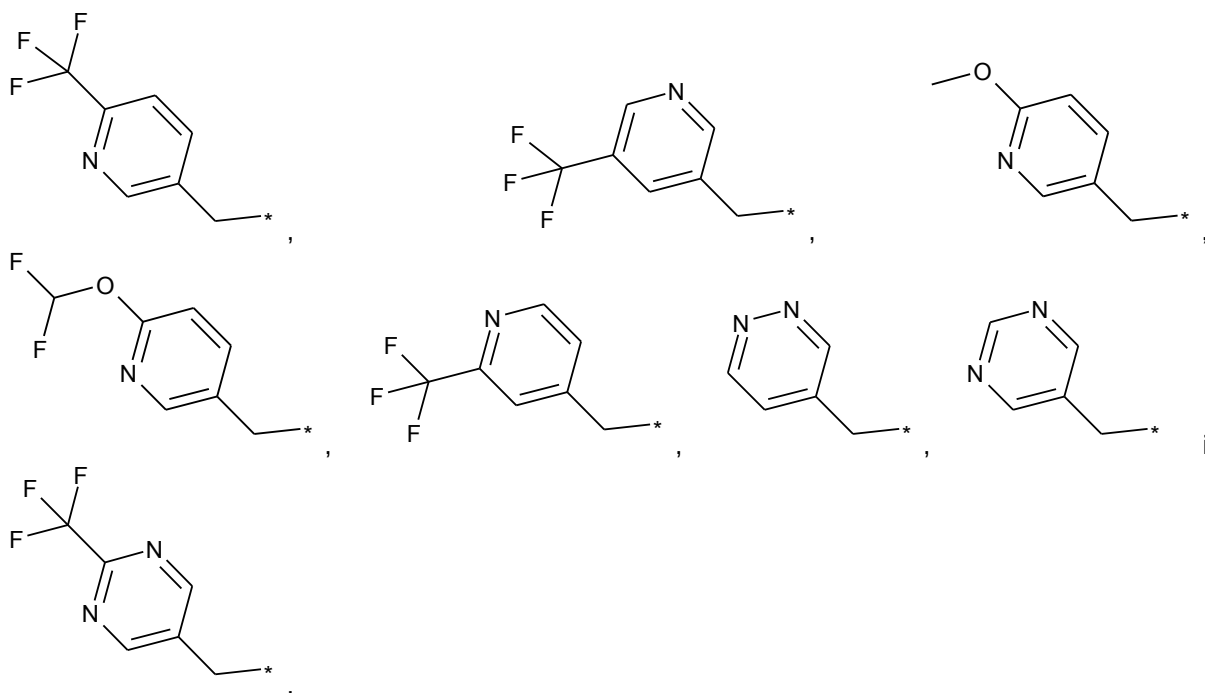
де 2 атоми Н 1 групи >CH₂ зазначеного алкілену необов'язково замінені на етиленовий (-CH₂-CH₂-) місток з утворенням циклопропіленового фрагмента >C(-CH₂-CH₂-),

30 де зазначений гетероарил являє собою 5-6-членний моноцикл, який містить 1 кільцевий член =N- і який необов'язково містить 1 кільцевий член, вибраний з =N-, >NH, S і O, і

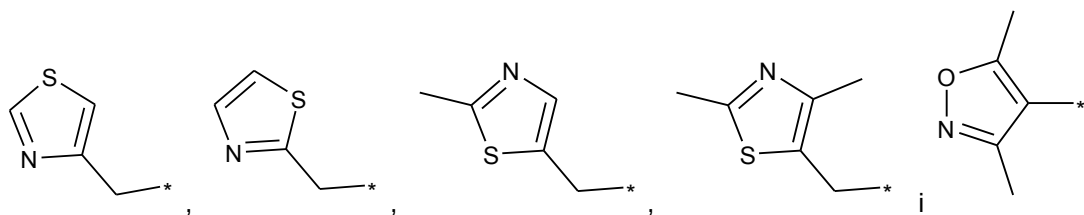
де зазначені феніл і гетероарил необов'язково заміщені 1-3 замісниками, незалежно вибраними із F, Cl, -CN, OCH₃, OCHF₂, OCF₃, CH₃, CHF₂ і CF₃.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, R⁴ вибирають із групи R⁴-G4с, що складається з



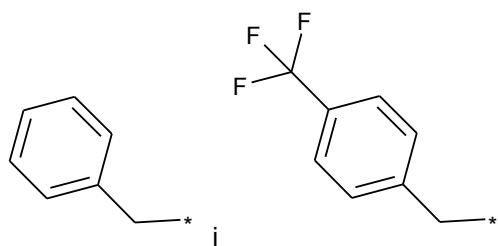


5 Відповідно до іншого варіанта здійснення, R^4 вибирають із групи R^4 -G5с, що складається з

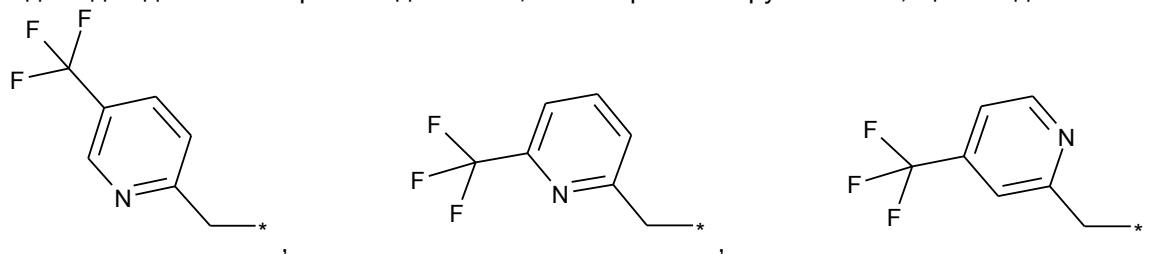


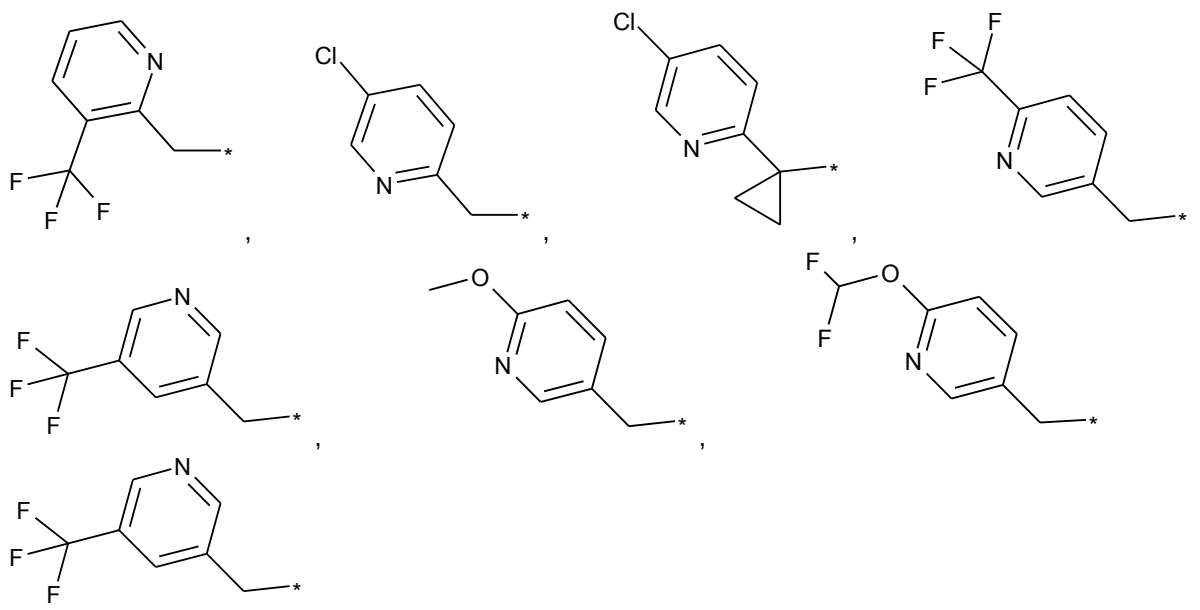
Відповідно до іншого варіанта здійснення, R^4 вибирають із групи R^4 -G6с, що складається з

10

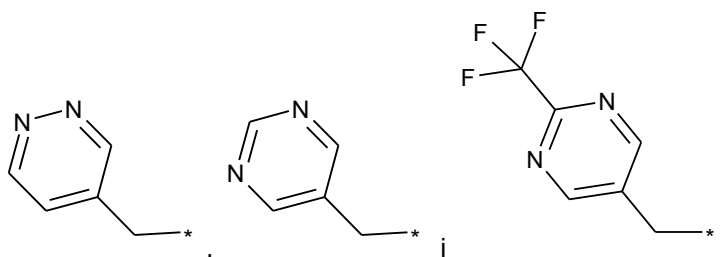


Відповідно до іншого варіанта здійснення, R^4 вибирають із групи R^4 -G7с, що складається з





5 Відповідно до іншого варіанта здійснення, R^4 вибирають із групи R^4 -G8c, що складається з



10 Відповідно до одного варіанта здійснення, R^3 і R^4 вибирають із групи $R^{3/4}$ -G1a, в якій R^3 і R^4 , разом з амідним атомом N, до якого вони приєднані, утворюють насичений 3-8-членний моноциклічний гетероциклі, який необов'язково додатково містить від 1 до 2 кільцевих членів, незалежно вибраних із

>NH, >N(C_{1-4} -алкілу), >N(CO- C_{1-3} -алкілу), >N(S(=O)₂- C_{1-3} -алкілу) і O, і

який необов'язково містить 1 кільцевий член, вибраний з >C=O і >S(=O)_r, де r=0, 1 або 2,

15 за умови, що зазначений гетероциклі не містить між кільцевими членами будь-яких зв'язків гетероатом-гетероатом, інших, ніж N-N, N-O і N-S(=O)_{r=1,2},

де зазначений гетероциклі необов'язково заміщений 1-4 атомами F,

необов'язково заміщений 1-4 C_{1-3} -алкільними групами, необов'язково заміщеними 1-3 атомами F, і

20 необов'язково заміщений 1-2 замісниками, вибраними із Cl, -CN, -CONH₂, -CONH(C_{1-4} -алкілу), -CON(C_{1-4} -алкілу)₂, -COOH, -COO- C_{1-4} -алкілу, HO- C_{1-3} -алкілену-, C_{1-3} -алкіл-O- C_{1-3} -алкілену-, C_{1-3} -алкіл-CO-NH-, C_{1-3} -алкіл-S(=O)₂-NH-, OH і C_{1-3} -алкіл-O-, необов'язково заміщеного 1-3 атомами F.

25 Відповідно до одного варіанта здійснення, R^3 і R^4 вибирають із групи $R^{3/4}$ -G2a, в якій R^3 і R^4 , разом з амідним атомом N, до якого вони приєднані, утворюють насичений 3-8-членний моноциклічний гетероциклі,

який необов'язково додатково містить 1 кільцевий член, вибраний з >NH, >N(C_{1-4} -алкілу), >N(CO- C_{1-3} -алкілу), >N(S(=O)₂- C_{1-3} -алкілу) і O, і який необов'язково містить 1 кільцевий член,

30 вибраний з >C=O і >S(=O)_r, де r=0, 1 або 2, за умови, що зазначений гетероциклі не містить між кільцевими членами будь-яких зв'язків гетероатом-гетероатом, інших, ніж N-S(=O)_{r=1,2},

де зазначений гетероциклі необов'язково заміщений 1-2 атомами F,

необов'язково заміщений 1-4 C_{1-3} -алкільними групами, необов'язково заміщеними 2-3 атомами F, і

необов'язково заміщений 1-2 замісниками, вибраними із Cl, -CN, -CON(C_{1-4} -алкілу)₂, -COO- C_{1-4} -алкілу, C_{1-3} -алкіл-O- C_{1-3} -алкілену- і C_{1-3} -алкіл-O-.

35 Відповідно до одного варіанта здійснення, R^3 і R^4 вибирають із групи $R^{3/4}$ -G3a, в якій R^3 і R^4 ,

разом з амідним атомом N, до якого вони приєднані, утворюють насичений 4-6-членний моноциклічний гетероциклі, який необов'язково додатково містить 1 кільцевий член, вибраний з $>N(C_{1-4}\text{-алкілу})$ і O, який не розташований поряд з амідним атомом N,

5 де зазначений гетероциклі необов'язково заміщений 1-2 атомами F, необов'язково заміщений 1-4 C_{1-3} -алкільними групами, необов'язково заміщеними 2-3 атомами F, і

необов'язково заміщений 1-2 замісниками, вибраними із Cl, -CN, -CON(C_{1-4} -алкілу)₂, -COO- C_{1-4} -алкілу, C_{1-3} -алкіл-O- C_{1-3} -алкілену- і C_{1-3} -алкіл-O-.

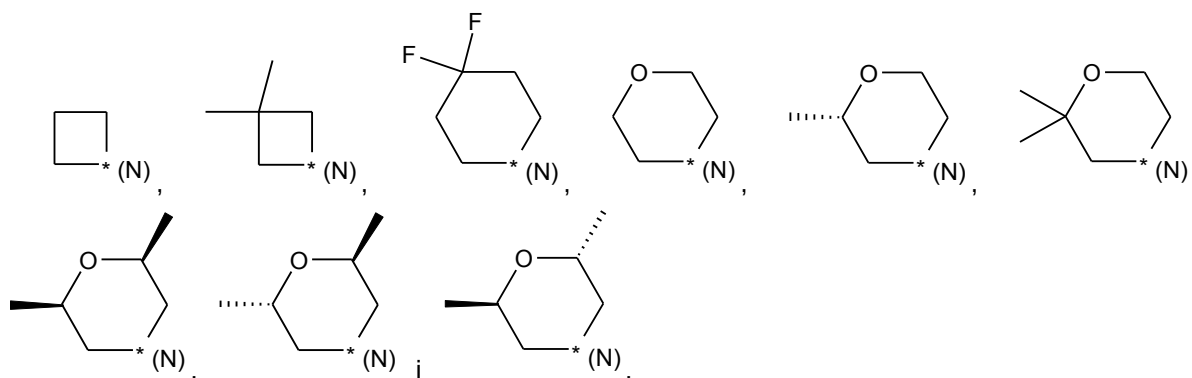
10 Відповідно до одного варіанта здійснення, R^3 і R^4 вибирають із групи $R^{3/4}$ -G4a, в якій R^3 і R^4 , разом з амідним атомом N, до якого вони приєднані, утворюють насичений 4-6-членний моноциклічний гетероциклі,

який необов'язково містить 1 кільцевий член O, який не розташований поряд з амідним атомом N,

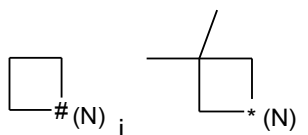
15 де зазначений гетероциклі необов'язково заміщений 2 атомами F і необов'язково заміщений 1-2 групами CH_3 .

Відповідно до одного варіанта здійснення, R^3 і R^4 вибирають із групи $R^{3/4}$ -G5a, в якій R^3 і R^4 , разом з амідним атомом N, до якого вони приєднані, утворюють гетероциклі, вибраний із групи, що складається з

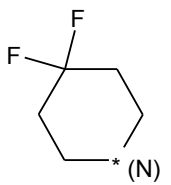
20



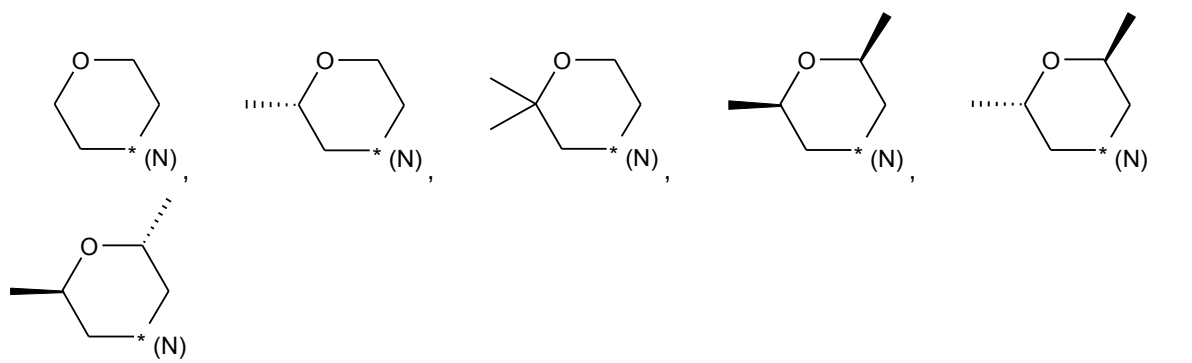
25 Відповідно до одного варіанта здійснення, R^3 і R^4 вибирають із групи $R^{3/4}$ -G6a, в якій R^3 і R^4 , разом з амідним атомом N, до якого вони приєднані, утворюють гетероциклі, вибраний із групи, що складається з



30 Відповідно до одного варіанта здійснення, R^3 і R^4 вибирають із групи $R^{3/4}$ -G7a, в якій R^3 і R^4 , разом з амідним атомом N, до якого вони приєднані, утворюють гетероциклі



35 Відповідно до одного варіанта здійснення, R^3 і R^4 вибирають із групи $R^{3/4}$ -G8a, в якій R^3 і R^4 , разом з амідним атомом N, до якого вони приєднані, утворюють гетероциклі, вибраний із групи, що складається з



Відповідно до одного варіанта здійснення, R^3 і R^4 вибирають із групи $R^{3/4}$ -G1b, в якій R^3 і R^4 , разом з амідним атомом N, до якого вони приєднані, утворюють насичений 5-12-членний біциклічний гетероцикліт,

який необов'язково додатково містить від 1 до 3 кільцевих членів, незалежно вибраних із $>N-$, $>NH$, $>N(C_{1-4}\text{-алкілу})$, $>N(CO-C_{1-3}\text{-алкілу})$, $>N(S(=O)_2-C_{1-3}\text{-алкілу})$ і O, і

який необов'язково містить 1 кільцевий член, вибраний з $>C=O$ і $>S(=O)_r$, де $r=0, 1$ або 2 , за умови, що зазначений гетероцикліт не містить між кільцевими членами будь-яких зв'язків гетероатом-гетероатом, інших, ніж N-N, N-O і $N-S(=O)_{r=1,2}$,

де зазначений гетероцикліт необов'язково заміщений 1-6 атомами F, необов'язково заміщений 1-4 C_{1-3} -алкільними групами, необов'язково заміщеними 1-3 атомами F, і

необов'язково заміщений 1-2 замісниками, вибраними із Cl, -CN, -CONH₂, -CONH(C_{1-4} -алкілу), -CON(C_{1-4} -алкілу)₂, -COOH, -COO- C_{1-4} -алкілу, HO- C_{1-3} -алкілену-, C_{1-3} -алкіл-O- C_{1-3} -алкілену-, C_{1-3} -алкіл-CO-NH-, C_{1-3} -алкіл-S(=O)₂-NH-, OH і C_{1-3} -алкіл-O-.

Відповідно до одного варіанта здійснення, R^3 і R^4 вибирають із групи $R^{3/4}$ -G2b, в якій R^3 і R^4 , разом з амідним атомом N, до якого вони приєднані, утворюють насичений 6-11-членний біциклічний гетероцикліт,

який необов'язково додатково містить від 1 до 2 кільцевих членів, незалежно вибраних із $>N-$, $>NH$, $>N(C_{1-4}\text{-алкілу})$, $>N(CO-C_{1-3}\text{-алкілу})$, $>N(S(=O)_2-C_{1-3}\text{-алкілу})$ і O, і

який необов'язково містить 1 кільцевий член, вибраний з $>C=O$ і $>S(=O)_r$, де $r=0, 1$ або 2 , за умови, що зазначений гетероцикліт не містить між кільцевими членами будь-яких зв'язків гетероатом-гетероатом, інших, ніж N-N, N-O і $N-S(=O)_{r=1,2}$,

де зазначений гетероцикліт необов'язково заміщений 1-6 атомами F, необов'язково заміщений 1-4 C_{1-3} -алкільними групами, необов'язково заміщеними 1-3 атомами F, і

необов'язково заміщений 1-2 замісниками, вибраними із Cl, -CN, -CONH₂, -CONH(C_{1-4} -алкілу), -CON(C_{1-4} -алкілу)₂, -COOH, -COO- C_{1-4} -алкілу, HO- C_{1-3} -алкілену-, C_{1-3} -алкіл-O- C_{1-3} -алкілену-, C_{1-3} -алкіл-CO-NH-, C_{1-3} -алкіл-S(=O)₂-NH-, OH і C_{1-3} -алкіл-O-.

Відповідно до одного варіанта здійснення, R^3 і R^4 вибирають із групи $R^{3/4}$ -G3b, в якій R^3 і R^4 , разом з амідним атомом N, до якого вони приєднані, утворюють насичений 6-11-членний містковий або спіро біциклічний гетероцикліт,

який необов'язково додатково містить від 1 до 2 кільцевих членів, незалежно вибраних із $>N-$, $>NH$, $>N(C_{1-4}\text{-алкілу})$ і O, які не розташовані поряд з амідним атомом N,

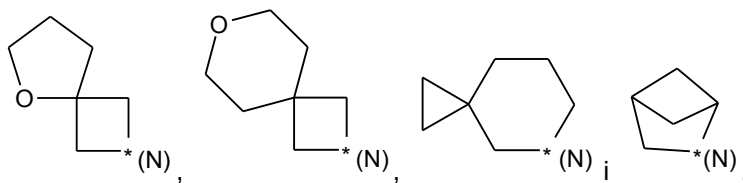
за умови, що зазначений гетероцикліт не містить між кільцевими членами будь-яких зв'язків O-O,

де зазначений гетероцикліт необов'язково заміщений 1-4 атомами F, необов'язково заміщений 1-2 C_{1-3} -алкільними групами, необов'язково заміщеними 1-3 атомами F, і

необов'язково заміщений 1-2 замісниками, вибраними із Cl, -CN, -CON(C_{1-4} -алкілу)₂, -COO- C_{1-4} -алкілу, C_{1-3} -алкіл-O- C_{1-3} -алкілену- і C_{1-3} -алкіл-O-.

Відповідно до одного варіанта здійснення, R^3 і R^4 вибирають із групи $R^{3/4}$ -G4b, в якій R^3 і R^4 , разом з амідним атомом N, до якого вони приєднані, утворюють насичений 6-10-членний містковий або спіро біциклічний гетероцикліт, який необов'язково містить 1 кільцевий член O, який не розташований поряд з амідним атомом N.

Відповідно до одного варіанта здійснення, R^3 і R^4 вибирають із групи $R^{3/4}$ -G5b, в якій R^3 і R^4 , разом з амідним атомом N, до якого вони приєднані, утворюють гетероцикліт, вибраний із групи, що складається з



Відповідно до одного варіанта здійснення, R^3 і R^4 вибирають із групи $R^{3/4}$ -G1с, в якій R^3 і R^4 , разом з амідним атомом N, до якого вони приєднані, утворюють 7-12-членну конденсовану біциклічну кільцеву систему,

де зазначена біциклічна кільцева система являє собою гетероцикліл або гетероарил, який складається із

одного неароматичного кільця, яке містить зазначений амідний атом N і яке необов'язково додатково містить від 1 до 2 кільцевих членів, незалежно вибраних із =N-, >N-, >NH, >N(C₁₋₄-алкілу), >N(CO-C₁₋₃-алкілу), >N(S(=O)₂-C₁₋₃-алкілу) і O, і

який необов'язково містить 1 кільцевий член, вибраний з >C=O і >S(=O)_r, де r=0, 1 або 2, за умови, що між членами зазначеного неароматичного кільця відсутні будь-які зв'язки гетероатом-гетероатом, інші, ніж N-N, N-O і N-S(=O)_{r=1,2},

і одного ароматичного кільця, вибраного із 5-членних моноциклів, які містять 1 кільцевий член, вибраний з NH, N, O і S, і які необов'язково додатково містять від 1 до 2 кільцевих членів N, і 6-членних моноциклів, які містять 0, 1 або 2 кільцевих члени N,

де зазначена біциклічна кільцева система необов'язково заміщена 1-4 атомами F,

необов'язково заміщена 1-4 C₁₋₃-алкільними групами, необов'язково заміщеними 1-3 атомами F, і

необов'язково заміщена 1-2 замісниками, вибраними із Cl, -CN, -CONH₂, -CONH(C₁₋₄-алкілу), -CON(C₁₋₄-алкілу)₂, -COOH, -COO-C₁₋₄-алкілу, HO-C₁₋₃-алкілену-, C₁₋₃-алкіл-O-C₁₋₃-алкілену-, C₁₋₃-алкіл-CO-NH-, C₁₋₃-алкіл-S(=O)₂-NH-, OH і C₁₋₃-алкіл-O-, необов'язково заміщеного 1-3 атомами F.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, R^3 і R^4 вибирають із групи $R^{3/4}$ -G2с, в якій R^3 і R^4 , разом з амідним атомом N, до якого вони приєднані, утворюють 8-10-членну конденсовану біциклічну кільцеву систему,

де зазначена біциклічна кільцева система являє собою гетероцикліл або гетероарил, який складається із

одного неароматичного кільця, яке містить зазначений амідний атом N і яке необов'язково містить 1 кільцевий член, вибраний з =N-, >N- і O,

і одного ароматичного кільця, вибраного із 5-членних моноциклів, які містять 1 кільцевий член, вибраний з N, NH, O і S, і які необов'язково додатково містять 1 кільцевий член N, і фенілу і піридину,

де зазначена біциклічна кільцева система необов'язково заміщена 1-2 атомами F,

необов'язково заміщена 1-2 C₁₋₂-алкільними групами, необов'язково заміщеними 1-3 атомами F, і

необов'язково заміщена 1-2 замісниками, вибраними із Cl і C₁₋₂-алкіл-O-, необов'язково заміщеного 1-3 атомами F.

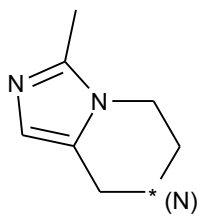
Відповідно до іншого варіанта здійснення, R^3 і R^4 вибирають із групи $R^{3/4}$ -G3с, в якій R^3 і R^4 , разом з амідним атомом N, до якого вони приєднані, утворюють 8-9-членний конденсований біциклічний гетероарил,

де зазначений гетероарил складається із одного неароматичного кільця, яке містить зазначений амідний атом N і яке необов'язково містить 1 кільцевий член >N-, який не розташований поряд з амідним атомом N,

і одного піразоло або імідазоло кільця,

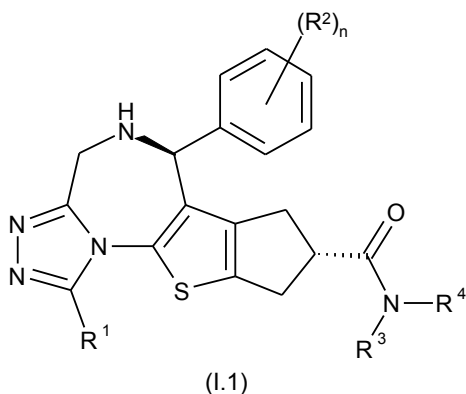
де зазначений гетероарил необов'язково заміщений 1-2 групами CH₃.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, R^3 і R^4 вибирають із групи $R^{3/4}$ -G4с, в якій R^3 і R^4 , разом з амідним атомом N, до якого вони приєднані, утворюють гетеро арил

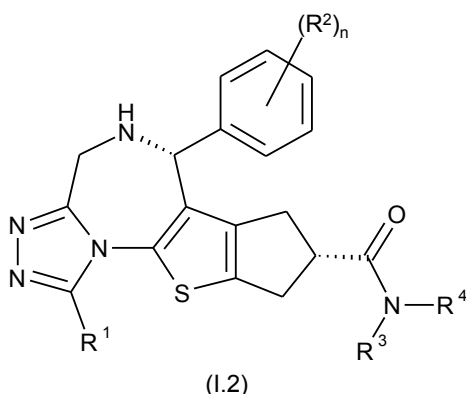


Стереохімія:

Відповідно до одного варіанта здійснення, стереохімія сполуки формули (I.0) відповідає формулі (I.1)



Відповідно до іншого варіанта здійснення, стереохімія сполуки формули (I.0) відповідає формулі (I.2)



Додаткові переважні субродові варіанти сполук формули (I.0) представлені у вигляді варіантів здійснення (I-a) - (I-z) у наступній Таблиці 1, де використовуються згадані вище визначення замісників. Наприклад, запис R¹-G1 в стовпці R¹ і рядку (I-a) означає, що у варіанті здійснення (I-a) замісник R¹ вибраний із визначення, позначеного як R¹-G1. Те саме аналогічно застосовують до інших змінних, включених у загальні формули.

Таблиця 1:

Варіант здійснення	Замісники				
	R¹	R²	n	R³	R⁴
(I-a)	R¹-G1	R²-G1	n-G1	R³-G1	R⁴-G1a або R⁴-G1b або R⁴-G1c
(I-b)	R¹-G1	R²-G1	n-G1	R³/⁴-G1a або R³/⁴-G1b або R³/⁴-G1c	
(I-c)	R¹-G1	R²-G1	n-G1	R³-G1	R⁴-G2a або R⁴-G1b або R⁴-G1c
(I-d)	R¹-G1	R²-G1	n-G1	R³/⁴-G2a або R³/⁴-G2b або R³/⁴-G1c	

Таблиця 1 (продовження)

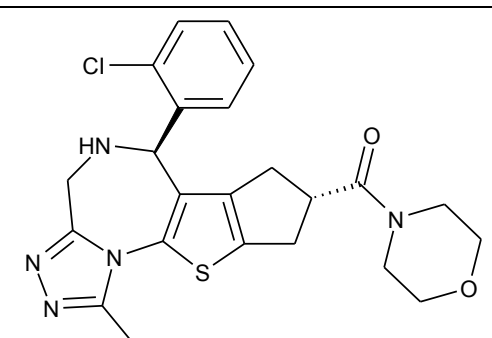
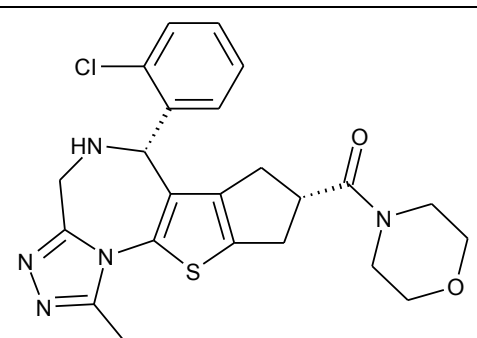
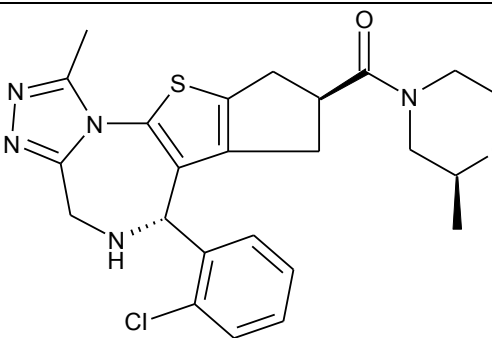
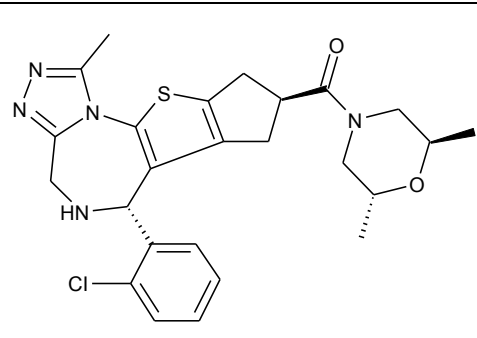
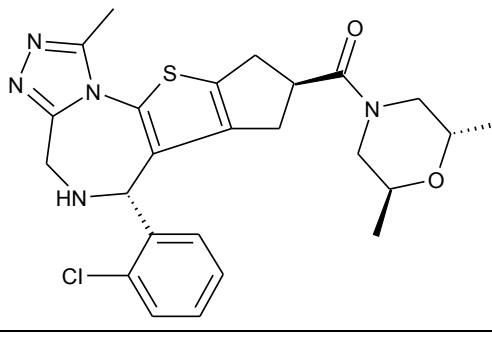
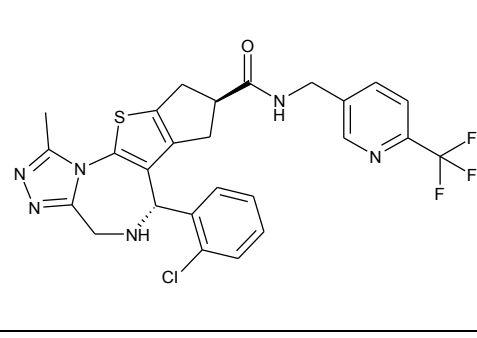
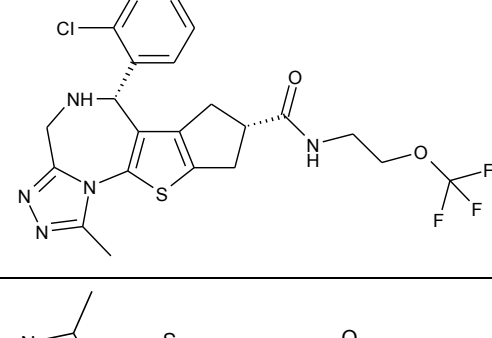
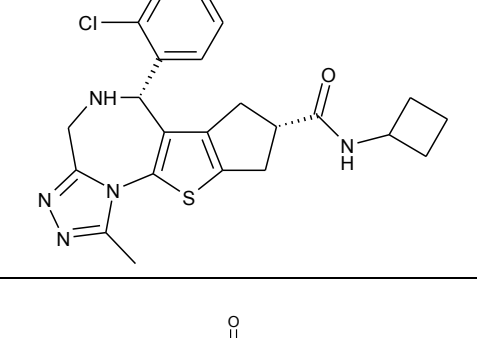
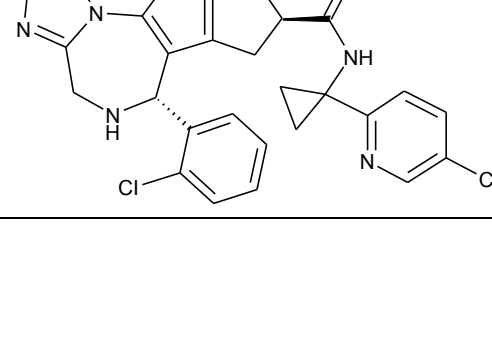
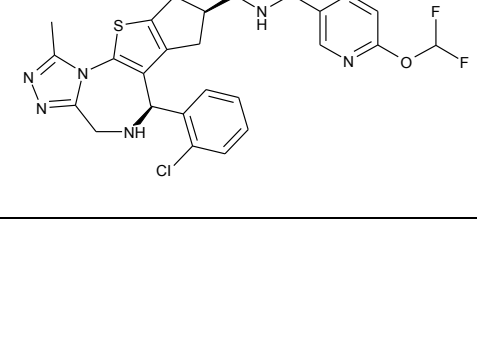
Варіант здійснення	Замісники				
	R ¹	R ²	n	R ³	R ⁴
(I-e)	R ¹ -G1	R ² -G1	n-G2	R ³ -G1	R ⁴ -G2a або R ⁴ -G2b або R ⁴ -G2c
(I-f)	R ¹ -G1	R ² -G1	n-G2	R ^{3/4} -G2a або R ^{3/4} -G2b або R ^{3/4} -G2c	
(I-g)	R ¹ -G1	R ² -G2	n-G2	R ³ -G1	R ⁴ -G2a або R ⁴ -G2b або R ⁴ -G2c
(I-h)	R ¹ -G1	R ² -G2	n-G2	R ^{3/4} -G2a або R ^{3/4} -G2b або R ^{3/4} -G2c	
(I-i)	R ¹ -G1	R ² -G2	n-G2	R ³ -G1	R ⁴ -G3a або R ⁴ -G2b або R ⁴ -G2c
(I-j)	R ¹ -G1	R ² -G2	n-G2	R ^{3/4} -G3a або R ^{3/4} -G3b або R ^{3/4} -G2c	
(I-k)	R ¹ -G2	R ² -G2	n-G2	R ³ -G1	R ⁴ -G3a або R ⁴ -G3b або R ⁴ -G3c
(I-l)	R ¹ -G2	R ² -G2	n-G2	R ^{3/4} -G3a або R ^{3/4} -G3b або R ^{3/4} -G3c	
(I-m)	R ¹ -G2	R ² -G3	n-G2	R ³ -G2	R ⁴ -G4a або R ⁴ -G3b або R ⁴ -G3c
(I-n)	R ¹ -G2	R ² -G3	n-G2	R ^{3/4} -G4a або R ^{3/4} -G4b або R ^{3/4} -G3c	
(I-o)	R ¹ -G3	R ² -G3	n-G2	R ³ -G3	R ⁴ -G5a або R ⁴ -G4b або R ⁴ -G4c
(I-p)	R ¹ -G3	R ² -G3	n-G2	R ^{3/4} -G5a або R ^{3/4} -G5b або R ^{3/4} -G4c	
(I-q)	R ¹ -G3	Ph-G1*		R ³ -G3	R ⁴ -G5a або R ⁴ -G4b або R ⁴ -G4c
(I-r)	R ¹ -G3	Ph-G1*		R ^{3/4} -G5a або R ^{3/4} -G5b або R ^{3/4} -G4c	
(I-s)	R ¹ -G4	R ² -G4	n-G4	R ³ -G3	R ⁴ -G5a або R ⁴ -G4b або R ⁴ -G4c
(I-t)	R ¹ -G4	R ² -G4	n-G4	R ^{3/4} -G5a або R ^{3/4} -G5b або R ^{3/4} -G4c	
(I-u)	R ¹ -G4	Ph-G2*		R ³ -G3	R ⁴ -G5a або R ⁴ -G4b або R ⁴ -G4c
(I-v)	R ¹ -G4	Ph-G2*		R ^{3/4} -G5a або R ^{3/4} -G5b або R ^{3/4} -G4c	
(I-w)	R ¹ -G4	Ph-G8*		R ³ -G3	R ⁴ -G5a або R ⁴ -G4b або R ⁴ -G4c
(I-x)	R ¹ -G4	Ph-G8*		R ³ -G3	R ⁴ -G7c
(I-y)	R ¹ -G4	Ph-G8*		R ^{3/4} -G5a або R ^{3/4} -G4c	
(I-z)	R ¹ -G4	Ph-G8*		R ^{3/4} -G8a	

* включаючи відповідну схему заміщення, як визначено в Ph-G1, Ph-G2 і Ph-G8, відповідно.

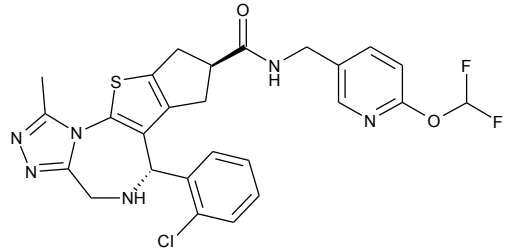
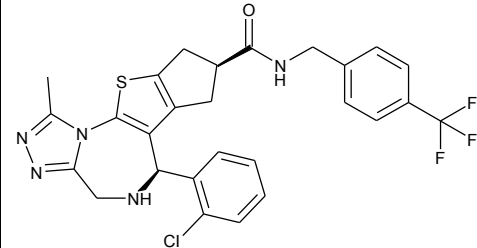
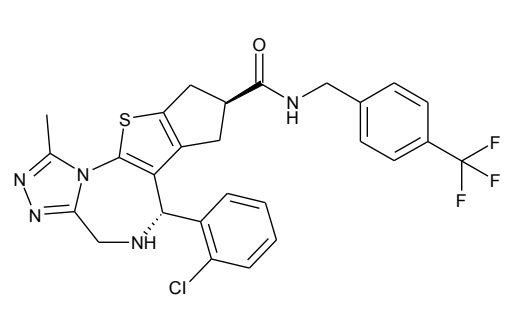
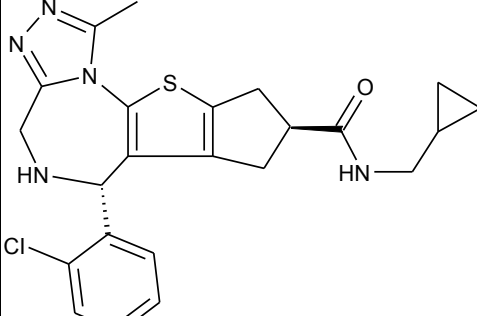
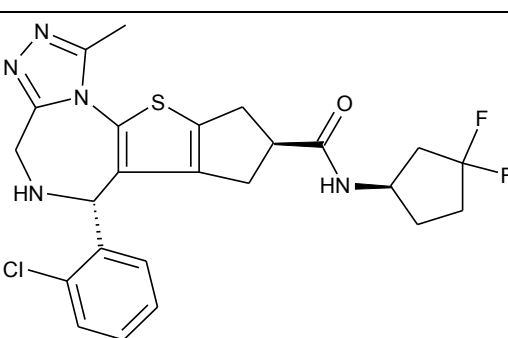
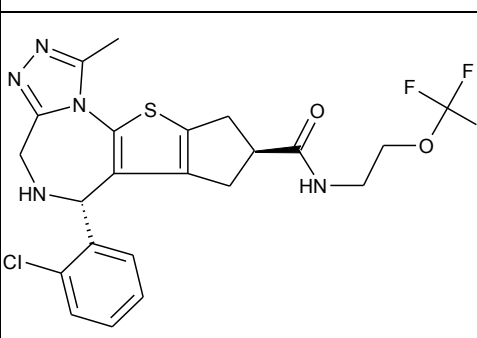
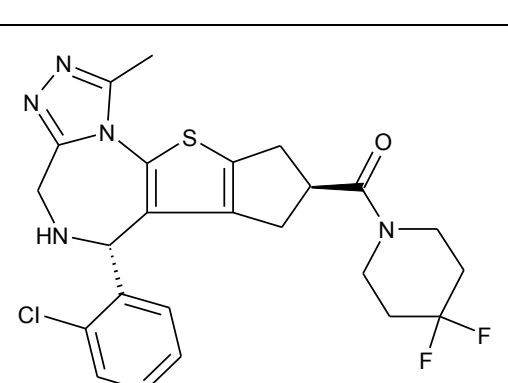
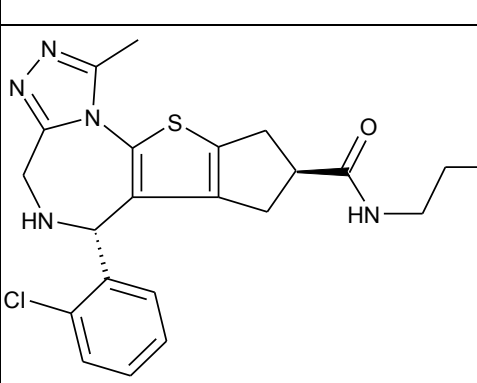
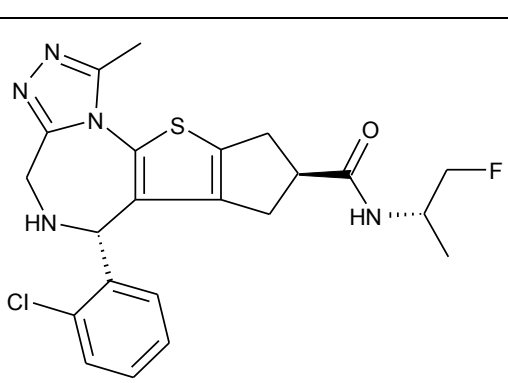
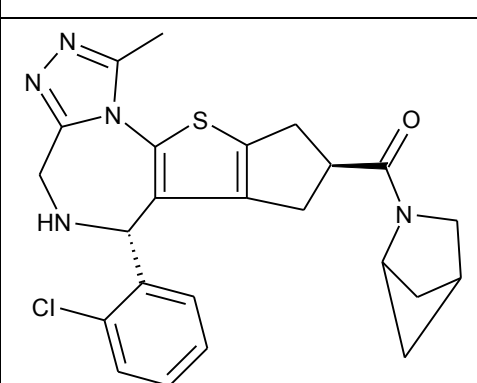
Особливо переважними є субродові варіанти (I-a) - (I-z), які щодо визначень R¹, R², R³, R⁴ і n відповідають субродовим варіантам (I-a) - (I-z) Таблиці 1, зокрема, (I-w) - (I-z), і де стереохімія сполук відповідає формулі (I.1), тобто варіанти здійснення (I.1-w), (I.1-x), (I.1-y) і (I.1-z).

Особливо кращими сполуками, їх солями, або будь-якими сольватами або гідратами, є ті, які описані в розділах "Приклади" та "Експериментальні дані".

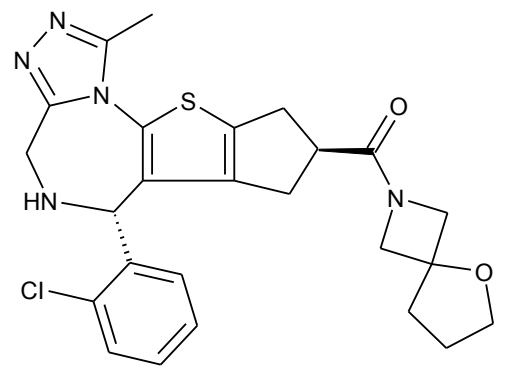
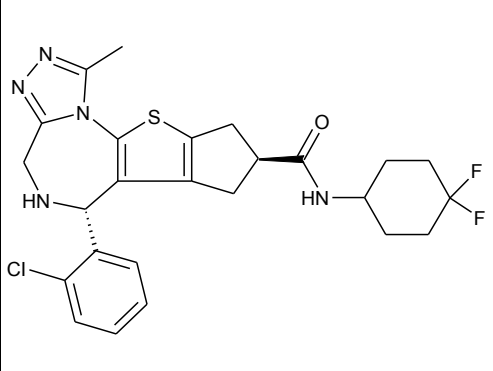
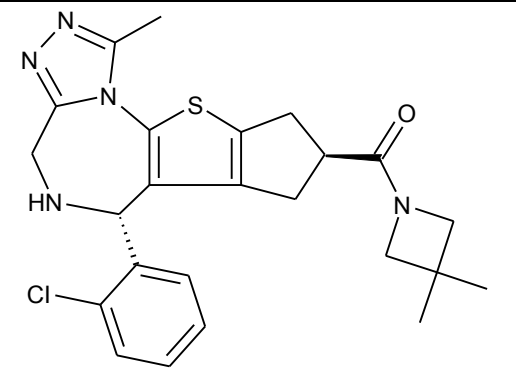
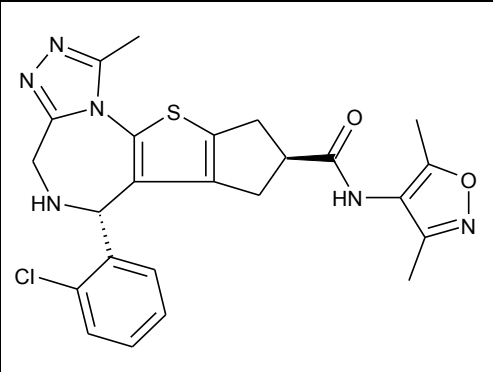
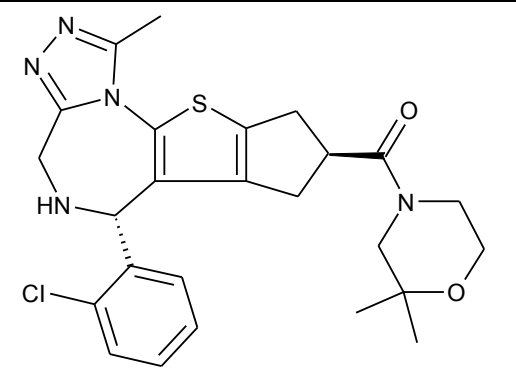
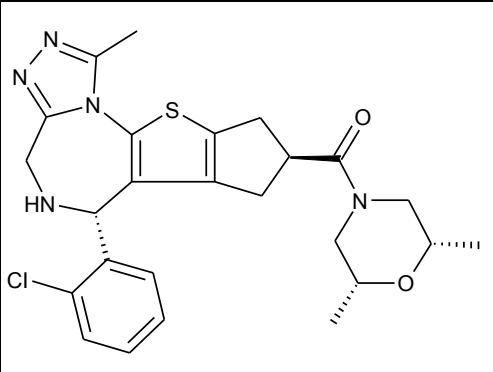
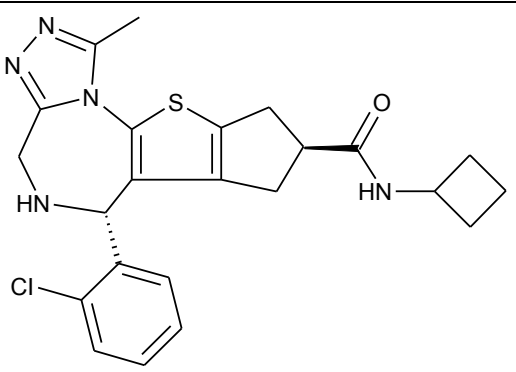
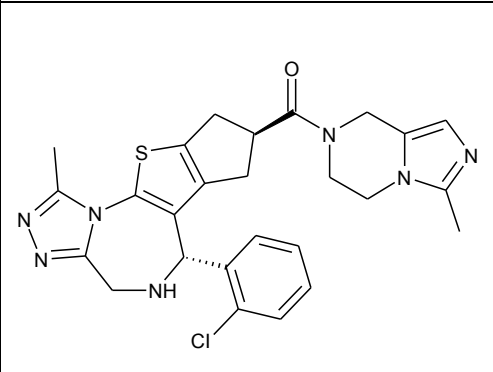
Відповідно до одного варіанта здійснення, сполуку формули (I.0) вибирають із групи, що складається з

Прикл.		Прикл.	
2		3	
4		5	
6		7	
8		9	
10		11	

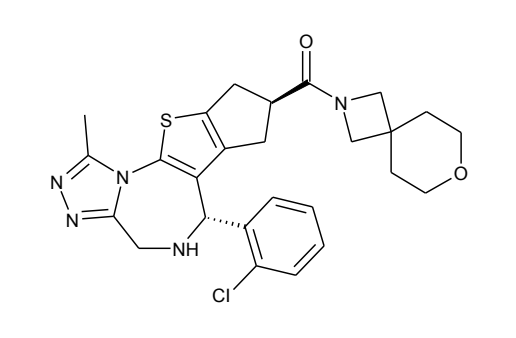
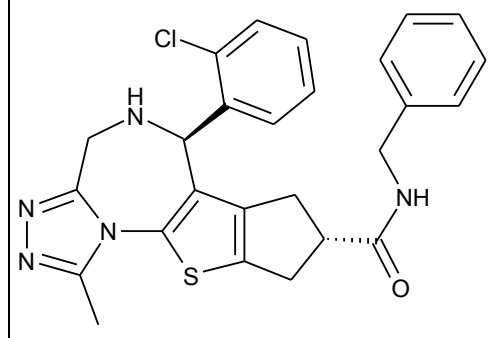
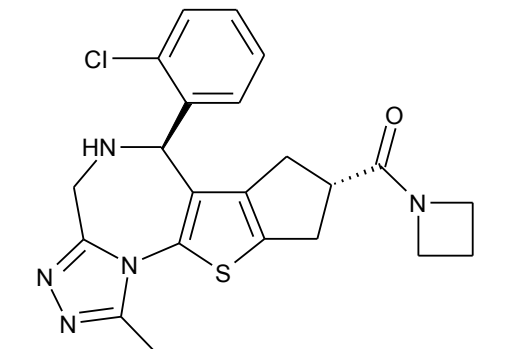
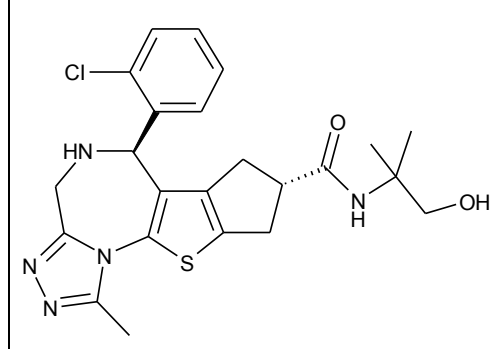
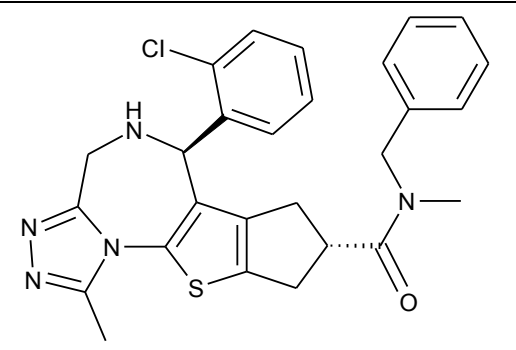
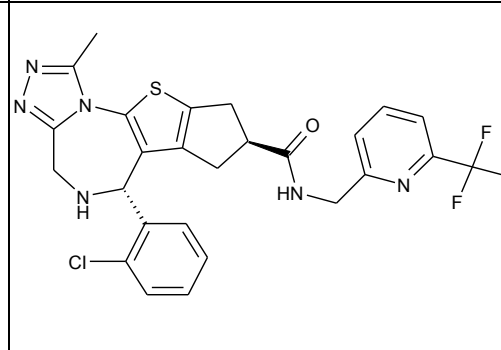
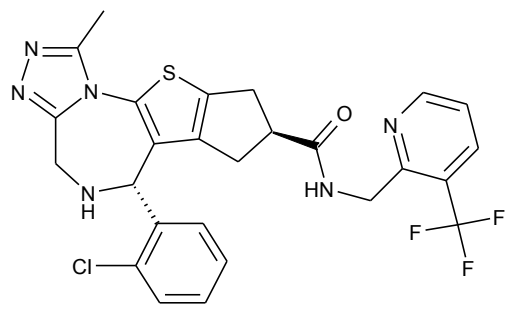
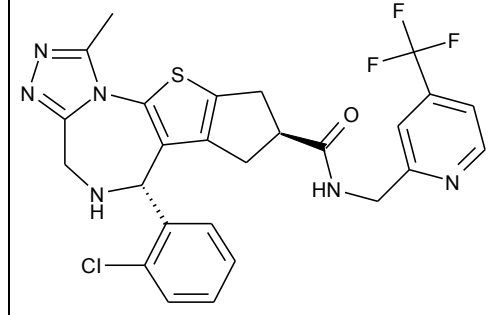
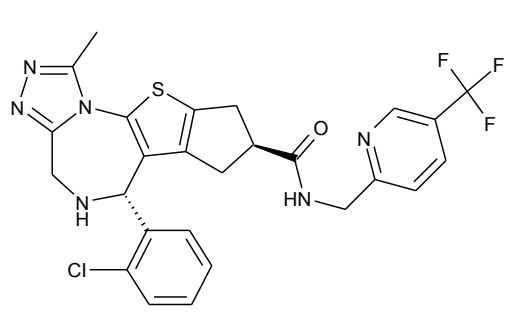
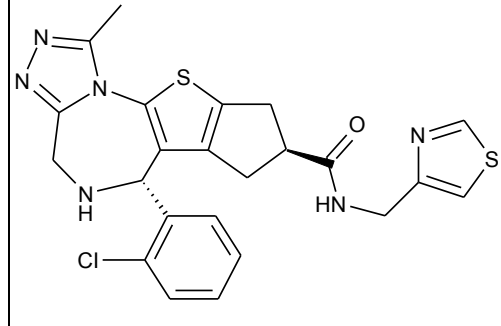
Продовження таблиці

12		13	
14		15	
16		17	
18		19	
20		21	

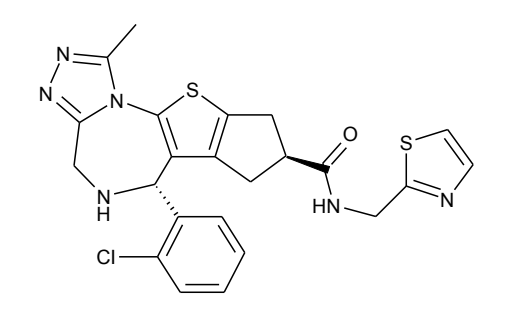
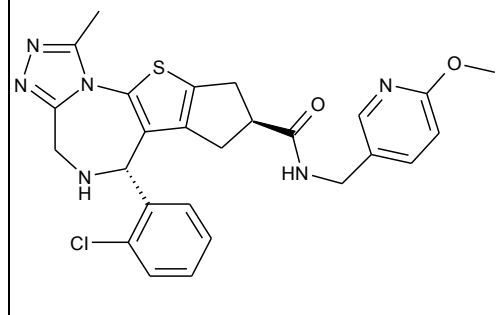
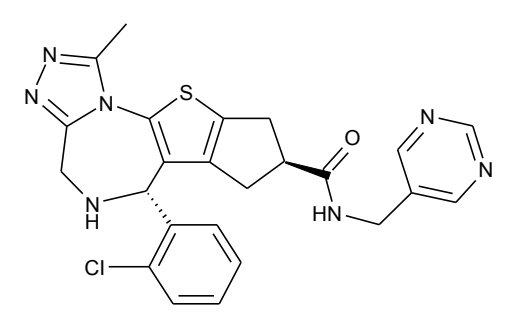
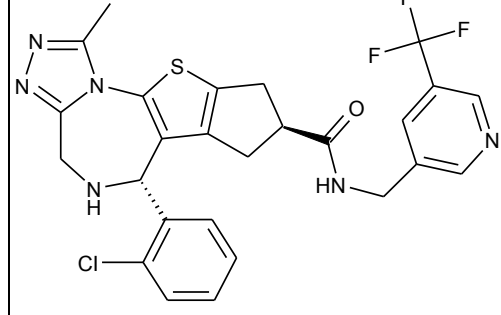
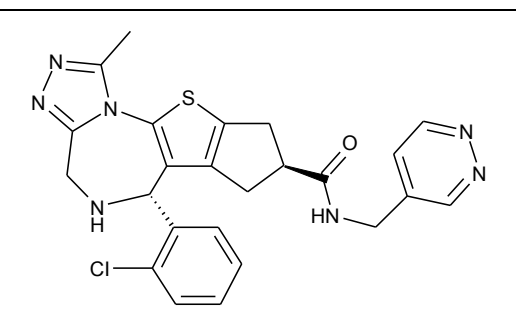
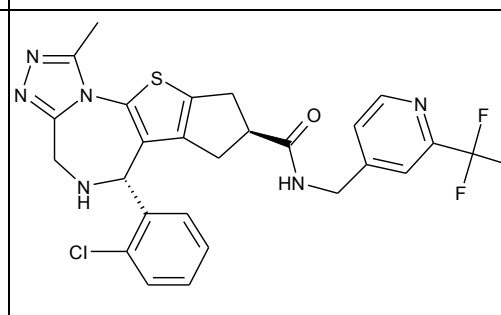
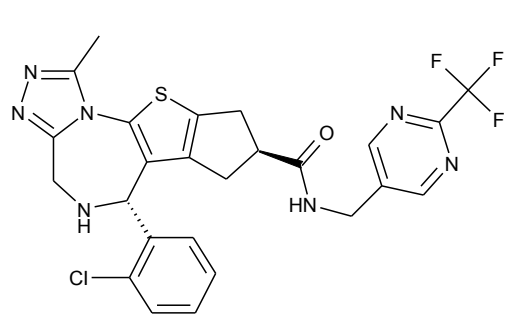
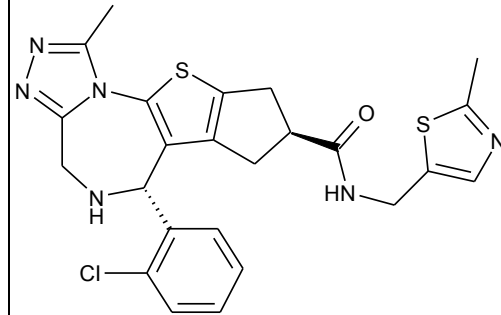
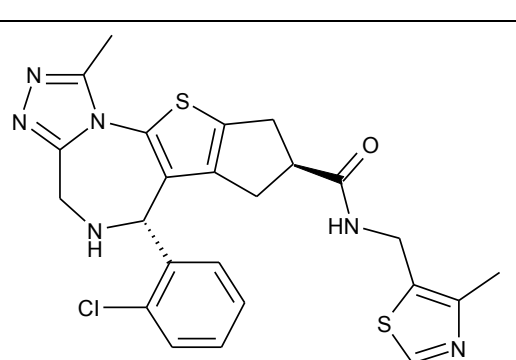
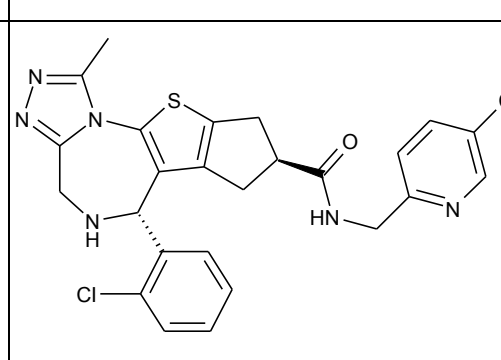
Продовження таблиці

22		23	
24		25	
26		27	
28		29	

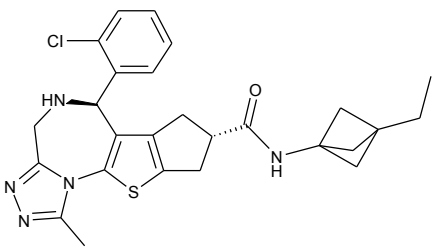
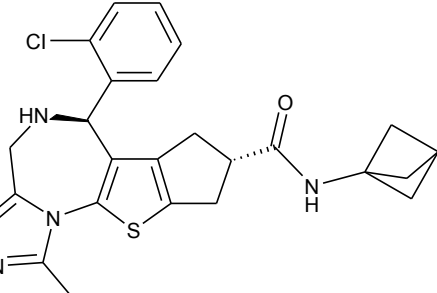
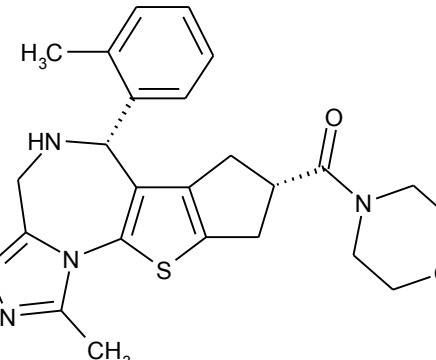
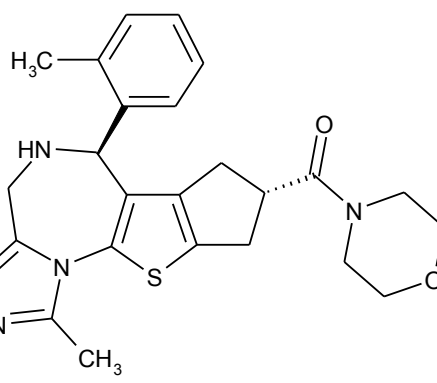
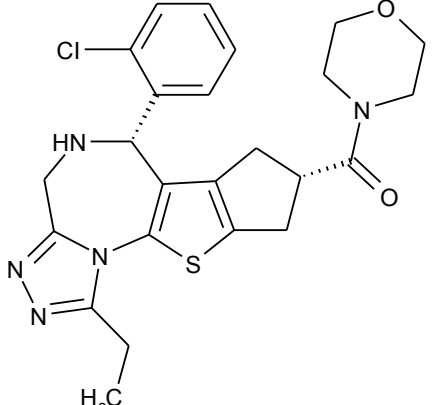
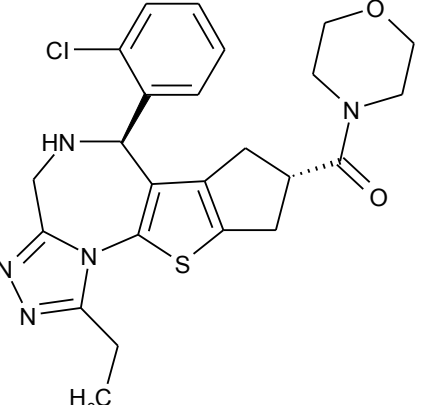
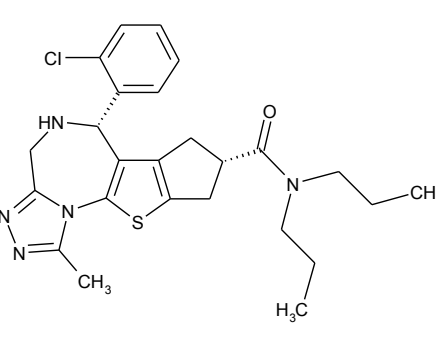
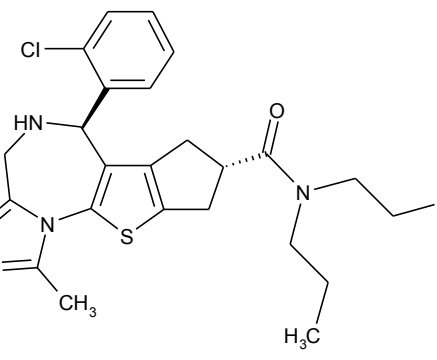
Продовження таблиці

30		31	
32		33	
34		35	
36		37	
38		39	

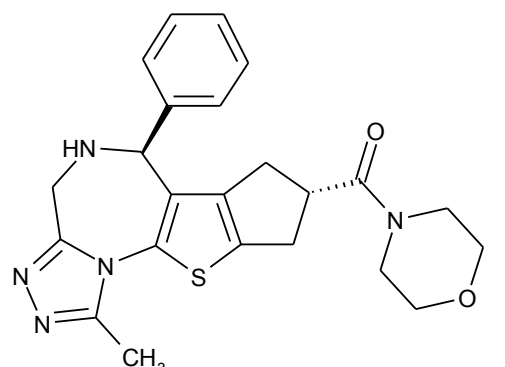
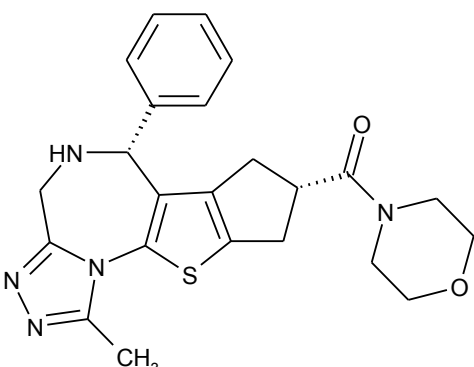
Продовження таблиці

40		41	
42		43	
44		45	
46		47	
48		49	

Продовження таблиці

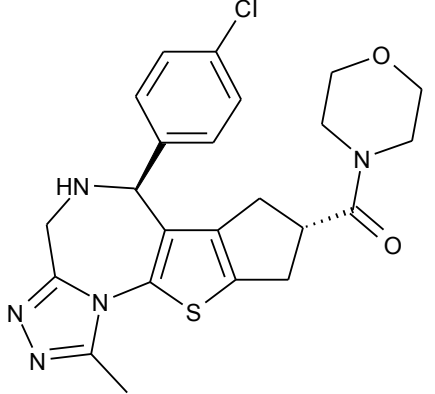
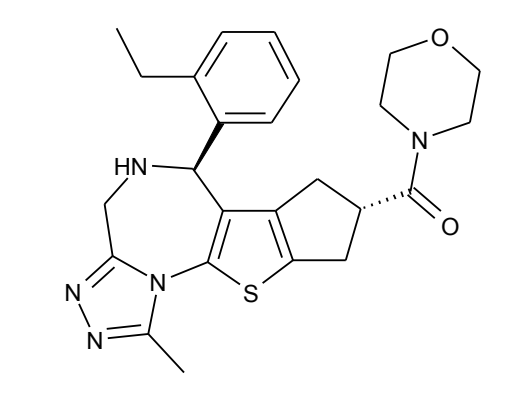
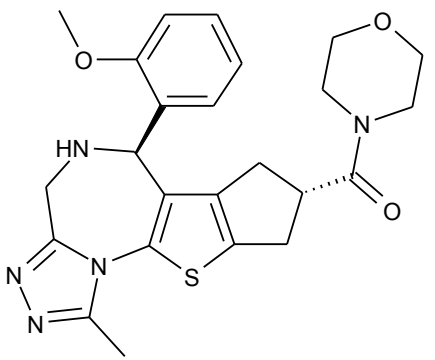
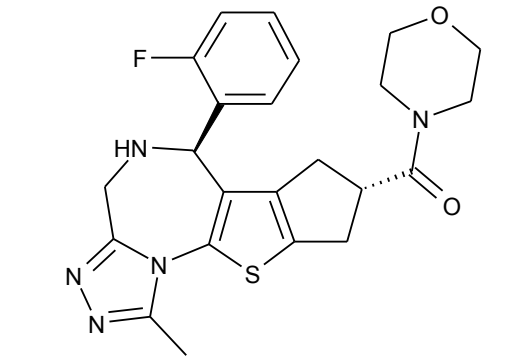
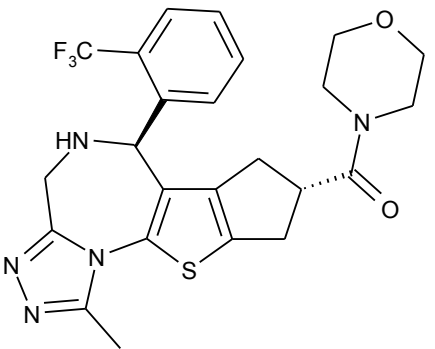
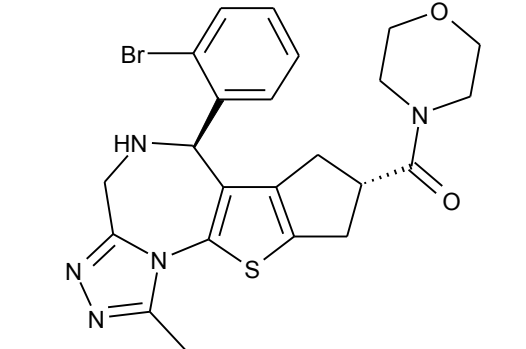
50		51	
63		64	
68		69	
72		73	

Продовження таблиці

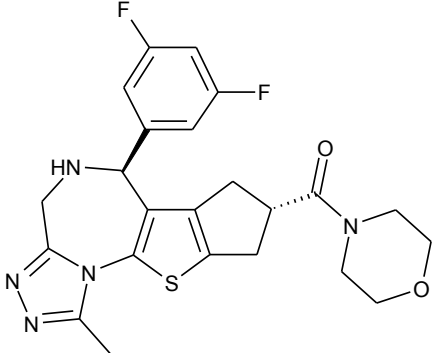
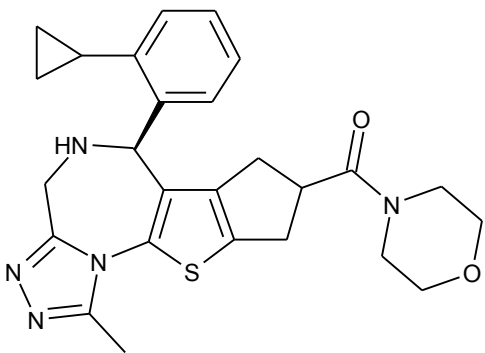
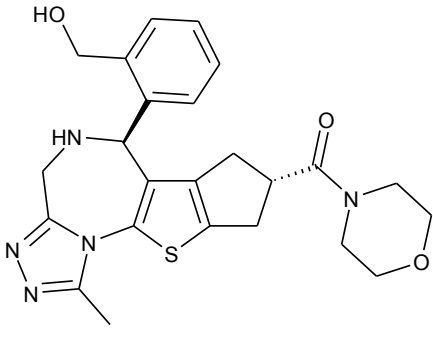
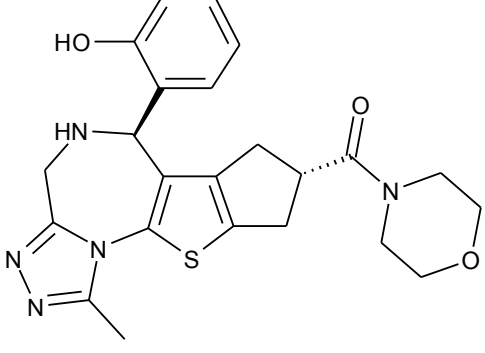
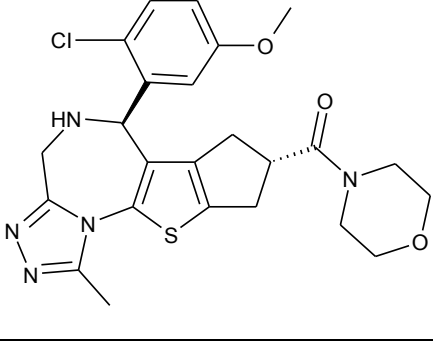
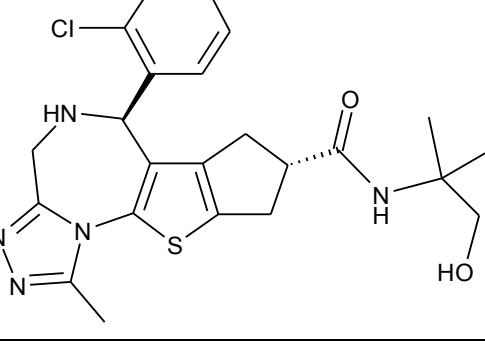
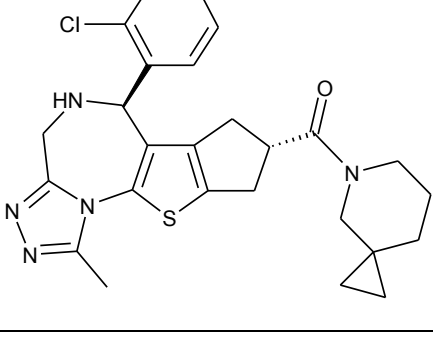
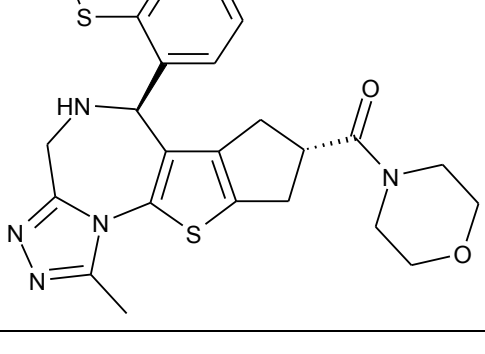
76		78	
----	---	----	--

Відповідно до іншого варіанта здійснення, сполуку формули (I.0) і/або (I.1) вибирають із групи, що складається з

5

Ізомер Прикла да		Ізомер Прикла да.	
52		53	
54		55	
56		57	

Продовження таблиці

Ізомер Прикла да		Ізомер Прикла да.	
58		59	
60		61	
62		65	
66		79	

Продовження таблиці

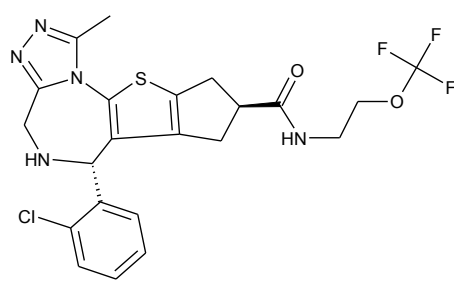
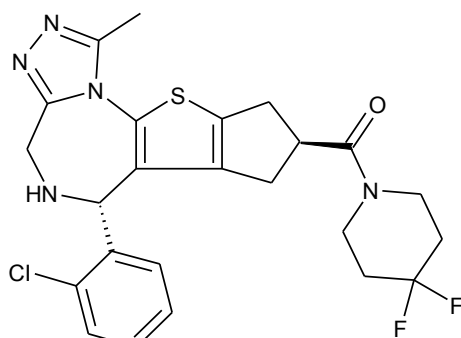
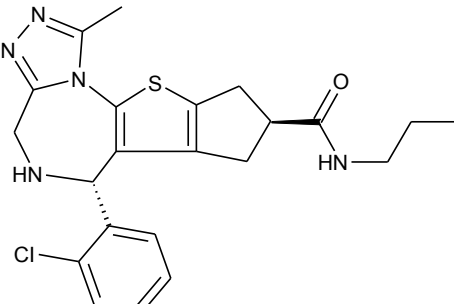
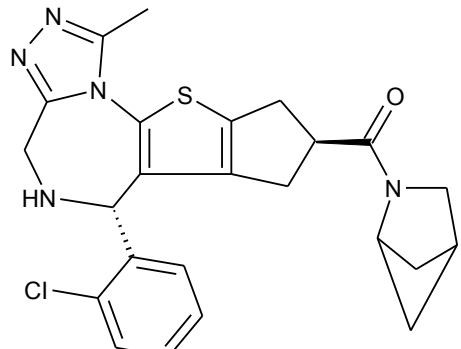
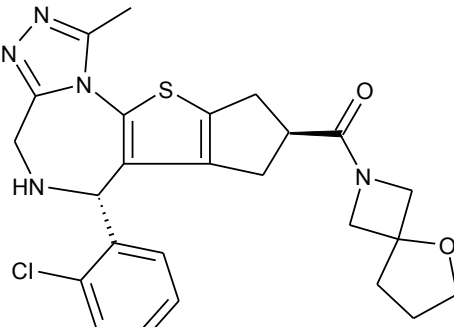
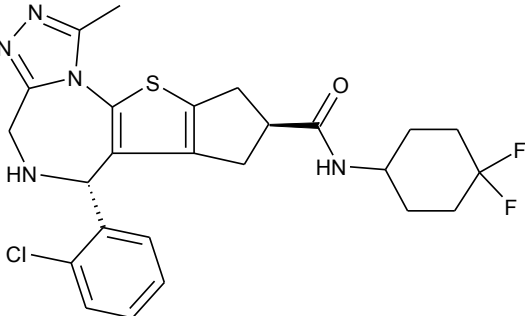
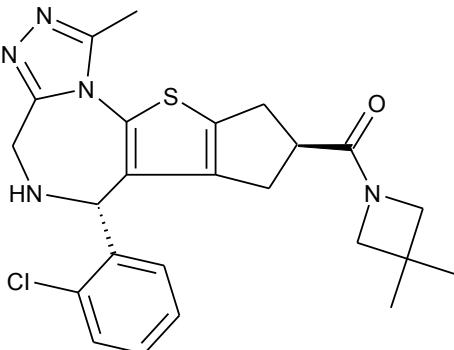
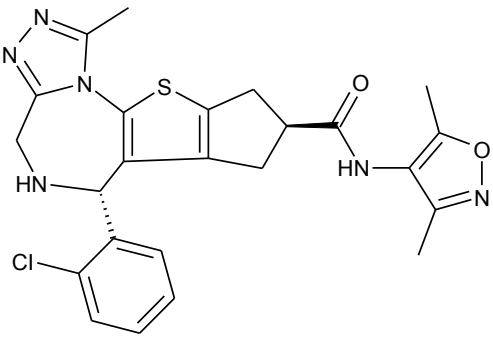
Ізомер Прикла да		Ізомер Прикла да.	
80		81	

Відповідно до іншого варіанта здійснення, сполуку формули (I.0) і/або (I.1) вибирають із групи, що складається з

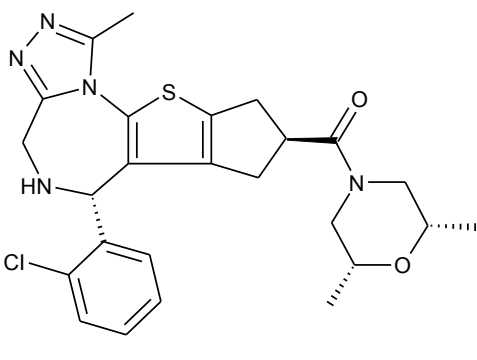
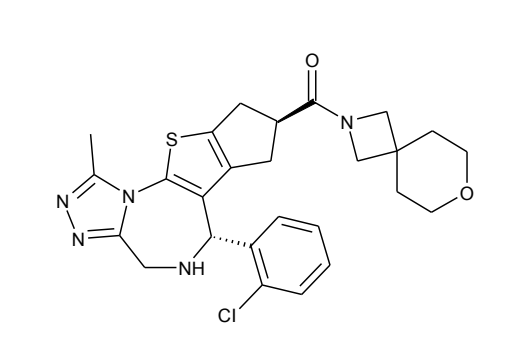
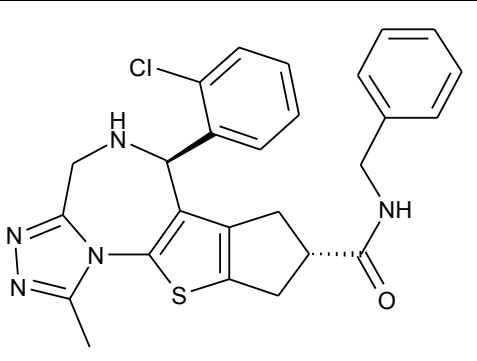
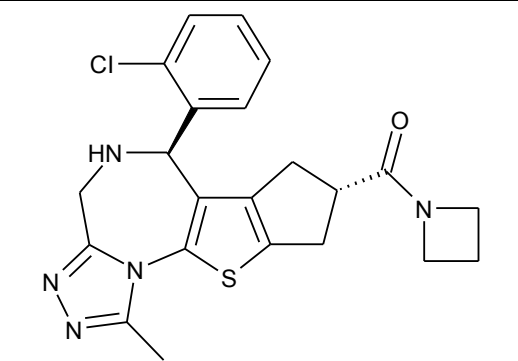
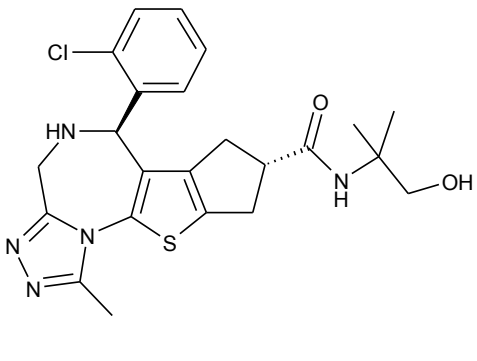
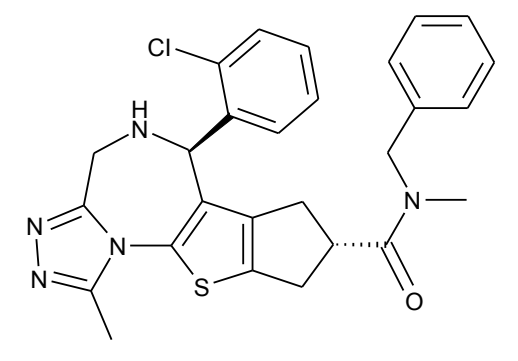
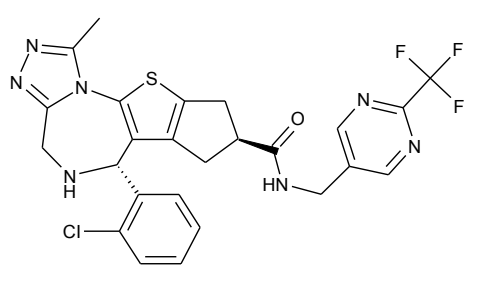
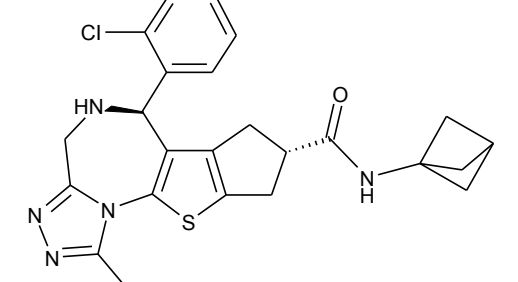
5

Прикл.		Прикл.	
2		4	
5		6	
15		16	

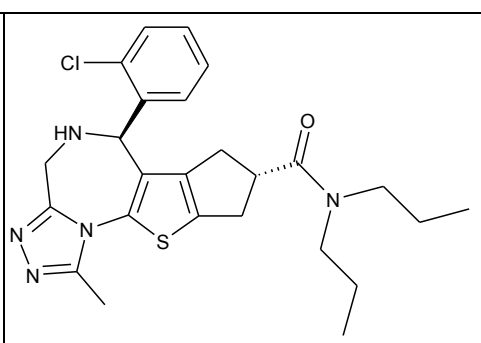
Продовження таблиці

17		18	
19		21	
22		23	
24		25	

Продовження таблиці

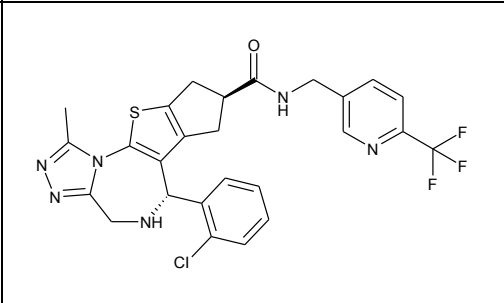
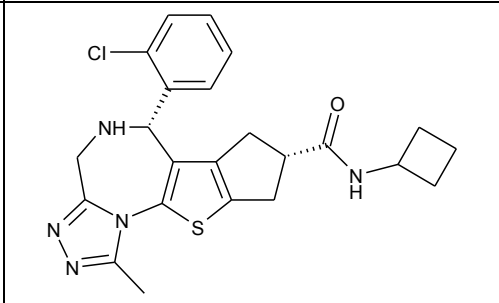
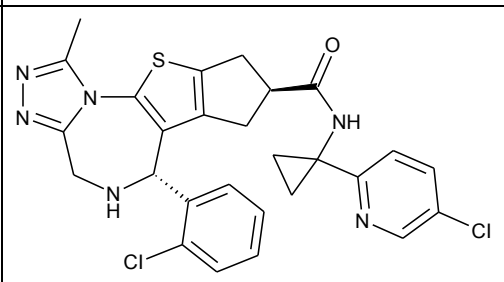
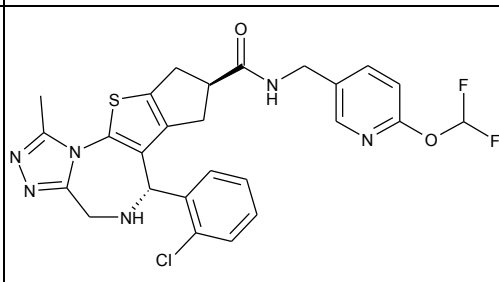
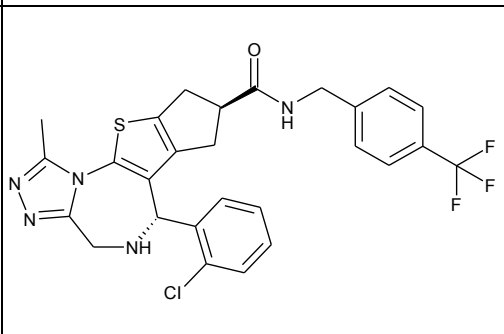
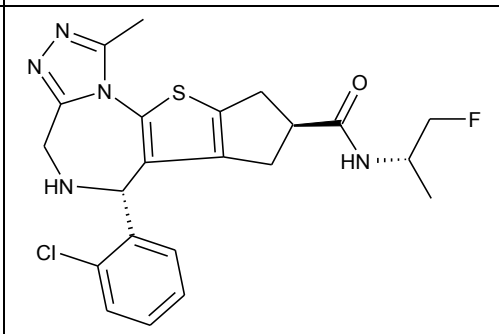
27		30	
31		32	
33		34	
46		51	

Продовження таблиці

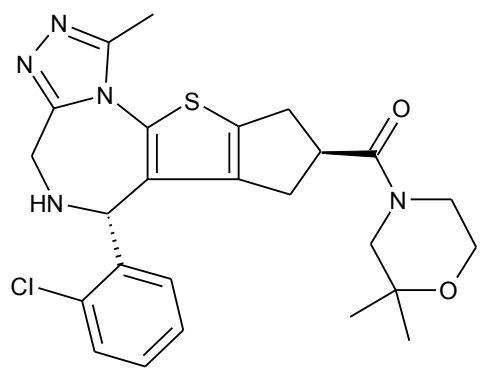
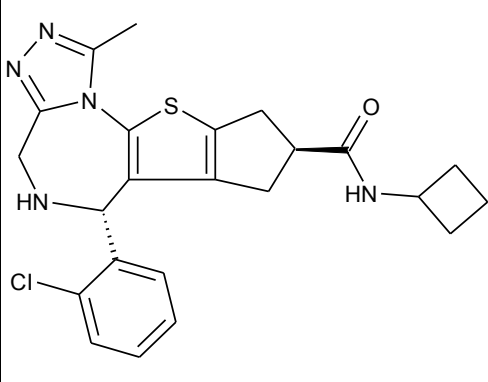
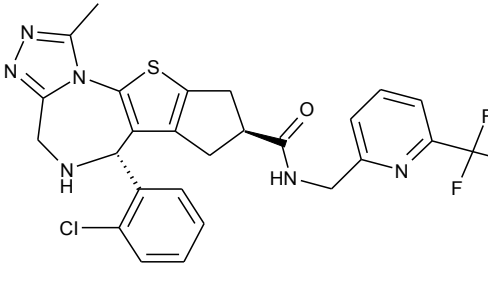
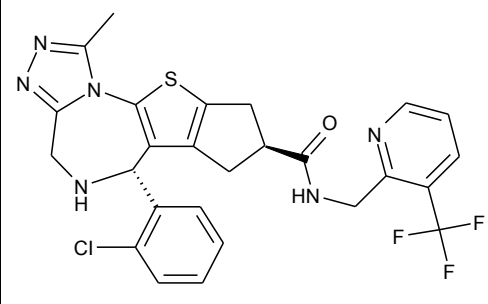
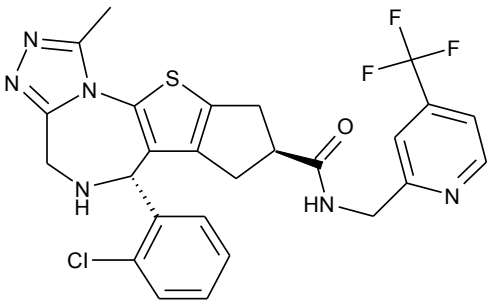
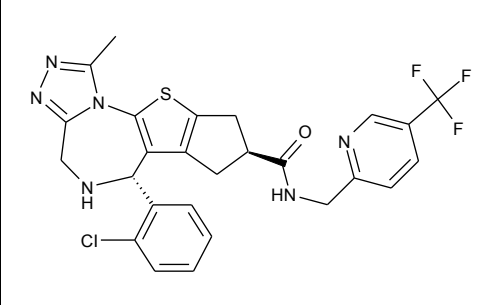
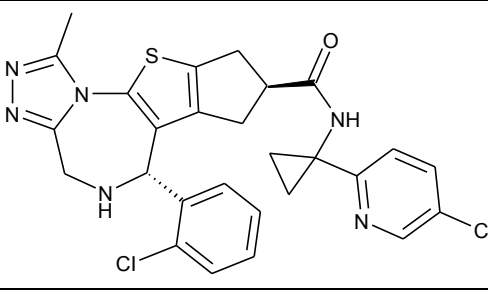
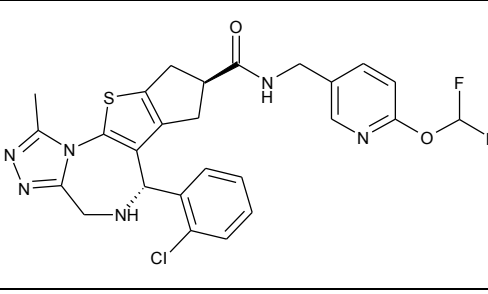
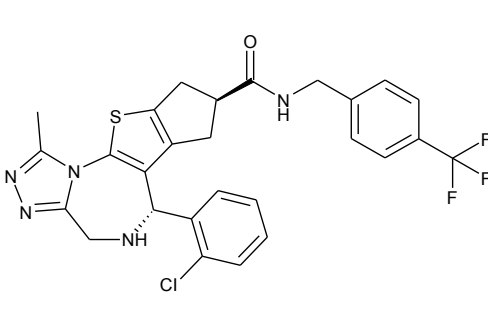
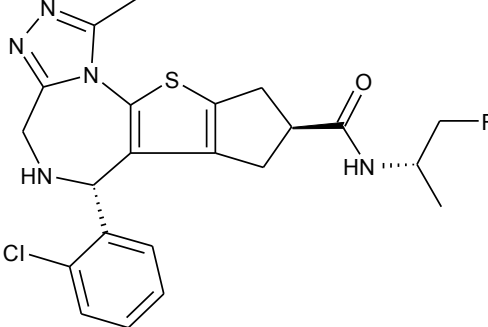
73			
----	---	--	--

5

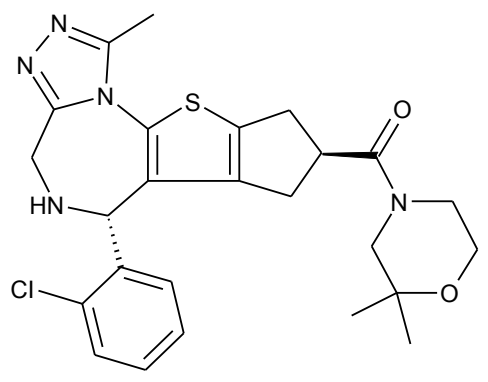
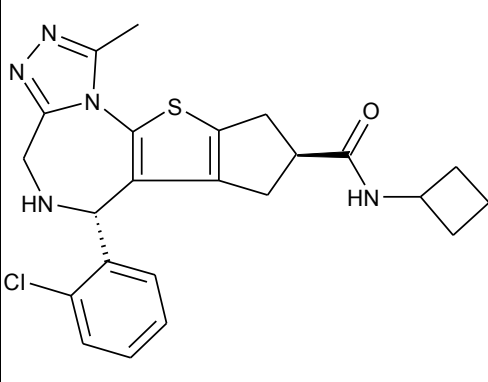
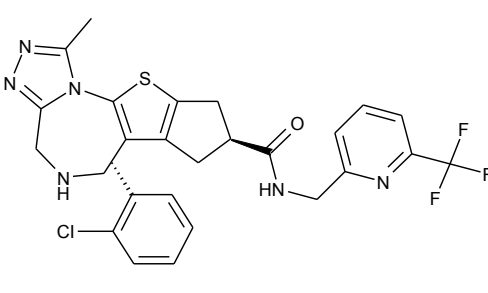
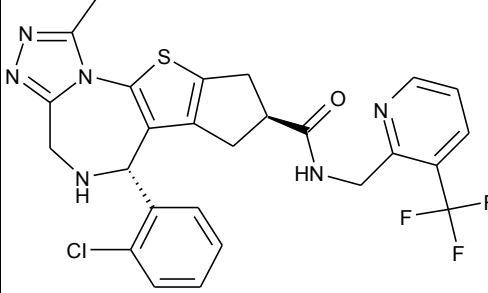
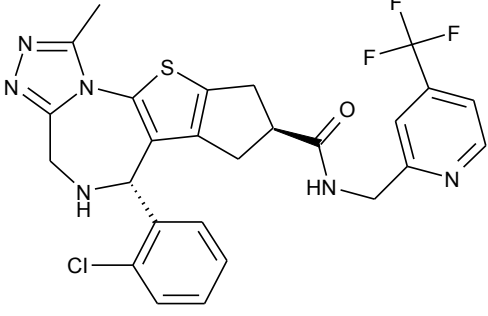
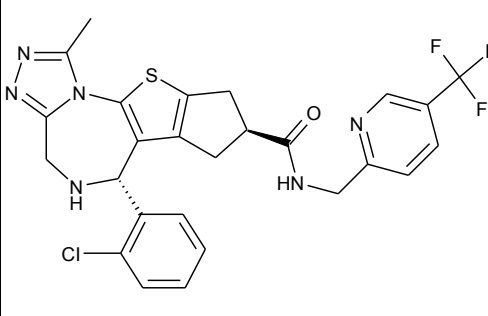
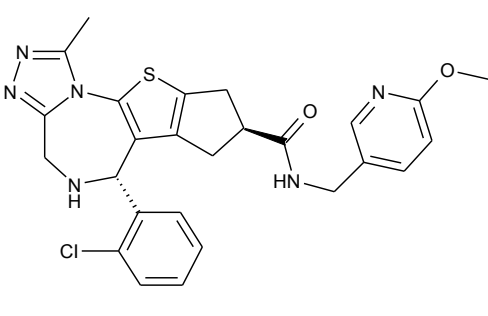
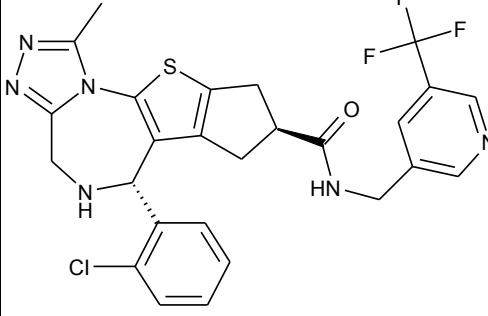
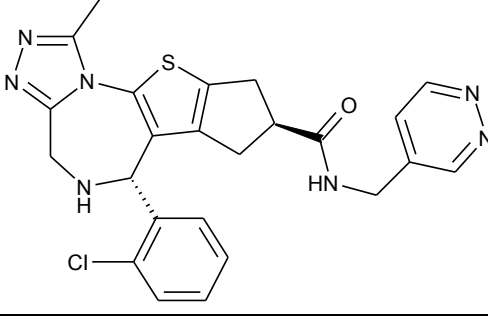
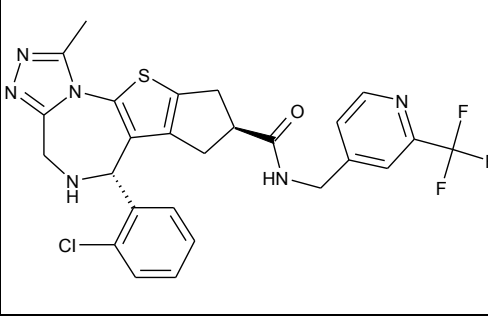
Відповідно до іншого варіанта здійснення, сполуку формули (I.0) і/або (I.1) вибирають із групи, що складається з

Прикл.		Прикл.	
7		9	
10		12	
14		20	

Продовження таблиці

26		28	
35		36	
37		38	
10		12	
14		20	

Продовження таблиці

26		28	
35		36	
37		38	
41		43	
44		45	

Продовження таблиці

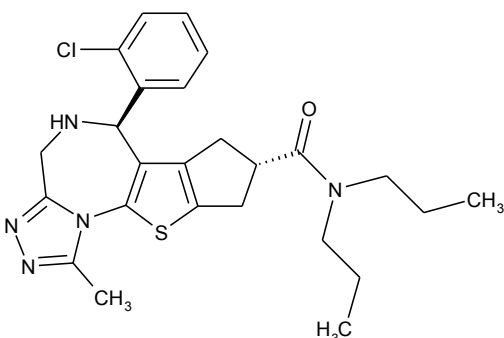
47		48	
49		50	

Відповідно до іншого варіанта здійснення, сполуку формули (I.0) і/або (I.1) вибирають із групи, що складається з

5

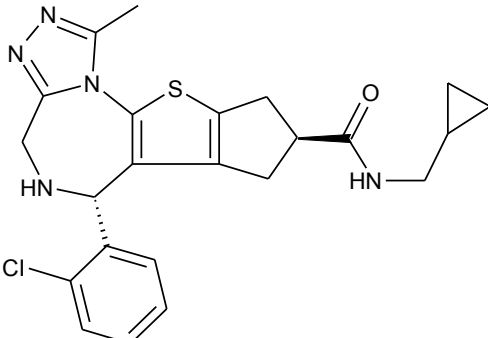
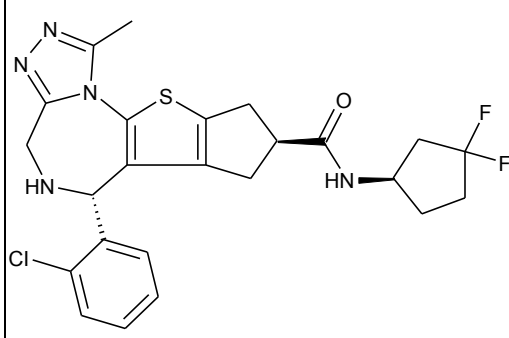
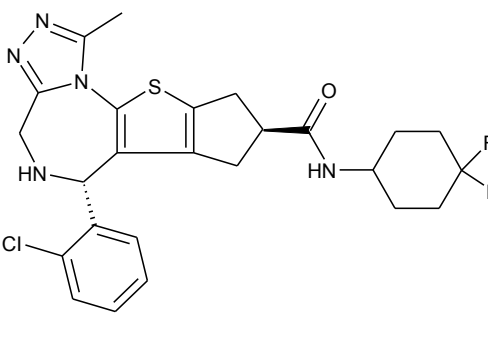
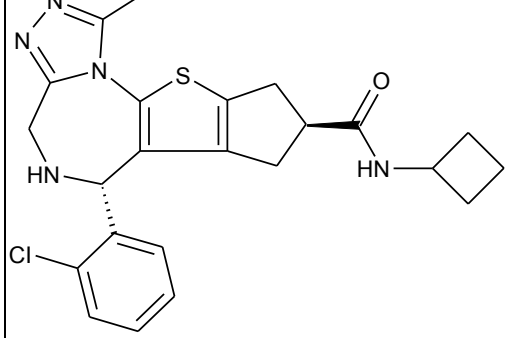
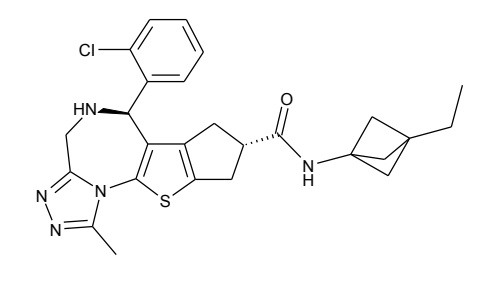
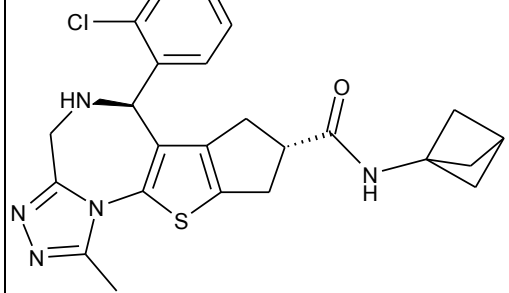
Прикл.		Прикл.	
17		19	
20		33	

Продовження таблиці

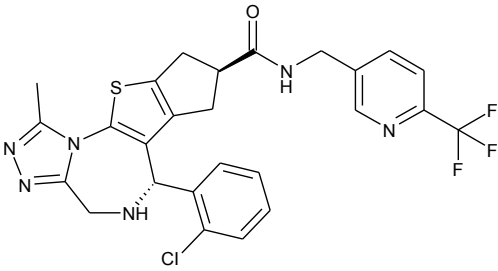
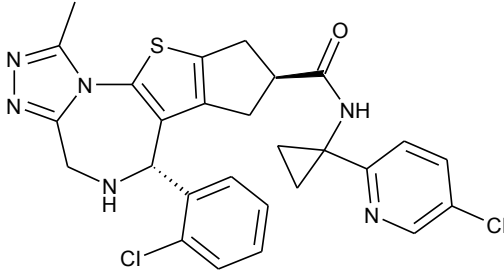
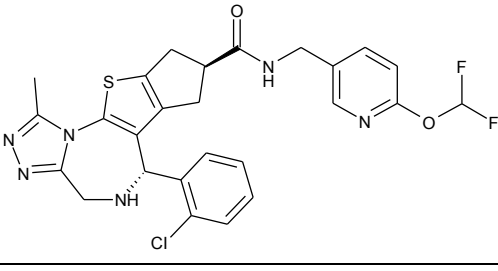
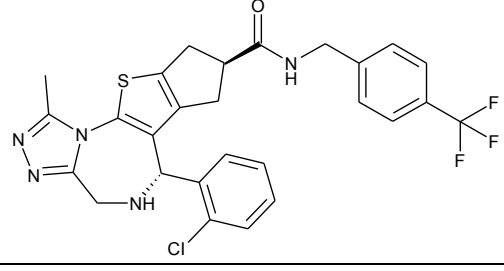
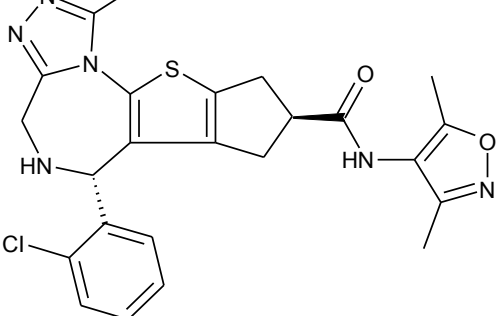
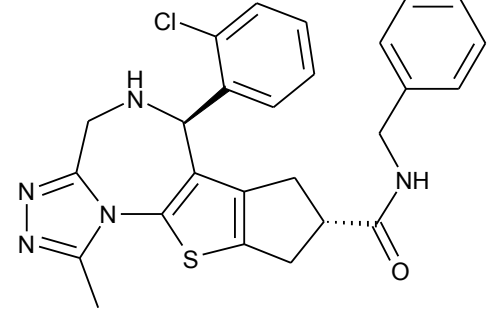
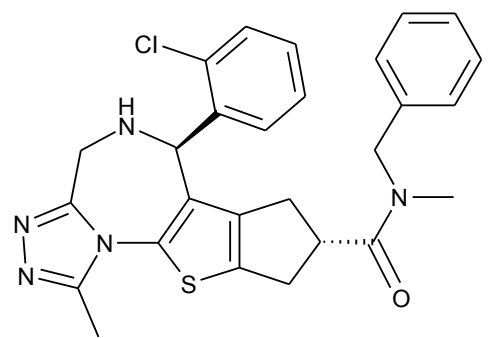
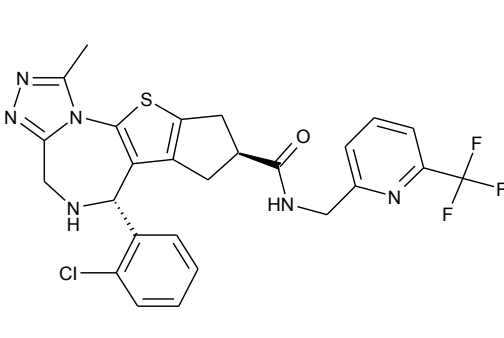
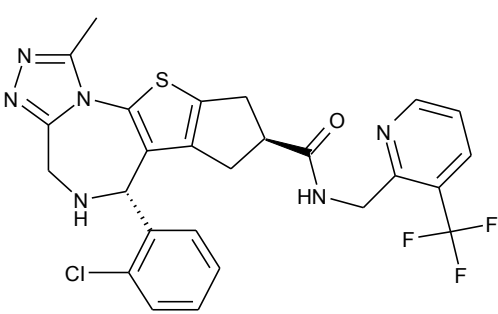
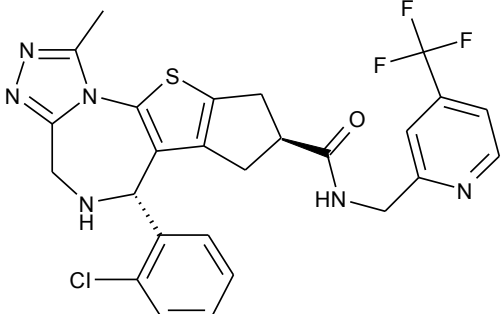
73			
----	---	--	--

Відповідно до іншого варіанта здійснення, сполуку формули (I.0) і/або (I.1) вибирають із групи, що складається з

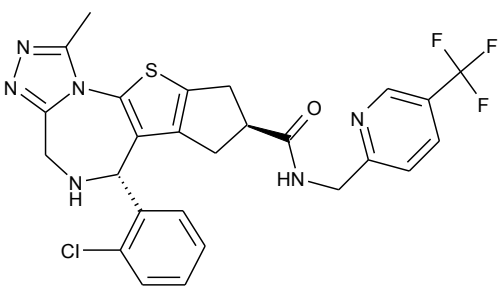
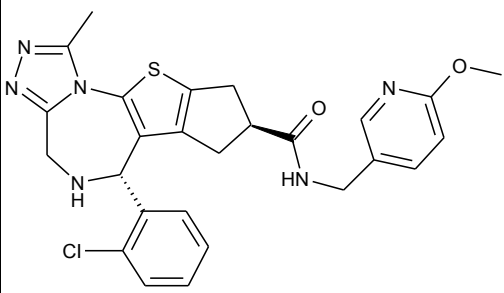
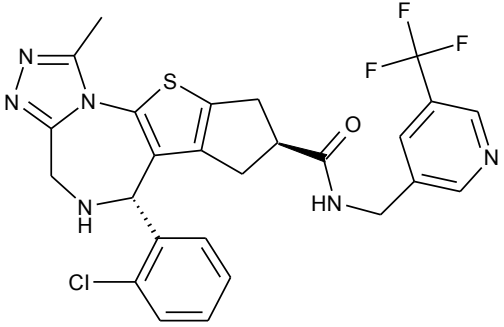
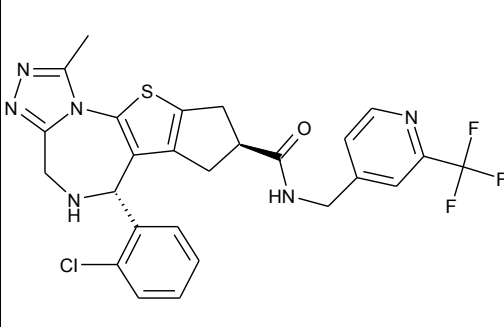
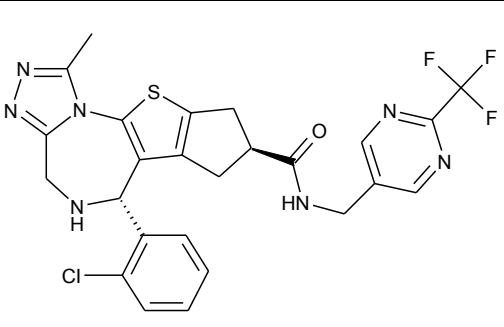
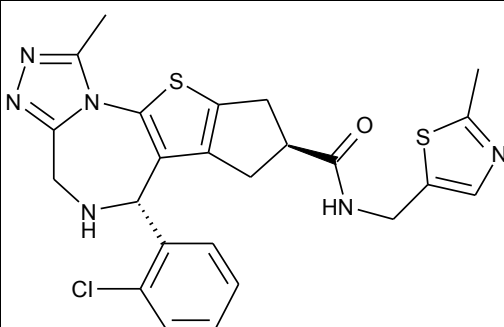
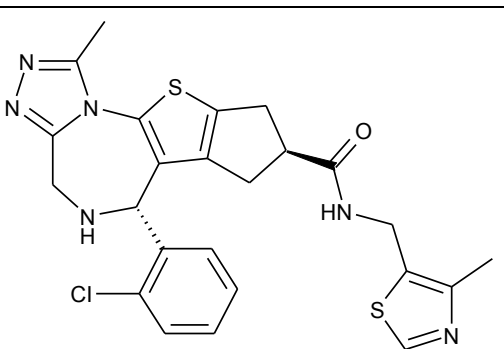
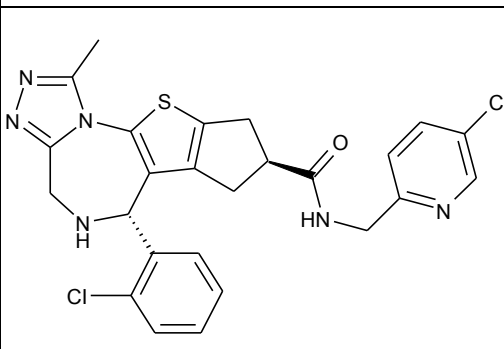
5

Прикл.		Прикл.	
15		16	
23		28	
50		51	

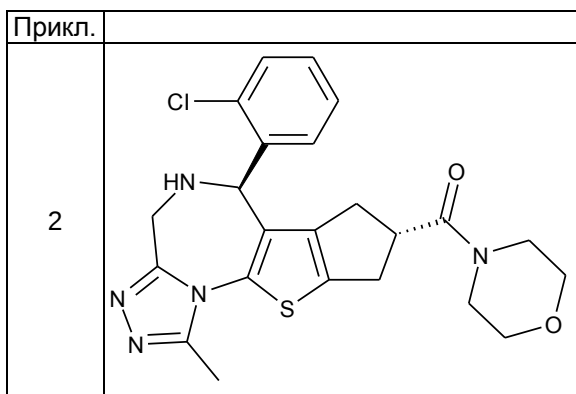
Відповідно до іншого варіанта здійснення, сполуку формули (I.0) і/або (I.1) вибирають із групи, що складається з

Прикл.		Прикл.	
7		10	
12		14	
25		31	
34		35	
36		37	

Продовження таблиці

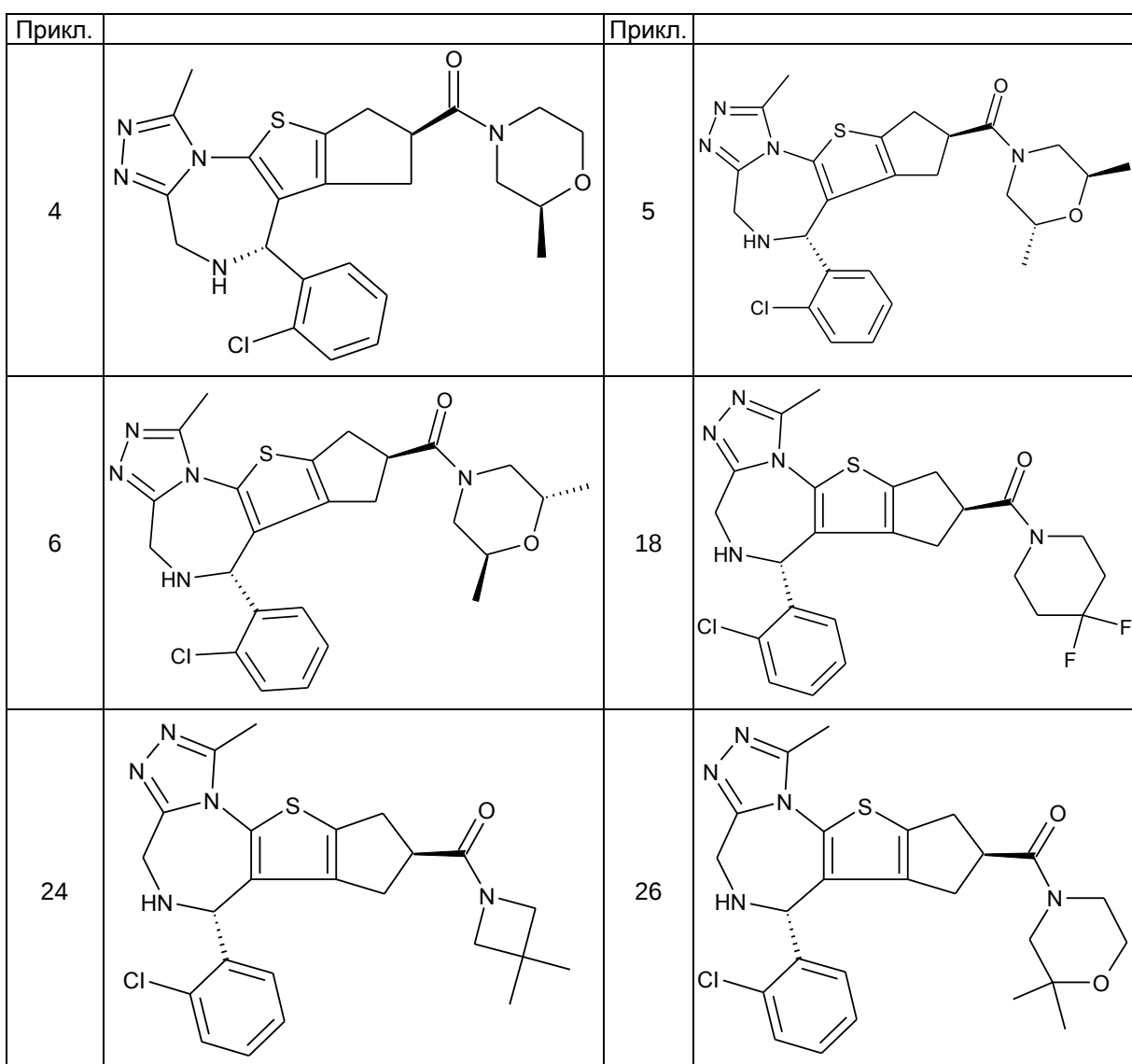
38		41	
43		45	
46		47	
48		49	

Відповідно до іншого варіанта здійснення, сполука формули (I.0) і/або (I.1) являє собою

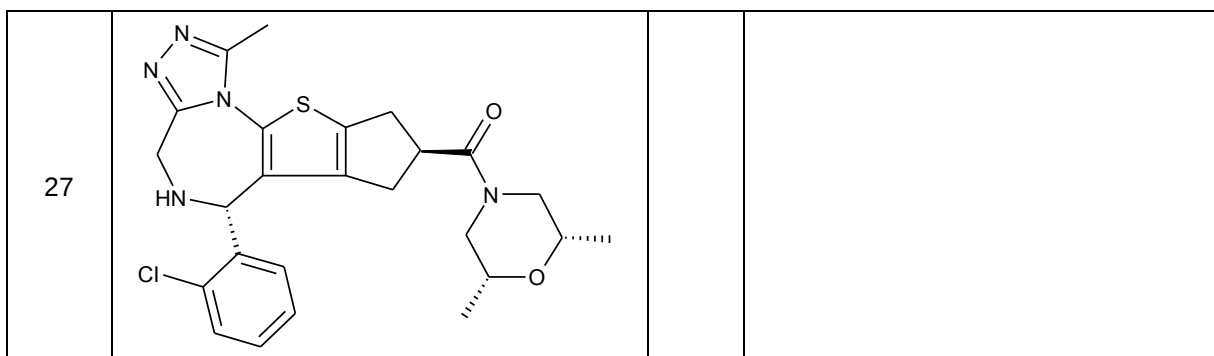


Відповідно до іншого варіанта здійснення, сполуку формули (I.0) і/або (I.1) вибирають із групи, що складається з

5

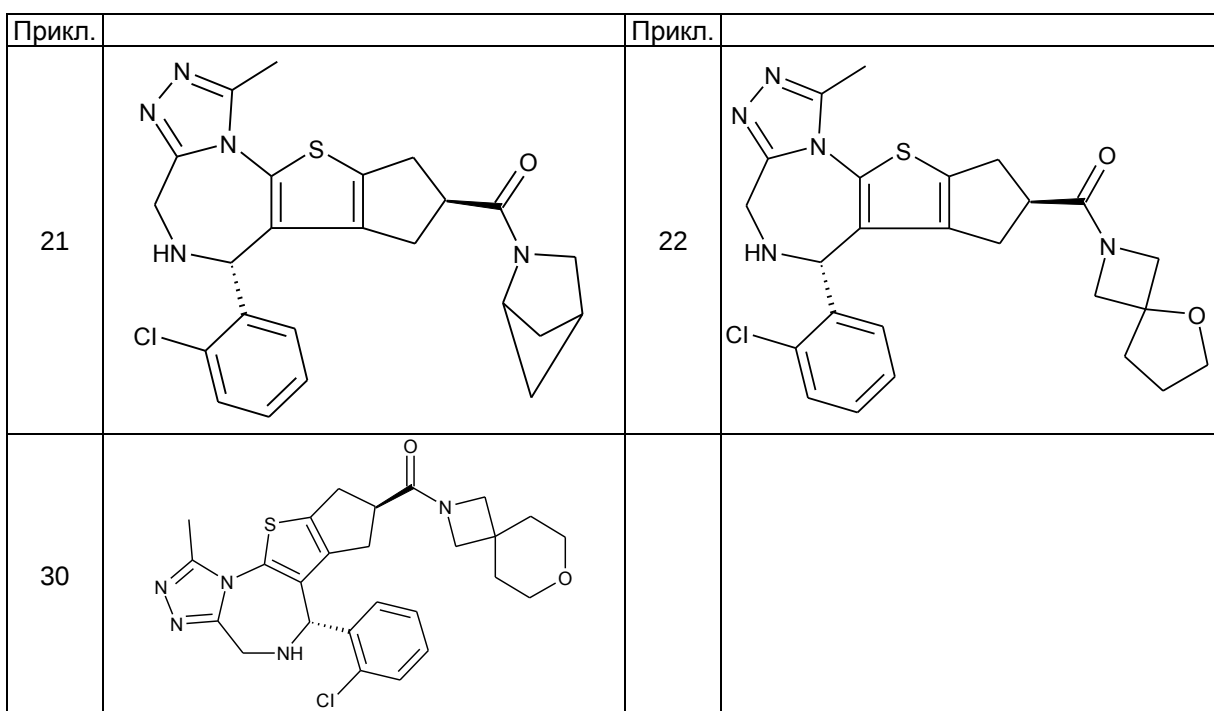


Продовження таблиці



Відповідно до іншого варіанта здійснення, сполуку формули (I.0) і/або (I.1) вибирають із групи, що складається з

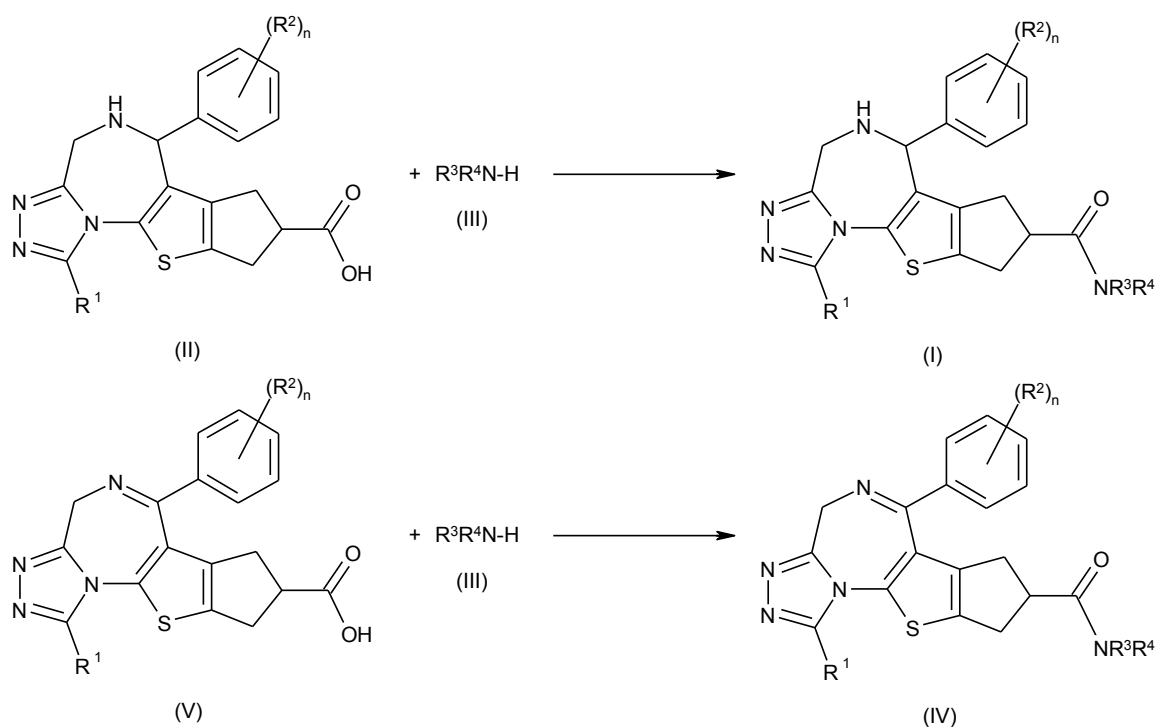
5



Одержання

Сполуки відповідно до винаходу і проміжні сполуки для їх одержання можна одержати, використовуючи методи синтезу, які відомі спеціалісту в даній галузі і описані в літературі з органічної хімії, наприклад, у стандартних підручниках, монографіях та оглядах, що охоплюють основні, розширені та спеціальні теми з органічної хімії, зокрема, органічний синтез. Переважно, сполуки одержують аналогічно методам одержання, більш детально розкритим нижче, зокрема, як описано в експериментальному розділі. У деяких випадках послідовність, встановлена на схемах проведення реакцій, може варіюватися. Також можна використовувати варіанти таких реакцій, які відомі спеціалісту в даній галузі техніки, але докладно у даній заявці не описані. Загальні способи одержання сполук відповідно до винаходу будуть очевидні спеціалісту в даній галузі при вивченні схем, наведених нижче. Вихідні сполуки є комерційно доступними або можуть бути одержані методами, які описані в літературі або в даній заявці, або можуть бути одержані аналогічним або подібним чином. Перед проведенням реакції будь-які відповідні функціональні групи у вихідних сполуках можуть бути захищені з використанням звичайних захисних груп. Ці захисні групи можуть бути відщеплені на придатній стадії в рамках послідовності реакцій з використанням методів, добре відомих спеціалісту в даній галузі та описаних у літературі, присвяченій застосуванню захисних груп в органічному синтезі.

Схема 1:



5

Схема 1: Сполуки формули (I), наприклад, (I.0), (I.1) або (I.2), і сполуки формули (IV) можна одержати із відповідних кислот формули (II) і формули (V) (або у вигляді вільної кислоти, або у вигляді карбоксилату з придатним катіоном металу, таким як Li^+ , Na^+ , K^+ і т.п.), відповідно, і придатного аміну формули (III) (або у вигляді вільного аміну, або у вигляді солі, такої як гідрохлорид, гідробромід і т.п.), за допомогою використання придатного агента поєднання (наприклад, гексафторфосфату O-(7-азабензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію (HATU), тетрафторборату O-(бензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію (TBTU), гексафторфосфату (бензотриазол-1-ілокси)трипіролідинофосфонію (PyBOP), карбодіімідних реагентів і т.п.) і основи (наприклад, триетиламіну, N,N-діізопропілетиламіну, піридину і т.п.) в придатному розчиннику (наприклад, ДХМ, ТГФ, 1,4-діоксані, ДМФА, N,N-диметилацетаміді та 1-метил-2-піролідиноні) при температурі від $-20^\circ C$ до $100^\circ C$; R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , і n в Схемі 1 мають значення, як визначено вище. Альтернативно, відповідну карбонову кислоту перетворюють на хлорангідрид карбонової кислоти (використовуючи, наприклад, оксалілхлорид або тіонілхлорид в ДХМ) і поєднують як таку з аміном (III) у присутності відповідної основи (наприклад, триетиламіну, N,N-діізопропілетиламіну, піридину і т.п.).

10

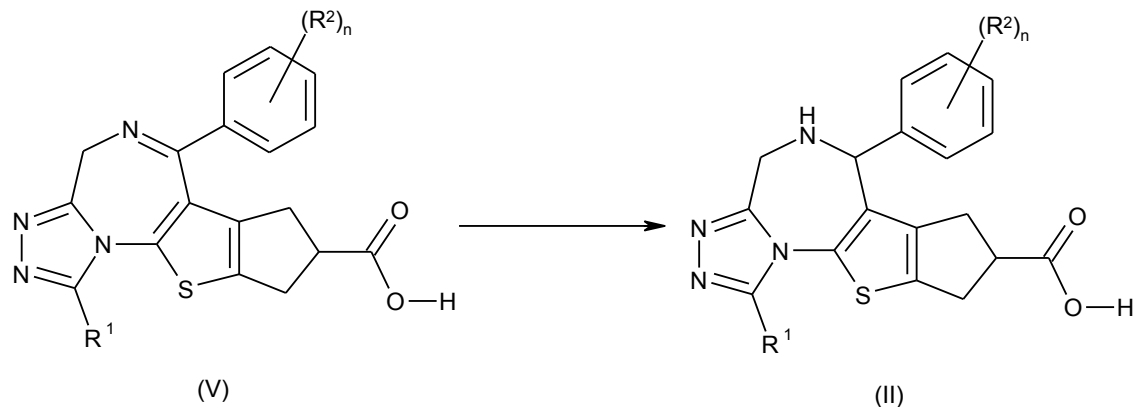
15

20

Сполуки формули (IV) описані в літературі, а також можуть бути одержані в енантіомерно збагаченій або чистій формі (див., наприклад, DE4132763A1, EP0388789A1, EP0254245A1, EP0450504A1 і Med. Res. Rev. 1989, 9, 181-218).

Схема 2:

25



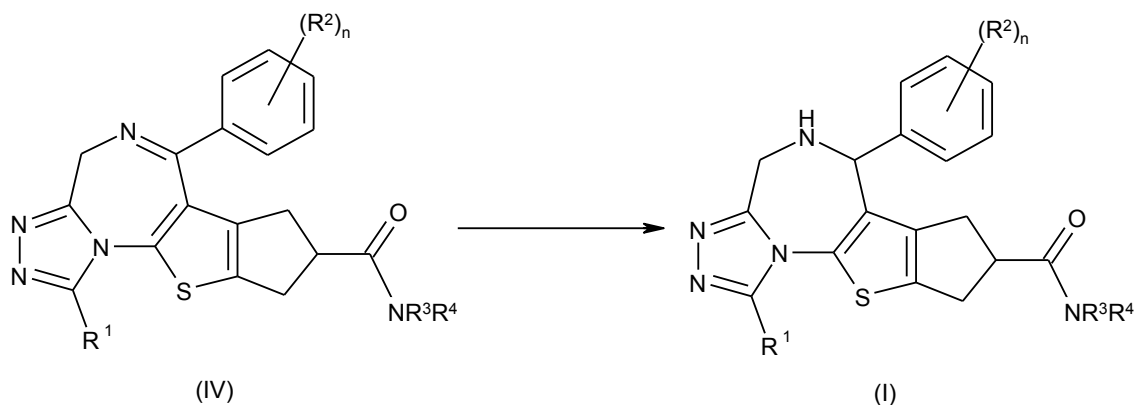
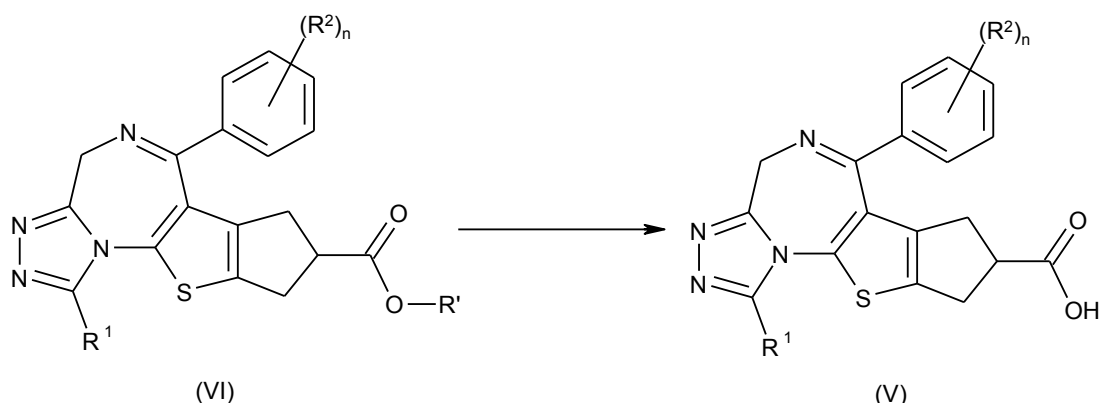


Схема 2: Іміни формули (IV) і формули (V), де R^1 , R^2 , R^3 , R^4 і n мають значення, як визначено вище, можна відновити до відповідних амінів (II) і (I), відповідно, за допомогою використання водню у присутності каталізатора на основі перехідного металу або придатного джерела гідрид-іонів. Придатними джерелами гідрид-іонів можуть бути борогідриди, такі як NaBH_4 , KBH_4 , $\text{Na}(\text{NC})\text{BH}_3$, $\text{NaHB}(\text{OAc})_3$, Me_4NBH_4 і $^n\text{Bu}_4\text{NBH}_4$, аланати, такі як LiAlH_4 , селектриди, такі як L-селектрид, HAl^iBu_2 , борани, такі як пінаколборан, $\text{H}_3\text{B}^*\text{TGF}$, 9-BBN-H і Et_2BH , силани, такі як Et_3SiH і Cl_3SiH , причому, залежно від природи такого джерела гідрид-іонів, їх використовують у присутності кислоти Льюїса або Бренстеда, або перехідного металу в придатному розчиннику (наприклад, толуолі, ДХМ, ТГФ, MeCN , H_2O і т.п. або їх сумішах, залежно від використовуваного гідриду та умов) при температурі від низької до підвищеної (від -70°C до 100°C). Більш конкретний протокол експерименту, який у більш загальному випадку можна застосовувати для вищезазначеної мети, охоплює NaBH_4 і кислоту, наприклад, водний розчин HCl або оцтову кислоту, в 1,2-дихлоретані при температурі від 0°C до 40°C . Активні каталізатори, які можна застосовувати в комбінації з молекулярним воднем, переважно одержують, наприклад, із Co , Ni , Pd , Pt , Rh , Ru і Ir . Відновлення іміну у присутності одного з цих каталізаторів на основі перехідних металів, необов'язково у присутності ліганда, що координує перехідний метал, і інших добавок, можна проводити воднем (при тиску від 1 до 200 бар) в придатному розчиннику (наприклад, ДХМ, EtOAc , EtOH , ТГФ і т.п.) при температурі від 0°C до 150°C . Сполуки (I) і (II), одержані відповідно до цього способу, залежно від застосовуваного відновника та умов, являють собою суміші діастереомерів або чисті діастереомери і можуть бути поділені на індивідуальні стереоізомери методами, відомими спеціалісту в даній галузі, із забезпеченням чистих стереоізомерів, наприклад, (I.1) або (I.2).

Відновлення іміну (IV) або (V) можна також проводити стереоселективним чином шляхом використання або хірального гідриду, або водню у присутності хірального каталізатора із забезпеченням сполуки (I) або (II) у вигляді збагаченої стереоізомером сполуки або чистого стереоізомеру залежно від енантіочистоти вихідного іміну (IV) або (V) і застосовуваних умов. Наприклад, хіральний гідрид, що утворюється в результаті реакції $^n\text{Bu}_4\text{NBH}_4$ і (S)- або (R)-N-бензилоксикарбоніл(Cbz)-проліну ($\rightarrow ^n\text{Bu}_4\text{NHB}((\text{S}))$ або (R)-N-Cbz-пролін) $_3$) може бути придатним реагентом для відновлення імінів (IV) і (V) з високою стереохімічною селективністю. Реакцію краще проводять в ДХМ при температурі від -78°C до 40°C з утворенням хірального гідриду на окремій стадії або *in situ* перед додаванням іміну.

Відновлення іміну також можна проводити з використанням складного ефіру (VI) (Схема 3) за певних умов, описаних вище, з одержанням відповідного аміну, який можна перетворити на сполуку (II) шляхом гідролізу складноефірної групи, як описано нижче (Схема 3), і потім на сполуку (I) шляхом поєднання з аміном (III), як додатково описано вище (Схема 1).

Схема 3

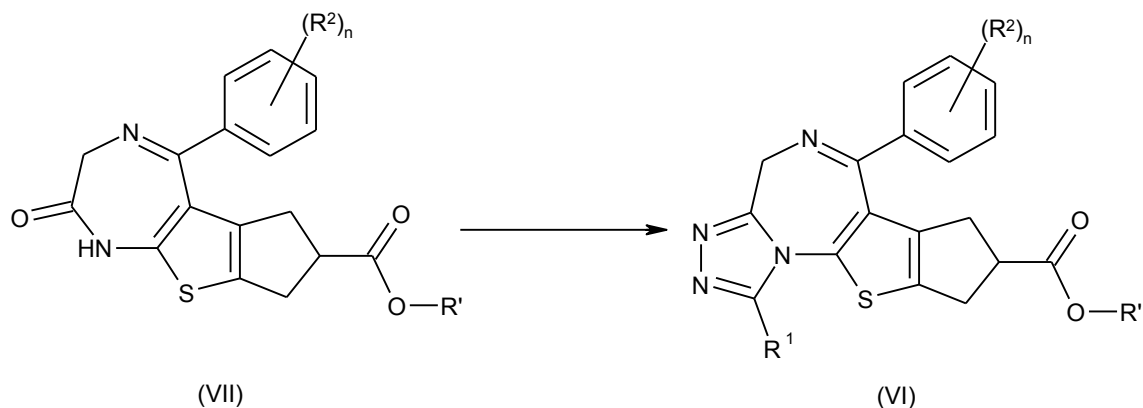


5 $R' = C_{1-4}$ -алкіл або бензил

Схема 3: Кислоти формули (V), де R^1 , R^2 і n мають значення, як визначено вище, переважно одержують з відповідного складного ефіру (VI) за допомогою гідролізу або гідрогенолізу залежно від природи R' . Складні ефіри з нижчими алкільними групами, такі як етилові або метилові складні ефіри, краще розщеплюють шляхом гідролізу гідроксидом, таким як NaOH, LiOH або KOH, в суміші води і придатного розчинника, що змішується (наприклад, ТГФ, MeOH, EtOH, 1,4-діоксану або їх сумішей) при температурі навколишнього середовища або при підвищеній температурі. Кислоту можна виділити або у вигляді солі з катіоном металу, або у вигляді карбонової кислоти. Складний трет-бутиловий ефір краще розщеплюють шляхом обробки кислотою (наприклад, хлористоводневою кислотою або ТФО) в придатному розчиннику (наприклад, ДХМ, 1,4-діоксані, MeOH, EtOH, ТГФ, воді або їх сумішах). Складний бензиловий ефір краще розщеплюють шляхом гідрогенолізу з використанням придатного каталізатора (наприклад, паладію на вугіллі) в придатному розчиннику (наприклад, EtOH, MeOH, ТГФ, ДХМ або EtOAc) в атмосфері водню (краще 1-5 бар).

Сполуки формули (V) описані в літературі, а також можуть бути одержані в енантіомерно збагаченій або чистій формі (див., наприклад, EP0388789A1, EP0254245A1 і DE4132763A1).

Схема 4



25 $R' = C_{1-4}$ -алкіл або бензил

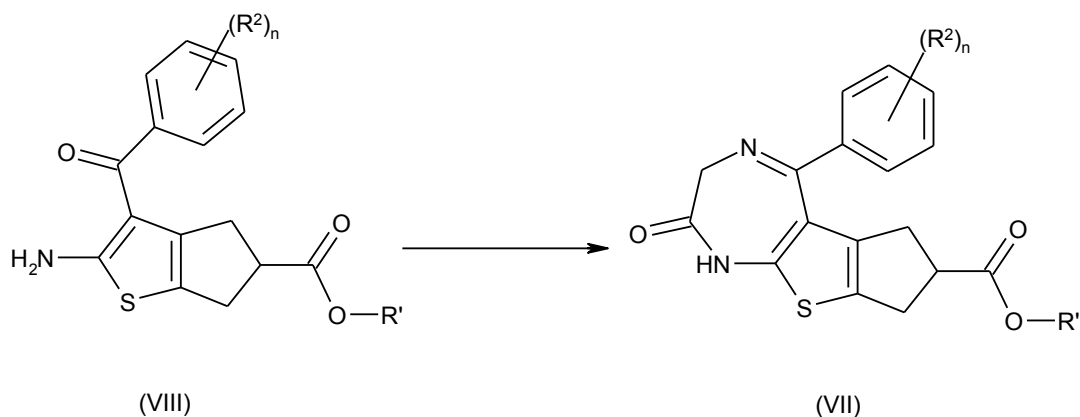
Схема 4: Складні ефіри формули (VI), де R^1 , R^2 і n мають значення, як визначено вище, можна одержати із амідів (VII), використовуючи різні стратегії синтезу. Більш кращий спосіб включає перетворення амідної групи в (VII) на відповідний імідоїлхлорид або ангідрид-ефір фосфорної кислоти з використанням діетилхлорфосфату в присутності основи (наприклад, 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундецену (DBU)) в придатному розчиннику (наприклад, ТГФ, 1,4-діоксані і т.п.) при середній температурі (краще від 0 °C до 40 °C). Потім до такого активованого амиду додають відповідним чином синтезований ацилгідрозин (R^1 -CO-NHNH₂) з забезпеченням N-ациламіноамідинової похідної, яку можна перетворити на триазол шляхом нагрівання (залежно від обставин до 140 °C).

Альтернативно, триазол (VI) можна одержати, застосовуючи 3-стадійну методику через тіоамідний варіант амиду (VII), який потім обробляють гідразинном з одержанням відповідного N-

аміноамідину, який в свою чергу перетворюють на триазол обробкою відповідним ортоєфіром ($R^1-C(OC_{1-2}\text{-алкіл})_3$). Цей спосіб, його варіанти та альтернативні шляхи синтезу описані в літературі з органічної хімії і відомі спеціалісту в даній галузі (див., наприклад, EP0388789A1 і EP0254245A1).

5 Сполуки формули (VI) описані в літературі, а також можуть бути одержані в енантіомерно збагаченій або чистій формі (див., наприклад, EP0388789A1).

Схема 5



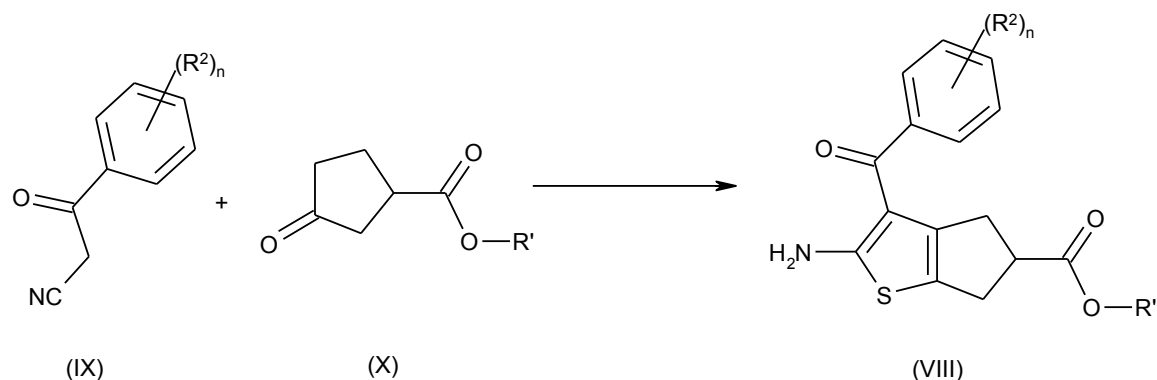
$R^1 = C_{1-4}\text{-алкіл або бензил}$

Схема 5: Складні ефіри формули (VII), де R^2 і n мають значення, як визначено вище, можна одержати із кетонів (VIII) в одну, дві або три окремі стадії синтезу. Синтез сполуки (VII), який себе добре зарекомендував, проходить через N-бромацетильну похідну сполуки (VIII), яку можна одержати шляхом обробки сполуки (VIII) бромацетилбромідом в присутності основи (наприклад, $NaHCO_3$), в придатному розчиннику (наприклад, толуолі і воді) при температурі від 0 °C до 80 °C. Цю проміжну сполуку потім обробляють джерелом аміаку (наприклад, водним розчином аміаку або аміаком в ТГФ) для заміщення бромів і одержання відповідної N-аміноацетильної похідної. Потім формують семичленне кільце за реакцією аміногрупи з кетогрупою за допомогою відповідних добавок в придатному розчиннику (наприклад, таких як силікагель в толуолі, піридин в HOAc або метансульфонова кислота в 1,4-діоксані) при підвищеній температурі (краще від 30 °C до 130 °C) з одержанням сполуки (VII).

Цей спосіб також розкритий у літературі і застосовується для синтезу енантіомерно збагаченої або чистої сполуки (див., наприклад, EP0254245A1 і EP0388789A1).

Сполуки (VII) також можна одержати за допомогою лише однієї стадії реакції із сполук (VIII), як повідомляється в Org. Lett. 2017, 19, 1454–1457.

Схема 6



$R^1 = C_{1-4}\text{-алкіл або бензил}$

Схема 6: Сполуки формули (VIII) можна одержати із ціанокетонів (IX) і кетонів (X), слідуючи протоколу, розкритому для так званої реакції Гевальда; R^2 і n на Схемі 6 мають значення, як визначено вище. Відповідно, сполуки (IX) і (X) об'єднують і обробляють основою (наприклад, NEt_3 , $HNEt_2$, морфоліном, піперидином, піридином і т.п.) у присутності елементарної сірки в розчиннику (наприклад, MeOH, EtOH, ДМФА, 1,4-діоксані і т.п.) при температурі від 0 °C до

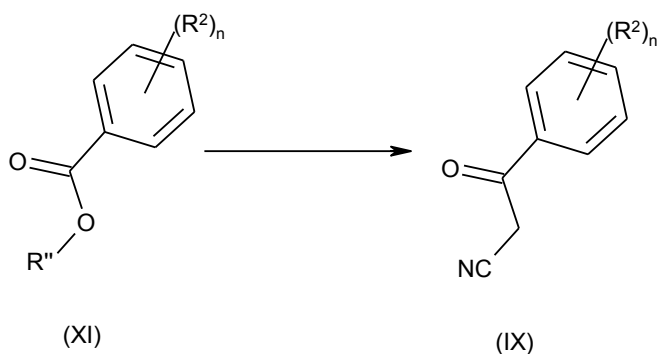
120 °C.

Альтернативно, це перетворення можна проводити у дві окремі стадії, утворюючи продукт конденсації із сполук (IX) і (X) на першій стадії (реакція Кневенгеля) і продукт (VIII) на другій після обробки елементарною сіркою та основою.

Варіанти цих способів описані в літературі з органічної хімії.

Сполуки (IX) є відомими сполуками або можуть бути одержані за аналогією з ними. В літературі з органічної хімії також повідомлялося про принципову та специфічну можливість одержання енантімерно збагачених або чистих сполук (X) (див., наприклад, EP0388789A1, Archiv der Pharmazie 1996, 329, 291-300, і Green Chem. 2017, 19, 5122-5130).

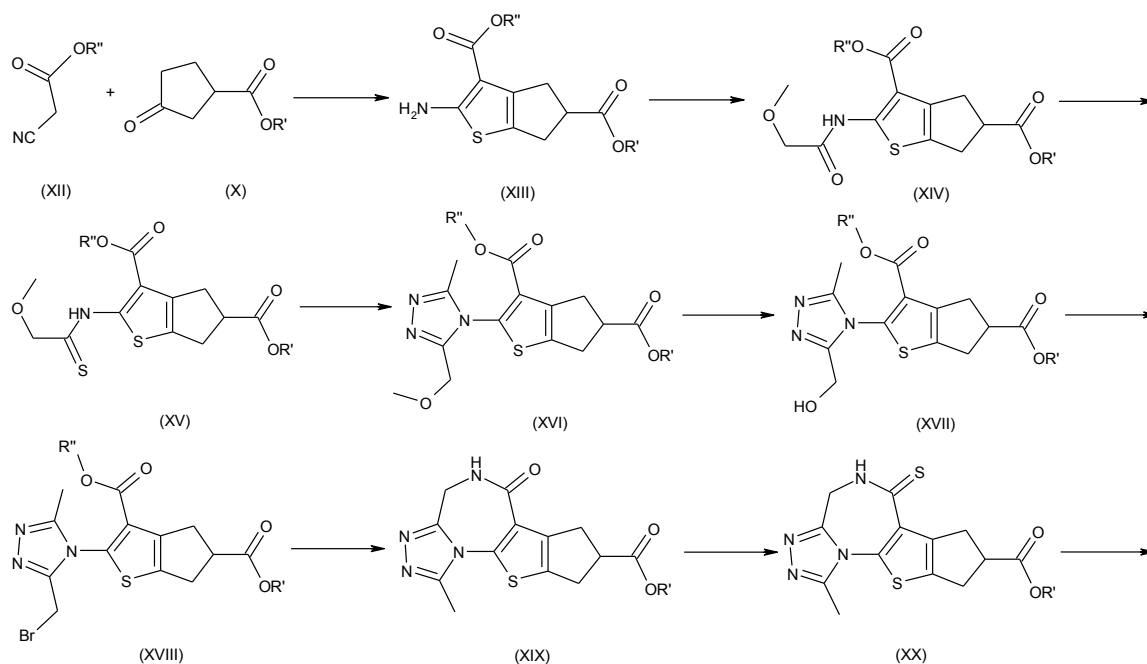
Схема 7

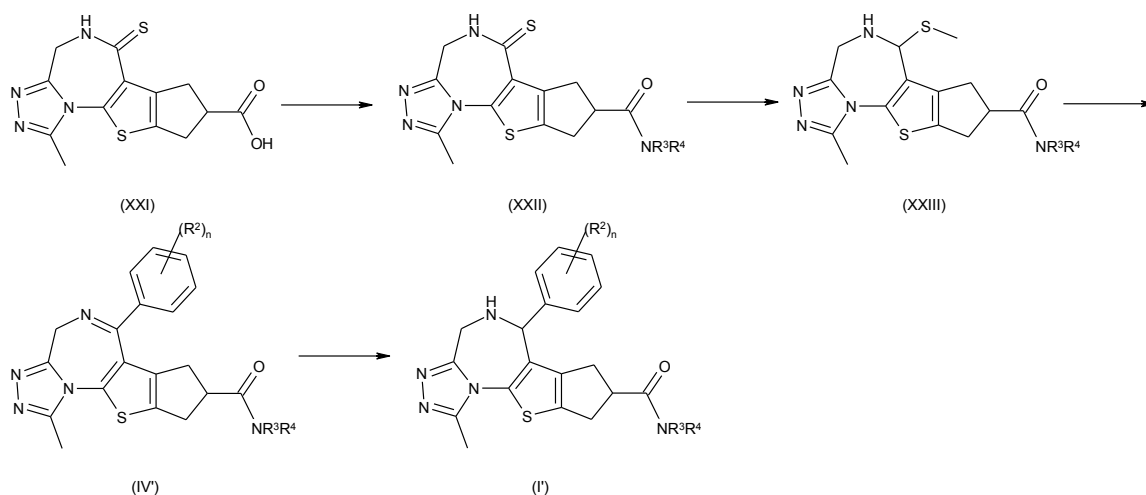


R'' = C₁₋₄-алкіл або бензил

Схема 7: Ціанокетони формули (IX), де R² і n мають значення, як визначено вище, переважно одержують з відповідного складного ефіру (XI) і депротонованого ацетонітрилу (NCCH₂) в придатному розчиннику (наприклад, ТГФ, толуолі, MeCN, ДМФА, ДМСО, 1,4-діоксані і т.п.) при температурі від -78 °C до 100 °C. Депротонований ацетонітрил одержують з ацетонітрилу шляхом депротонування придатною основою (наприклад, NaNH, LiNⁱPr₂, LiN(SiMe₃)₂, KO^tBu і т.п.), краще в одному із розчинників, що використовуються для подальшої реакції зі складним ефіром (XI) при температурі від -78 °C до 40 °C, залежно від використовуваної основи. Подальші шляхи синтезу і методики одержання сполук формули (IX) описані в літературі з органічної хімії.

Схема 8





$R' = C_{1-4}$ -алкіл або бензил; $R'' = C_{1-4}$ -алкіл або бензил

Схема 8: Сполуки формули (I) також можна одержати шляхом, окресленим на Схемі 8; де R^2 , R^3 , R^4 і n мають значення, як визначено вище. Послідовність реакцій синтезу починається з реакції Гевальда - кетону (X) і складного ціаноефіру (XII) - із забезпеченням амініотіофену (XIII) (конкретні умови реакції див. експериментальний розділ і WO2008/063667A1). Амініотіофен (XIII) можна ацетилувати за атомом N метоксіяцетилхлоридом в присутності основи (наприклад, піридину) в інертному розчиннику (наприклад, ДХМ) при температурі навколишнього середовища з забезпеченням сполуки (XIV). Метоксигрупа виконує функції маскувальної відхідної групи, яку необхідно замінити на більш пізній стадії синтезу шляхом проведення реакції з аміаком з метою введення аміногрупи. Таким чином, для цієї мети можна розглядати використання багатьох інших замаскованих або захищених аміно-еквівалентів, таких як фенокси замість метокси. Сполуку (XIV) потім можна перетворити на триазол (XVI) через тіоамід (XV). Останню сполуку можна одержати шляхом обробки (XIV) реактивом Лавесона (або пентасульфідом фосфору) в розчиннику (наприклад, 1,4-діоксані або толуолі) при підвищеній температурі (від 60 °C до 120 °C). Триазол (XVI) можна одержати шляхом обробки тіоаміду (XV) гідразином в розчиннику (наприклад, ТГФ або 1,4-діоксані) при температурі навколишнього середовища з забезпеченням N-аміноамідинової проміжної сполуки, і наступною реакцією з триалкілортоацетатом (наприклад, $MeC(OMe)_3$) або діалкілацеталем ацетаміду (наприклад, $MeC(OMe)_2(NMe_2)$), необов'язково в присутності кислоти (наприклад, p -TsOH або $MeCOOH$), при підвищеній температурі (прибл. 60 °C - 120 °C). Замість цього, в аналогічних умовах альтернативно можна використовувати ацетилгідразин з забезпеченням триазолу. Бромід (XVIII) можна одержати із сполуки (XVI) шляхом заміни метоксигрупи на бром безпосередньо або через спиртову похідну (XVII) залежно від застосовуваних умов. Спосіб через одержання спирту вимагає розщеплення простого метоксі-ефіру (наприклад, за допомогою BBr_3 в ДХМ) і наступного заміщення гідроксильної групи на Br (наприклад, за допомогою $MeSO_2Br$ і NEt_3 в ДХМ). Сполуку (XIX) потім можна одержати шляхом обробки броміду (XVIII) аміаком (наприклад, в метанолі при температурі навколишнього середовища) і нагрівання продукту заміщення необов'язково в присутності додаткової основи (наприклад, NEt_3) для одночасного виконання циклізації та утворення аміду. Тіоамід в (XX) можна одержати шляхом обробки аміду (XIX) реактивом Лавесона або P_2S_5 в інертному розчиннику (наприклад, толуолі або 1,4-діоксані) при підвищеній температурі (краще від 60 °C до 120 °C). Принципові способи, описані на Схемі 3, гідроліз складного ефіру, і Схемі 1, утворення аміду, можна використовувати для перетворення складноефірної функції в (XX) на відповідний амід з одержанням сполуки (XXII); гідроліз складного ефіру можна здійснити, використовуючи NaOH в суміші води і метанолу при температурі навколишнього середовища, в той час як утворення аміду можна провести з цільовим аміном (R^3R^4N-H) і карбонілдіімідазолом в ДМФА при кімнатній температурі. Метилування сірки в тіоаміді (XXII) можна виконати метилйодидом або метилтрифлатом, необов'язково в присутності основи (наприклад, $KOtBu$), в розчиннику (наприклад, ацетоні або $MeCN$) при температурі навколишнього середовища з одержанням сполуки (XXIII), яка включає функціональну групу ($-N=C(SMe)-$), яка піддається реакціям сполучення, що каталізуються перехідними металами, з ароматичними нуклеофілами, такими як боронові кислоти або галогеніди цинку, для приєднання ароматичних залишків. Сполучення сполуки (XXIII) з ароматичними бороновими кислотами ($R-B(OH)_2$) можна проводити з каталізатором на основі

перехідного металу - Pd (наприклад, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$) і добавкою на основі Cu (наприклад, такою як тіофен-2-карбоксилат міді(I)) в розчиннику (наприклад, NMP або 1,4-діоксані) при температурі навколишнього середовища або при підвищеній температурі (краще від 20 °C до 120 °C) з забезпеченням сполук (I'), тобто сполук (I), де R^1 означає метильну групу. Схема синтезу, окреслена на Схемі 8, не обмежується сполуками, що несуть метил як R^1 , а в принципі може бути поширена на будь-який інший залишок, охоплений значеннями R^1 , як визначено вище.

Сполуки формули (I) можна розділити на їх енантіомери і/або діастереомери, як зазначено нижче. Таким чином, наприклад, цис/транс суміші можна розділити на їх цис- і транс-ізомери, діастереомерні суміші можна розділити на їх діастереомери, а рацемічні сполуки можна розділити на їх енантіомери.

Цис/транс суміші можна розділити на їх цис- і транс-ізомери, наприклад, за допомогою хроматографії. Сполуки формули (I), які зустрічаються у вигляді рацематів, можна розділити методами, відомими per se, на їх оптичні антиподи, а діастереомерні суміші сполук загальної формули (I) можна розділити на їх діастереомери, скориставшись перевагами їх різних фізико-хімічних властивостей з використанням методів, відомих per se, наприклад, хроматографії і/або фракційної кристалізації; якщо сполуки, одержані після цього, являють собою рацемати, їх можна розділити на енантіомери, як зазначено нижче.

Рацемати переважно розділяють за допомогою колонкової хроматографії на хіральних фазах або за допомогою кристалізації із оптично активного розчинника, або за допомогою реакції з оптично активною речовиною, яка утворює солі або похідні, такі як складні ефіри або аміді, з рацемічною сполукою. Солі можуть бути утворені з енантімерно чистими кислотами у разі основних сполук та з енантімерно чистими основами у разі кислих сполук. Діастереомерні похідні утворюють з енантімерно чистими допоміжними сполуками, наприклад, кислотами, їх активованими похідними, або спиртами. Розділення одержаної таким чином діастереомерної суміші солей або похідних можна досягти, використовуючи переваги їх різних фізико-хімічних властивостей, наприклад, відмінностей у розчинності; вільні антиподи можна вивільнити із чистих діастереомерних солей або похідних під дією придатних реагентів. Оптично активні кислоти, зазвичай використовувані для такої мети, а також оптично активні спирти, використовувані для утворення допоміжних залишків, відомі спеціалістам у даній галузі техніки.

Як згадано вище, сполуки формули (I), наприклад, (I.O), можна перетворити на солі, зокрема, для фармацевтичного використання, на фармацевтично прийнятні солі. У контексті даної заявки, "фармацевтично прийнятні солі" відноситься до похідних розкритих сполук, де вихідна сполука модифікована шляхом одержання її солей із кислотою або основою.

Сполуки відповідно до винаходу переважно також можна одержати з використанням методів, описаних у наступних прикладах, які для цієї мети також можна комбінувати з методами, відомими спеціалісту в даній галузі техніки із літератури.

Фармакологічна активність і придатність для фармацевтичних застосувань

Активність сполук винаходу, а також їх придатність для фармацевтичних застосувань можна продемонструвати, використовуючи наступні аналізи:

Біологічні методи

Здатність сполук формули (I.O) інгібувати активацію рецептора PAF (PAFR) за допомогою ліганда PAF C-16 (PAF) визначають з використанням наступного клітинного аналізу HTRF IP1 (набір для аналізу IP1 Gq від Cisbio, кат. номер: 62IP1APEJ) в буфері для аналізу (1x HBSS, 20 мкМ Hepes, pH 7.4, 50 мМ LiCl, що містить 0.1 % (мас./об.) BSA):

Оцінювання інгібування активації PAFR з використанням аналізу з кінцевої точки

Клітини HEK293 (власного виробництва), що надекспресують PAFR людини, висівають в покритий полі-D-лізином 384-лунковий білий аналітичний мікротитраційний планшет для культури клітин з кришкою (15.000 клітин на лунку). Потім, планшет інкубують протягом ночі при 37 °C/5 % CO_2 . На наступний день клітини промивають і потім в аналітичний планшет добавляють різні концентрації тестованих сполук (сполуки в 100 % ДМСО; кінцева концентрація ДМСО в лунках становить 1 %) за допомогою акустичного рідинного маніпулятора Echo 555. Потім планшети інкубують з кришкою протягом 90 хвилин при 37 °C / 5 % CO_2 . Після цього добавляють ліганд PAF (Cayman Chemical Company, номер за каталогом: 60900) при кінцевій концентрації 11 нМ. Потім планшети інкубують з кришкою протягом 60 хвилин при 37 °C/5 % CO_2 . Потім у всі лунки планшета добавляють 5 мкл на лунку розчину міченого криптомом антитіла проти IP1 і 5 мкл на лунку розчину IP1-d2, і планшет інкубують протягом ще 60 хвилин в захищеному від світла місці при кімнатній температурі. Випромінювання на довжинах хвиль 620 нм і 665 нм (довжина хвилі збудження: 320 нм) вимірюють з використанням пристрою Envision Reader (PerkinElmer).

Значення IC_{50} для сполук відповідно до винаходу показані в наступній таблиці. Номер

5 сполуки відповідає номеру Прикладу в експериментальному розділі. У випадках, коли для тестування використовували суміш ізомерів відносно конфігурації C-13, активність, що спостерігається, може бути приписана головним чином (13S)-ізомеру, який є ізомером відповідно до винаходу. Це очевидно із прямого порівняння (в т.ч. посилальних) Прикладів 67-71 і 74-78.

Таблиця 2

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

* посилальні приклади, що виходять за межі обсягу даного винаходу

Оцінювання режиму зворотного агонізму з використанням аналізу з кінцевої точки

10 Внаслідок конститутивної активності PAFR, базальний сигнал HTRF IP1 вище у клітинах HEK293, що надекспресують PAFR людини, в порівнянні з нетрансфікованими клітинами HEK293. Здатність тестованих сполук діяти як зворотні агоністи рецептора PAF можна визначити з використанням модифікованого протоколу клітинного аналізу HTRF IP1, описаного вище. Різні концентрації тестованих сполук додають в аналітичний планшет з клітинами HEK293, надекспресуючими PAFR людини, і інкубують протягом 340 хвилин при 37 °C/5 % CO₂

15 без додавання ліганду PAF. Зворотній агонізм тестованих сполук демонструють зниженням сигналу HTRF IP1 до рівня нетрансфікованих клітин HEK293.

Оцінювання IN VIVO ефективності на тваринній моделі індукованої лазерним випромінюванням хоріоїдальної неоваскуляризації з використанням коричневих норвезьких щурів

20 Самців коричневих норвезьких щурів (BN/Crl) з масою тіла від 160 г до 180 г одержують з лабораторії Charles River Labs (Sulzfeld, Germany). Тварин утримують в групах, забезпечуючи цикл 12 год / 12 год світло/темрява (світло включають о 6 ранку), і дають звикнути до таких умов протягом одного тижня до початку дослідження. Тварини мають вільний доступ до стандартного корму (Provimi Kliba № 3438) і водопровідної води. Тваринам вводять тестовану сполуку один

25 раз на добу через шлунковий зонд протягом 2 тижнів.

30 У 1-й день тварин під анестезією поміщають перед фундус-камерою, щоб розташувати очний нерв у центрі зображення. Лазерне лікування виконують за допомогою зеленого аргонного лазера (Merilas) із довжиною хвилі 532 нм з використанням системи Micron IV system (Phoenix Research Laboratories, Pleasanton, CA). Діаметр лазерного променя відповідає діаметру очного нерва, а лазерні імпульси з енергією 400 мВт і тривалістю 150 мс використовують для генерування 4 вогнищ ураження на око. Вогнища ураження формують між великими кровоносними судинами на відстані від очного нерва приблизно вдвічі більше його діаметра. Успішне руйнування мембрани Бруха розпізнають за утворенням бульбашок негайно

після впливу лазерним променем і підтверджують ОКТ-скануванням.

Тварин умертвляють через 14 днів після лазерного лікування шляхом зміщення шийних хребців під анестезією. Очі енуклеюють і розрізають уздовж межі між зоровою та сліпою частинами сітківки. Рогівку, райдужну оболонку, кришталик, склоподібне тіло і сітківку видаляють, а чашечку ока, що залишилася (що складається із ПЕС, хоріоїдеї та склери) фіксують в PFA (4 %) протягом 1 год при 4 °C і потім переносять в PBS, що містить 0.1 % Triton X-100 на 1 год при температурі 4 °C. Чашечку ока забарвлюють протягом ночі в темноті при кімнатній температурі FITC-міченим ізолектином B4 (10 мкг/мл в фізіологічному розчині; одержаний від Sigma Aldrich, каталожний номер L9381) і 3 рази промивають за допомогою PBS. Чашечку ока переносять на предметне скло і розрізають чотири рази з одержанням плоскої структури, що має форму листка конюши. Тканину покривають zalivним середовищем (Vectashield H-1200, що містить DAPI) і зверху накладають покривне скло з одержанням плоского препарату ПЕС / хоріоїдеї / склери (RPE side up). Плоскі препарати зберігають при 4 °C у темряві до проведення аналізу.

Зразки аналізують при довжині хвилі 488 нм за допомогою конфокального лазерного скануючого мікроскопа LSM 700 (Carl Zeiss, Jena; посилення 650, потужність лазера 2 %) і одержують зображення уражень. Вимірювання розміру ураження виконують за допомогою програмного забезпечення Zen Blue. Показником ефективності є розмір ураження, забарвлений ізолектином B4, у плоских препаратах ПЕС-хоріоїдеї.

Оцінювання зв'язування сполук з меланіном

Здатність сполук зв'язуватися з меланіном визначають з використанням *in vitro* аналізу з меланіном із *Sepia officinalis* (Sigma-Aldrich, кат. номер: M2649) в буфері для аналізу (фосфатний буфер, pH 6.5, 0.9 % (мас./об.) NaCl). Для вимірювання зв'язування, приготують 1 мг/мл (мас./об.) суспензію меланіну і 0.1 % (мас./об.) розчин BSA (контрольний буфер) в буфері для аналізу. Сполуку інкубують на мікротитраційному планшеті з 1 мг/мл суспензією меланіну (для визначення концентрації вільної сполуки) і без меланіну в контрольному буфері (для визначення загальної концентрації сполуки) при кінцевій концентрації сполуки 1 мкМ (сполуки додають до планшету в суміш ДМСО:буфер для аналізу (40:60); кінцева концентрація ДМСО становить 1 %). Планшет інкубують при температурі 37 °C протягом 2 год на орбітальному струшувачі при 900 об/хв. Після інкубації, планшет центрифугують для осадження меланіну і зв'язаної сполуки. Відбирають зразки супернатантів як із лунок з меланіном, так і із контрольних лунок, і за допомогою РХ-МС вимірюють концентрації. Концентрацію зв'язаної сполуки розраховують шляхом віднімання концентрації вільної сполуки від загальної концентрації сполуки.

Оцінювання хімічної стабільності

Дослідження розкладання використовують для моделювання хімічної стабільності сполук у відділі шлунково-кишкового тракту з кислим середовищем. Сполуки винаходу показують високу хімічну стабільність у кислому водному середовищі (значення pH прибіл. 1.2), що робить їх застосування як лікарських препаратів для лікування захворювань людини менш обмеженим та проблематичним.

Хімічну стабільність сполук винаходу при значенні pH прибіл. 1.2 визначають наступним чином:

Сполуку розчиняють в ВЕРХ пробірці в суміші ацетонітрил/0.1М водний розчин HCl (співвідношення: 2:3; pH прибіл. 1.2) з одержанням концентрації приблизно 0.25 мг/мл. Пробірку потім переносять в ВЕРХ систему автоматичного дозатора і витримують при температурі 37 °C. Перший зразок відбирають і негайно вводять у стандартну систему ВЕРХ з УФ ДМД детектором. Додаткові зразки вводять через 24 год. Кількість сполуки, що розклалася, вимірюють шляхом визначення ступеня вилучення сполуки [%] для 24 год введення з використанням стандартного градієнтного методу ВЕРХ. Таким чином, визначають площу основного піку для першого введення (AU_{10}) і приймають її за 100 %. Площу основного піку визначають також для 24 год введення ($AU_{24 \text{ год}}$) і виражають як дріб $(AU_{24 \text{ год}}) / (AU_{10}) [\%]$.

Ілюстративні сполуки відповідно до винаходу тестували на хімічну стабільність, як описано вище. Для всіх із них було виявлено, що ступінь розкладання становить не більш, ніж 3 %.

У наступній Таблиці показана ступінь розкладання ілюстративних сполук даного винаходу. Номер відповідної сполуки відповідає номеру Прикладу в експериментальному розділі.

Таблиця 3:

Приклад	Ступінь розкладання через 24 год	Приклад	Ступінь розкладання через 24 год	Приклад	Ступінь розкладання через 24 год
2	1 %	19	3 %	26	2.5 %
17	2 %	21	1 %	28	0.5 %

Оцінювання проникності

5 Клітини Caco-2 ($1-2 \times 10^5$ клітин/1 cm^2 площі) висівають на фільтруючі елементи (полікарбонатні або ПЕТ-фільтри, розмір часу 0.4 мкм, від Costar transwell) і культивують (DMEM) протягом 10 - 25 днів.

10 Сполуки розчиняють в придатному розчиннику (такому як ДМСО, базові розчини 1 - 20 мкМ). Базові розчини розбавляють буфером НТР-4 (128.13 мМ NaCl, 5.36 мМ KCl, 1 мМ MgSO₄, 1.8 мМ CaCl₂, 4.17 мМ NaHCO₃, 1.19 мМ Na₂HPO₄ $\times$ 7H₂O, 0.41 мМ NaH₂PO₄ $\times$ H₂O, 15 мМ HEPES, 20 мМ глюкоза, рН 7.2) з приготуванням транспортних розчинів (концентрація сполуки 0.1 - 300 мкМ, кінцева концентрація ДМСО $\leq$ 0.5 %). Транспортний розчин (TL) наносять на апікальну або базолатеральну донорну сторону для вимірювання А-В або В-А проникності (3 повторення з фільтром), відповідно. Сторона приймача містить буфер НТР-4, доповнений 2 % BSA. Зразки збирають на початку і наприкінці експерименту із донорної сторони, і через різні проміжки часу протягом до 2 годин також і зі сторони приймача для вимірювання концентрації за допомогою ВЕРХ-МС/МС або сцинтиляційних вимірювань. Відібрані зі сторони приймача об'єми замінюють свіжим розчином для приймача.

Оцінювання метаболічної стабільності в мікросомах печінки людини або щура

20 Метаболічне розкладання тестованої сполуки аналізують при 37 °С з об'єднаними мікросомами печінки людини або щура. Кінцевий інкубаційний об'єм 100 мкл на точку часу містить ТРИС-буфер рН 7.6 при к.т. (0.1М), хлорид магнію (5 мМ), мікросомальний білок (1 мг/мл) і тестовану сполуку при кінцевій концентрації 1 мкМ.

25 Після короткого періоду попередньої інкубації при 37 °С, реакції ініціюють шляхом додавання відновленої форми бета-нікотинамідаденіндинуклеотидфосфату (NADPH, 1 мМ) і зупиняють шляхом перенесення аліквоти в розчинник через різні моменти часу. Крім того, в інкубаційних розчинах без NADPH відстежують NADPH-незалежне розкладання, зупинене в останній точці часу. Погашені інкубаційні розчини пелетують центрифугуванням (10000 g, 5 хв). Аліквоту супернатанту аналізують за допомогою РХ-МС/МС для визначення кількості вихідної сполуки. Час напівжиття ($t_{1/2}$ INVITRO) визначають за нахилом напівлогарифмічного графіка профілю концентрація-час.

Оцінювання метаболічної стабільності в гепатоцитах людини або щура

35 Метаболічне розкладання тестованої сполуки аналізують в суспензії гепатоцитів. Гепатоцити (зазвичай кріоконсервовані) інкубують в придатній буферній системі (наприклад, середовищі Ігла в модифікації Дульбекко плюс 3.5 мкг глюкагону/500 мл, 2.5 мг інсуліну/500 мл і 3.75 мг гідрокортизону/500 мл), що містить 5 % сироватки конкретного виду.

40 Після (звичайно) попередньої інкубації протягом 30 хвилин в інкубаторі (37 °С, 10 % CO₂), додають 5 мкл розчину тестованої сполуки (80 мкМ; із 2 мМ базового розчину в ДМСО, розбавленого середовищем 1:25) в 395 мкл суспензії гепатоцитів (густина клітин в діапазоні 0.25-5 млн. клітин/мл, звичайно 1 млн. клітин/мл; кінцева концентрація тестованої сполуки 1 мкМ, кінцева концентрація ДМСО 0.05 %).

Клітини інкубують протягом шести годин (інкубатор, орбітальний струшувач) і зразки (25 мкл) відбирають у точки часу 0, 0.5, 1, 2, 4 і 6 год. Зразки переносять в АСН і пелетують центрифугуванням (5 хв). Супернатант переносять в новий планшет з 96-ма глибокими лунками, упарюють в атмосфері азоту і повторно суспендують.

45 Зниження вмісту вихідної сполуки аналізують за допомогою ВЕРХ-МС/МС. CL_{int} розраховують наступним чином $CL_{int} = \text{Доза} / AUC = (C_0/CD) / (AUD + C_{last}/k) \times 1000/60$. C_0 : початкова концентрація в інкубованій суміші [мкМ], CD : густина живих клітин [10e6 клітин/мл], AUD : площа під даними [мкМ $\times$ год], C_{last} : концентрація кінцевої точки даних [мкМ], k : нахил лінії регресії для вихідного зниження [h⁻¹].

50 Оцінювання зв'язування з білками плазми

Дану методику рівноважного діалізу (ED) застосовують для визначення приблизного фракційного зв'язування тестованих сполук з білками плазми in vitro. Використовують діалізні комірки Dianorm Teflon (micro 0.2). Кожна комірка складається із донорної і акцепторної камер,

розділених ультратонкою напівпроникною мембраною з відсіканням за молекулярною масою 5 кДа. Базові розчини для кожної тестованої сполуки приготують в ДМСО з концентрацією 1 мМ і розбавляють до кінцевої концентрації 1.0 мкМ. Наступні діалізні розчини приготують в об'єднаній плазмі людини або щура (з NaEDTA) від донорів чоловічої і жіночої статі. Аліквоти по 200 мкл діалізного буферу (100 мМ фосфат калію, рН 7.4) розподіляють у буферні камери. Аліквоти по 200 мкл діалізного розчину тестованої сполуки розподіляють в камери для плазми. Інкубацію проводять протягом 2 годин при обертанні при температурі 37 °С.

В кінці періоду діалізу, діалізат переносять в реакційні пробірки. Пробірки для буферної фракції містять 0.2 мл суміші ACN/вода (80/20). Аліквоти по 25 мкл діалізату плазми переносять в планшети з глибокими лунками і змішують з 25 мкл суміші ACN/вода (80/20), 25 мкл буферу, 25 мкл калібрувального розчину і 25 мкл розчину внутрішнього стандарту. Осадження білків здійснюють шляхом додавання 200 мкл ACN.

Аліквоти по 50 мкл буферного діалізату переносять в планшети з глибокими лунками і змішують з 25 мкл контрольної плазми, 25 мкл розчину внутрішнього стандарту і 200 мкл ACN.

Зразки піддають вимірюванням в системах ВЕРХ-МС/МС і оцінюють за допомогою програмного забезпечення Analyst-Software.

Відсоток зв'язування розраховують за формулою: % зв'язування = (концентрація в плазмі – концентрація в буфері/концентрація в плазмі) × 100

Оцінювання розчинності

Розчинність в воді тестованої сполуки визначають шляхом порівняння кількості, розчиненої в буфері, з кількістю в розчині в ACN/вода (1/1). Виходячи із 10 мМ ДМСО базового розчину, аліквоти розбавляють сумішшю ACN/вода (1/1) або буфером, відповідно. Після 24 годин струшування, розчини фільтрують і аналізують за допомогою РХ-УФ. Кількість, розчинену в буфері, порівнюють з кількістю в розчині ACN.

Звичайно вимірюють розчинність в діапазоні від 0.001 до 0.125 мг/мл при концентрації ДМСО 2.5 %. Якщо в буфері розчиняється більш, ніж 90 % сполуки, значення відзначено знаком ">".

Сполуки винаходу проявляють сприятливу розчинність також і при низькому значенні рН (рН 2.2, що імітує відділ шлунково-кишкового тракту з кислим середовищем), що є бажаною ознакою для цілей розробки і введення лікарських засобів. У наступній Таблиці наведені дані вибраних сполук даного винаходу.

Таблиця 4

Прикл.	Розчинності при рН 2.2 [мкг/мл]	Прикл.	Розчинності при рН 2.2 [мкг/мл]	Прикл.	Розчинності при рН 2.2 [мкг/мл]	Прикл.	Розчинності при рН 2.2 [мкг/мл]
1	>115	2	>117	3	>118	4	>113
5	95	6	>112	7	130	8	>121
9	>105	10	>140	11	105	12	>129
13	88	14	109	15	>113	16	>118
17	>114	18	>112	19	>111	20	>128
21	>105	22	>112	23	>114	24	>105
25	>136	26	>136	27	>133	28	>142
29	>110	30	80	31	>132	32	>139
33	>139	34	>126	35	106	36	95
37	100	38	108	39	>110	40	>111
41	>119	42	>121	43	104	44	>112
45	>140	46	112	47	>115	48	>128
49	101	50	98	51	>116	53	116
54	49	55	>112	56	>126	57	>128
58	>118	59	>119	61	>113	62	>118
63	>110	64	>108	65	>147	66	>124
67	>121	68	>116	69	>121	72	>101
73	>110	74	>104	79	>119	80	>104
81	68						

Оцінювання фармакокінетичних характеристик на гризунах

Тестовану сполуку вводять або внутрішньовенно нагодованим щурам, або перорально

голодним щурам. Зразки крові відбирають в декількох точках часу після застосування тестованої сполуки, піддають антикоагулянтній обробці і центрифугують.

Концентрації аналітів - введеної сполуки і/або метаболітів - кількісно визначають в зразках плазми за допомогою РХ-МС/МС. Для визначення ниркового кліренсу зразки сечі збирають через 24 години після внутрішньовенного введення і концентрацію введеної сполуки в сечі кількісно визначають за допомогою РХ-МС/МС.

ФК-параметри розраховують з використанням некомпартментного ФК-аналізу (NCA). Для визначення індивідуальної площі під кривою від нульового моменту часу до моменту останнього вимірювання концентрації (AUC_{0-tz}) застосовують правило трапецій (лінійно-логарифмічний метод трапецій). AUC_{0-inf} розраховують шляхом екстраполяції кінцевої фази і додавання AUC_{tz-inf} до AUC_{0-tz} . Індивідуальне значення CL розраховують за рівнянням 1.

$$CL_{заг.} \left[\frac{мл}{хв * кг} \right] = \frac{Доза \left[\frac{нмоль}{кг} \right]}{AUC_{0-inf} \left[\frac{нмоль}{л} * год \right]} * 1000 \left[\frac{мл}{л} \right] \quad (\text{Рівняння 1})$$

де $CL_{заг.}$ означає загальний кліренс (нирковий + ненирковий), Доза означає введену дозу, AUC_{0-inf} означає розраховану площу під кривою, і 1000 являє собою коефіцієнт, який забезпечує розмірність кліренсу в мл/хв/кг, а саме, одиницю, звичайно згадувану у літературі.

На другому етапі з використанням рівняння 2 розраховують специфічний нирковий кліренс лікарського засобу для кожної тварини.

$$CL_{нирк.} \left[\frac{мл}{хв * кг} \right] = CL_{заг.} \left[\frac{мл}{хв * кг} \right] * A_{екс.,сеча} \quad (\text{Рівняння 2})$$

де $CL_{нирк.}$ означає нирковий кліренс і $A_{екс.,сеча}$ означає частину дози, що виводиться із сечею через 24 години після в/в введення лікарського засобу.

Способи лікування

В другому аспекті даного винаходу описано, що сполуки формули (I.0) або їх фармацевтично прийнятні солі мають придатні властивості для застосування для терапії, тобто для застосування як лікарських засобів. Зокрема, сполуки формули (I.0) або їх фармацевтично прийнятні солі, а також фармацевтичні композиції, що їх містять, можуть бути корисними для лікування захворювань або станів, на які можна впливати шляхом антагонізування рецептора фактора активації тромбоцитів (PAFR), наприклад, які опосередковані небажаною активністю PAFR або при яких корисний антагонізм відносно PAFR, у пацієнта.

Додаткову перевагу може бути забезпечено зворотним агонізмом відносно PAFR.

Захворювання та стани, на які можна впливати шляхом антагонізування і/або зворотного агонізування PAFR, наприклад, які опосередковані небажаною активністю PAFR або при яких корисні антагонізм і/або зворотній агонізм активності PAFR, охоплюють хвороби очей, серцево-судинні захворювання, зловласне новоутворення, неврологічні та нейродегенеративні порушення, порушення функції нирок, захворювання печінки та алергії. Такі порушення включають, але не обмежуються ними, наступні: ретинопатія або діабетична ретинопатія, проліферативна та непроліферативна ретинопатія, діабетична макулярна ішемія (DML), географічна атрофія, хвороба Штаргардта, дегенерація сітківки при глаукомі, міопічна дегенерація жовтої плями, хронічний панувейт, пігментний ретиніт, оклюзія вени сітківки (така як оклюзія центральної вени сітківки, гілки вени сітківки або геміретинальної вени), діабетичний набряк жовтої плями (DME), клінічно значущий набряк жовтої плями (CSME), кістозний набряк жовтої плями (CME), CME після екстракції катаракти, індукований кріотерапією CME, індукований увеїтом CME, енд офтальміт, CME внаслідок оклюзії судини (наприклад, оклюзії центральної вени сітківки, оклюзії гілки вени сітківки або оклюзії геміретинальної вени), набряк сітківки, ускладнення, пов'язані з хірургічною операцією з видалення катаракти при діабетичній ретинопатії, гіпертонічна ретинопатія, травма сітківки, суха та волога вікова дегенерація жовтої плями (AMD), поліпійдна хоріоїдальна васкулопатія (PCV), хоріоїдальна неоваскуляризація (CNV; наприклад, неексудативна хоріоїдальна неоваскуляризація), субретинальний фіброз (наприклад, пов'язаний з неексудативною або ексудативною хоріоїдальною неоваскуляризацією), заднє відшарування скловидного тіла (PVD), ішемічне реперфузійне ураження, наприклад, у всіх випадках, пов'язаних з трансплантацією тканин і/або органів, ураження головного мозку, що виникло в результаті операції, фокальна церебральна ішемія, глобальна церебральна ішемія, пов'язаний з гліомою набряк, ураження спинного мозку, біль, ішемія, фокальна ішемія головного мозку, неврологічні порушення та порушення пізнавальної здатності, тромбоз глибоких вен, інсульт, інфаркт міокарда, атеросклероз, набутий ангіоневротичний набряк, спадковий ангіоневротичний набряк (HAE), пов'язаний з лікарським

засобом набряк (АСЕ-інгібітори), висотний набряк головного мозку, цитотоксичний набряк головного мозку, осмотичний набряк головного мозку, закрита гідроцефалія, викликаний радіоактивним опроміненням набряк, лімфедема, травматичне ураження головного мозку, геморагічний інсульт (наприклад, мозковий інсульт або субарахноїдальний інсульт), внутрішньомозковий крововилив, геморагічна трансформація ішемічного інсульту, травма головного мозку, пов'язана з пошкодженням або хірургічним втручанням, енцефаломієліт, аміотрофічний латеральний склероз, невропатичний біль, аневризма головного мозку, артеріовенозна мальформація, зменшення втрати крові при хірургічних втручаннях (наприклад, кардіоторакальний операції, такий як серцево-легеневе шунтування або аортокоронарне шунтування), порушення згортання крові, такі як тромбоз, свербіж, порушення із запальним компонентом (такі як розсіяний склероз), епілепсія, енцефаліт, хвороба Альцгеймера, надмірна денна сонливість, есенціальна гіпертонія, підвищений артеріальний тиск, пов'язаний з діабетом або гіперліпідемією, ниркова недостатність, порушення функції нирок, включаючи хронічне захворювання нирок, інтерстиціальний цистит/синдром болючого сечового міхура, серцева недостатність, мікроальбумінурія, альбумінурія, протеїнурія, порушення, пов'язані з підвищеною проникністю судин (наприклад, підвищеною проникністю судин сітківки, ніг, стопи, гомілковостопного суглоба), крововилив у мозок, тромбоз глибоких вен, згортання крові після фібринолітичного лікування, стенокардія, ангіоневротичний набряк, сепсис, артрит (наприклад, ревматоїдний артрит, остеоартрит, інфекційний артрит), виразковий коліт, панкреатит, вовчак, подагра, псоріаз, запальне захворювання кишечника, діабет, діабетичні ускладнення, ускладнення, що виникають при метаболічному синдромі, неалкогольний стеатогепатит (НАСГ), алергії, бактеріальні та вірусні інфекційні захворювання, включаючи ВІЛ-інфекцію, анафілаксію, сепсис, хронічне обструктивне захворювання легень (COPD), астму, періодонтит, псоріаз, уртикарію, дерматит, викликаний ультрафіолетовими променями спектру В, захворювання, пов'язані з активацією астроцитів (наприклад, хвороба Альцгеймера або розсіяний склероз), хвороба Паркінсона, аміотрофічний латеральний склероз, хвороба Крейцфельда-Якоба, інсульт, епілепсія і травма (наприклад, травма головного мозку), алергічний набряк, наприклад, обструкція дихальних шляхів при хронічному алергічному синуситі або цілорічному риніті; обструкція дихальних шляхів при гострому нападі астми; серозит, пов'язаний із системним червоним вовчаком (SLE), гострий респіраторний дистрес-синдром (ARDS), злоякісне новоутворення (таке як рак молочної залози, колоректальний рак, рак стравоходу, рак легень, рак печінки, рак підшлункової залози, рак шкіри, включаючи меланому, рак шийки матки) і інші захворювання.

Таким чином, сполуки і фармацевтичні композиції відповідно до винаходу є особливо придатними для лікування хвороб очей, включаючи діабетичну ретинопатію, проліферативну та непроліферативну ретинопатію, діабетичний набряк жовтої плями (DME), оклюзію вени сітківки, суху та вологу вікову дегенерацію жовтої плями (AMD), географічну атрофію, поліпоїдну хоріоїдальну васкулопатію (PCV) і хоріоїдальну неоваскуляризацію (CNV; наприклад, неексудативну хоріоїдальну неоваскуляризацію).

Крім того, сполуки і фармацевтичні композиції відповідно до винаходу є особливо придатними для лікування алергій і станів і захворювань, пов'язаних із запаленням, таких як уртикарія і НАСГ.

Сполуки і фармацевтичні композиції відповідно до винаходу є найбільш придатними для лікування діабетичного набряку жовтої плями (DME), сухої та вологої вікової дегенерації жовтої плями (AMD), географічної атрофії, неексудативної хоріоїдальної неоваскуляризації (CNV), уртикарії і НАСГ.

Діапазон доз сполук формули (I.0), застосовуваних на добу, звичайно становить від 0.01 до 10 мг на кг маси тіла.

Безперечно, фактична терапевтично ефективна кількість або терапевтична доза буде залежати від факторів, відомих спеціалістам у даній галузі, таких як вік та маса пацієнта, шлях введення і важкість захворювання. В будь-якому випадку сполуку або композицію слід вводити в таких дозах і таким чином, які дозволяють доставляти терапевтично ефективну кількість залежно від індивідуального стану пацієнта.

Сполуки і композиції, включаючи будь-які комбінації з одним або декількома додатковими терапевтичними засобами, відповідно до винаходу можна вводити пероральним, інтравітреальним, трансдермальним, інгаляційним, парентеральним або сублінгвальним шляхом. Із можливих способів введення, є кращими пероральне та інтравітреальне введення, зокрема, пероральне введення. У разі інтравітреальної ін'єкції найкраща доза не повинна перевищувати 5 мг на око.

Пацієнт, що підлягає лікуванню, краще є ссавцем, найбільш краще пацієнтом-людиною.

Таким чином, в іншому аспекті, даний винахід забезпечує сполуку формули (I.0), включаючи її фармацевтично прийнятні солі, для застосування як лікарський засіб.

В іншому аспекті, даний винахід забезпечує спосіб лікування захворювання або стану, який опосередкований небажаною активністю рецептора фактора активації тромбоцитів або при якому корисний антагонізм відносно рецептора фактора активації тромбоцитів, у пацієнта, який цього потребує.

Подібним чином, даний винахід забезпечує сполуку формули (I.0) або її фармацевтично прийнятну сіль для застосування в способі лікування захворювання або стану, який опосередкований небажаною активністю рецептора фактора активації тромбоцитів або при якому корисний антагонізм відносно рецептора фактора активації тромбоцитів, у пацієнта, який цього потребує.

Подібним чином, даний винахід забезпечує застосування сполуки формули (I.0) або її фармацевтично прийнятної солі для виготовлення лікарського засобу для застосування в способі лікування захворювання або стану, який опосередкований небажаною активністю рецептора фактора активації тромбоцитів або при якому корисний антагонізм відносно рецептора фактора активації тромбоцитів, у пацієнта, який цього потребує.

Подібним чином, даний винахід забезпечує застосування сполуки формули (I.0) або її фармацевтично прийнятної солі в способі лікування захворювання або стану, який опосередкований небажаною активністю рецептора фактора активації тромбоцитів або при якому корисний антагонізм відносно рецептора фактора активації тромбоцитів, у пацієнта, який цього потребує.

Відповідно до одного варіанта здійснення, спосіб лікування включає введення пацієнту однієї або декількох сполук формули (I.0) або їх фармацевтично прийнятних солей, краще введення пацієнту терапевтично ефективної кількості однієї або декількох сполук формули (I.0) або їх фармацевтично прийнятних солей.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, спосіб лікування включає введення пацієнту фармацевтичної композиції відповідно до даного винаходу.

Відповідно до одного варіанта здійснення, захворювання або стан, який опосередкований небажаною активністю рецептора фактора активації тромбоцитів або при якому корисний антагонізм відносно рецептора фактора активації тромбоцитів, вибирають із офтальмологічних показань, таких як діабетична ретинопатія, проліферативна та непроліферативна ретинопатія, діабетичний набряк жовтої плями (DME), оклюзія вени сітківки, суха та волога вікова дегенерація жовтої плями (AMD), географічна атрофія, поліпoidна хоріоїдальна васкулопатія (PCV) і хоріоїдальна неоваскуляризація (CNV).

Відповідно до іншого варіанта здійснення, захворювання або стан, який опосередкований небажаною активністю рецептора фактора активації тромбоцитів або при якому корисний антагонізм відносно рецептора фактора активації тромбоцитів, вибирають із алергій і станів і захворювань, пов'язаних із запаленням, таких як уртикарія і НАСГ.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, захворювання або стан, який опосередкований небажаною активністю рецептора фактора активації тромбоцитів або при якому корисний антагонізм відносно рецептора фактора активації тромбоцитів, вибирають із діабетичних ускладнень, пов'язаних з діабетичною ретинопатією, таких як діабетичний набряк жовтої плями, діабетична макулярна ішемія і проліферативна діабетична ретинопатія.

Відповідно до одного варіанта здійснення, пацієнт являє собою пацієнта-людину.

Фармацевтичні композиції

В другому аспекті даного винаходу описано, що сполуку винаходу або її фармацевтично прийнятну сіль можна застосовувати як активні компоненти у фармацевтичних композиціях.

Придатні препарати для введення сполук винаходу, необов'язково в комбінації з одним або декількома додатковими терапевтичними засобами, будуть очевидними для середнього спеціаліста в даній галузі і включають, наприклад, таблетки, пігулки, капсули, супозиторії, таблетки для розсмоктування, пастилки, розчини, сиропи, еліксири, саше, ін'єкційні лікарські засоби, інгаляційні лікарські засоби та порошки і т.п. Склади для перорального застосування, зокрема, тверді форми, такі як, наприклад, таблетки або капсули, є кращими. Для інтравітреальної ін'єкції кращими є розчини. Вміст фармацевтично активної(-их) сполуки(-лук) краще знаходиться в діапазоні від 0.1 до 90 мас. %, наприклад, від 1 до 70 мас. % від всієї композиції.

Придатні таблетки можна приготувати, наприклад, шляхом змішування однієї або декількох сполук відповідно до формули (I.0) з відомими допоміжними речовинами, наприклад, інертними розріджувачами, носіями, розпушувачами, ад'ювантами, поверхнево-активними речовинами, сполучними речовинами і/або змащувальними речовинами. Таблетки також можуть складатися

із декількох шарів. Окремі допоміжні речовини, носії і/або розріджувачі, які є придатними для необхідних препаратів, будуть добре відомі спеціалісту в даній галузі на основі його спеціальних знань. Кращими є ті, які є придатними для конкретного складу та способу введення, які є бажаними. Препарати або складі відповідно до винаходу можна приготувати, використовуючи методи, відомі *per se*, які добре знайомі спеціалісту в даній галузі техніки, такі як, наприклад, змішування або комбінування принаймні однієї сполуки формули (I.0) відповідно до винаходу або фармацевтично прийнятної солі такої сполуки і однієї або декількох допоміжних речовин, носіїв і/або розріджувачів.

Таким чином, відповідно до іншого аспекту даного винаходу, забезпечуються фармацевтичні композиції, які містять одну або декілька сполук формули (I.0) або їх фармацевтично прийнятних солей, необов'язково разом з одним або декількома інертними носіями і/або розріджувачами.

Також забезпечується фармацевтична композиція, яка містить одну або декілька вищезгаданих сполук або їх фармацевтично прийнятних солей, необов'язково разом з одним або декількома інертними носіями і/або розріджувачами для застосування в способі лікування захворювань або станів, які опосередковані небажаною активністю PAFR або при яких корисний антагонізм відносно PAFR, у пацієнта, який цього потребує.

Зокрема, винахід забезпечує фармацевтичну композицію відповідно до даного винаходу для застосування в способі лікування офтальмологічних показань, таких як діабетична ретинопатія, проліферативна та непроліферативна ретинопатія, діабетичний набряк жовтої плями (DME), оклюзія вени сітківки, суха та волога вікова дегенерація жовтої плями (AMD), географічна атрофія, поліпоїдна хоріоїдальна васкулопатія (PCV) і хоріоїдальна неоваскуляризація (CNV; наприклад, неексудативна хоріоїдальна неоваскуляризація), і алергій і станів і захворювань, пов'язаних із запаленням, таких як уртикарія і НАСГ.

Більш того, даний винахід відноситься до застосування фармацевтичної композиції відповідно до даного винаходу для лікування захворювань або станів, які опосередковані небажаною активністю PAFR у пацієнта, краще у людини.

Також даний винахід відноситься до застосування фармацевтичної композиції відповідно до даного винаходу для лікування захворювань або станів, при яких корисний антагонізм відносно PAFR у пацієнта, краще у людини.

Відповідно до одного варіанта здійснення, забезпечується фармацевтична композиція, яка містить одну або декілька сполук формули (I.0) або їх фармацевтично прийнятних солей, і один або декілька додаткових терапевтичних засобів, необов'язково разом з одним або декількома інертними носіями і/або розріджувачами.

Наприклад, дана композиція містить одну сполуку формули (I.0) або її фармацевтично прийнятну сіль і один або декілька додаткових терапевтичних засобів.

Комбінована терапія

Крім того, сполуки винаходу можна комбінувати з одним або декількома, краще одним додатковим терапевтичним засобом.

Відповідно до одного варіанта здійснення додатковий терапевтичний засіб вибирають із групи терапевтичних засобів, придатних для лікування описаних вище захворювань або станів, зокрема, хвороб очей, алергій і станів і захворювань, пов'язаних із запаленням, таких як діабетичний набряк жовтої плями (DME), суха та волога вікова дегенерація жовтої плями (AMD), географічна атрофія, неексудативна хоріоїдальна неоваскуляризація (CNV), уртикарія і НАСГ, або метаболічних захворювань або станів, таких як, наприклад, цукровий діабет, ожиріння, діабетичні ускладнення, гіпертонія і гіперліпідемія.

Додаткові терапевтичні засоби, які є придатними для таких комбінацій, включають, зокрема, ті, які, наприклад, посилюють терапевтичний ефект однієї або декількох активних речовин відносно одного із згаданих симптомів і/або які дозволяють знизити дозу однієї або декількох активних речовин.

Отже, сполуку винаходу можна комбінувати з одним або декількома додатковими терапевтичними засобами, вибраними із групи, що складається з протидіабетичних засобів, засобів для лікування надлишкової маси тіла і/або ожиріння, засобів для лікування високого артеріального тиску, серцевої недостатності і/або атеросклерозу, засобів для лікування хвороб очей і засобів для лікування алергій і станів і захворювань, пов'язаних із запаленням.

Протидіабетичними засобами є, наприклад, метформін, сульфонілсечовини, натеглілід, репаглілід, тiazолідиніони, агоністи або модулятори PPAR-(альфа, гамма або альфа/гамма), інгібітори альфа-глюкозидази, інгібітори DPPIV, інгібітори SGLT2, інсулін і аналоги інсуліну, GLP-1 і аналоги GLP-1 або амелін і аналоги амеліну, подвійні агоністи, що включають агоністи активності GLP-1 разом з агоністами активності глюкагону або GIP, циклосет, інгібітори 11β-

HSD. Іншими придатними компонентами комбінації є інгібітори протеїнтирозинфосфатази 1, речовини, які впливають на нерегульоване продукування глюкози у печінці, такі як, наприклад, інгібітори глюкозо-6-фосфатази або фруктозо-1,6-бісфосфатази, глікогенфосфорилази, антагоністи глюкагонових рецепторів і інгібітори фосфоенолпіруваткарбоксикінази, глікогенсинтазакінази або піруватдегідрокінази, альфа2-антагоністи, антагоністи CCR-2 або активатори глюкокінази. Як компоненти комбінації також є придатними один або декілька гіполіпідемічних засобів, таких як, наприклад, інгібітори HMG-CoA-редуктази, фібрати, ніотинова кислота і її похідні, агоністи або модулятори PPAR-(альфа, гамма або альфа/гамма), агоністи PPAR-дельта, інгібітори ACAT або інгібітори абсорбції холестерину, такі як речовини, що зв'язують жовчну кислоту, такі як інгібітори транспорту жовчної кислоти в клубовій кишці, інгібітори MTP, або HDL-підвищуючі сполуки, такі як інгібітори CETP або регулятори ABC1.

Терапевтичними засобами для лікування надлишкової маси тіла і/або ожиріння є, наприклад, антагоністи каннабіноїдного рецептора 1 типу, антагоністи рецептора MCH-1, агоністи рецептора MC4, антагоністи NPY5 або NPY2, β 3-агоністи, лептин або міметики лептину, агоністи рецептора 5HT_{2c}, подвійні агоністи рецепторів GLP-1 і глюкагону.

Придатними терапевтичними засобами для лікування високого артеріального тиску, хронічної серцевої недостатності і/або атеросклерозу є, наприклад, антагоністи A-II або інгібітори ACE, інгібітори ECE, діуретики, β -блокатори, Ca-антагоністи, антигіпертензивні засоби центральної дії, антагоністи альфа-2-адренергічного рецептора, інгібітори нейтральної ендопептидази, інгібітори активації тромбоцитів і інші, або їх комбінації. Антагоністи рецептора ангіотензину II краще застосовують для лікування або запобігання високого артеріального тиску і ускладнень діабету, часто в комбінації з діуретиком, таким як гідрохлоротіазид.

Терапевтичні засоби для лікування хвороб очей можуть включати, наприклад, кортикостероїди, що вводяться інтравітреально, препарати анти-VEGF терапії, що вводяться інтравітреально, інгібітори анти-Ang2, подвійні інгібітори анти-VEGF/анти-Ang2, анти-PDGF, подвійні інгібітори анти-VEGF/анти-PDGF, інгібітори VAP-1 (AOC3), інгібітори комплементу (наприклад, інгібітори факторів комплементу 3, 5, B і D), антагоністи рецептора брадикініну 1, антагоністи CCR-2, інгібітори PKK.

Додаткові методи лікування хвороб очей можуть включати лазеркоагуляційну терапію.

Терапевтичні засоби для лікування уртикарії можуть включати, наприклад, антигістамінні препарати, стероїди, такі як кортизон, епінефрин, антитіла до імуноглобуліну E, імуносупресанти, такі як циклоспорин A, і антагоністи рецептора лейкотриєну.

Терапевтичні засоби для лікування НАСГ можуть включати, наприклад, агоністи FXR, агоністи FXR/TGR5, агоністи THR- β , інгібітори ACC, антагоністи TGF- β 1, інгібітори LTA4 гідролази, інгібітори SGLT, антагоністи рецептора активіну 2 типу, інгібітори NLRP3, інгібітори інтегрину $\alpha\beta$ 1, інгібітори cGAS/STING, агоністи GLP-1R, агоністи FGF21, подвійні агоністи рецепторів GLP-1/глюкагон, подвійні агоністи рецепторів GLP-1/GIP, подвійні агоністи рецепторів GLP-1/FGF21, потрібні агоністи рецепторів GLP-1/GIP/глюкагон, інгібітори AOC3, інгібітори JNK1, інгібітори CCR2/5, інгібітори ACC, інгібітори DGAT, інгібітори KHK, агоністи PPAR α/δ , агоністи FGF19, агоністи β -клото/FGFR1c, інгібітори PNPLA3, інгібітори NLRP3, агоністи THR- β , інгібітори HSD17 β 13, інгібітори галектину-3, інгібітори SCD1, інгібітори ASK1, антагоністи рецептора A ендотеліну, інгібітори FASN, інгібітори кальпаїну, інгібітори аутотаксину, агоністи TREM2, інгібітори sGC, інгібітори PKK, інгібітори RORc, інгібітори TLR4 і інгібітори IL11.

Сполуки даного винаходу і/або фармацевтичні композиції, які містять сполуку даного винаходу, необов'язково в комбінації з одним або декількома додатковими терапевтичними засобами, можна вводити в сполученні з виконанням вправ і/або дієтою.

Доза компонентів комбінації, згаданої вище, звичайно становить від 1/5 найменшої звичайно рекомендованої дози до 1/1 звичайно рекомендованої дози.

Застосування сполуки відповідно до винаходу в комбінації з додатковим терапевтичним засобом може відбуватися одночасно або послідовно.

Сполука відповідно до винаходу і один або декілька додаткових терапевтичних засобів можуть бути разом в одному складі, наприклад, таблетці або капсулі, або окремо у двох однакових або різних складах, наприклад, у вигляді так названого "набору із частин".

Таким чином, відповідно до іншого аспекту, даний винахід відноситься до фармацевтичної композиції, яка містить одну або декілька сполук відповідно до винаходу і один або декілька додаткових терапевтичних засобів, описаних вище і нижче, необов'язково разом з одним або декількома інертними носіями і/або розріджувачами.

Відповідно до іншого аспекту, даний винахід забезпечує спосіб лікування захворювання або стану, який опосередкований небажаною активністю рецептора фактора активації тромбоцитів

або при якому корисний антагонізм відносно PAFR, у пацієнта, який цього потребує, який включає введення пацієнту однієї або декількох сполук формули (I.0) або їх фармацевтично прийнятних солей в комбінації з одним або декількома додатковими терапевтичними засобами, описаними вище і нижче, краще введення пацієнту терапевтично ефективної кількості однієї або декількох сполук формули (I.0) або їх фармацевтично прийнятних солей в комбінації з терапевтично ефективною кількістю одного або декількох додаткових терапевтичних засобів, описаних вище і нижче.

Подібним чином, даний винахід забезпечує сполуку формули (I.0) або її фармацевтично прийнятну сіль в комбінації з одним або декількома додатковими терапевтичними засобами, описаними вище або нижче, для застосування в способі лікування захворювання або стану, який опосередкований небажаною активністю PAFR або при якому корисний антагонізм відносно PAFR, у пацієнта, який цього потребує.

Подібним чином, даний винахід забезпечує застосування сполуки формули (I.0) або її фармацевтично прийнятної солі в комбінації з одним або декількома додатковими терапевтичними засобами, описаними вище або нижче, для виготовлення лікарського засобу для застосування в способі лікування захворювання або стану, який опосередкований небажаною активністю PAFR або при якому корисний антагонізм відносно PAFR, у пацієнта, який цього потребує.

Подібним чином, даний винахід забезпечує застосування сполуки формули (I.0) або її фармацевтично прийнятної солі в комбінації з одним або декількома додатковими терапевтичними засобами, описаними вище або нижче, в способі лікування захворювання або стану, який опосередкований небажаною активністю PAFR або при якому корисний антагонізм відносно PAFR, у пацієнта, який цього потребує.

Відповідно до одного варіанта здійснення, спосіб лікування включає введення пацієнту однієї або декількох сполук формули (I.0) або їх фармацевтично прийнятних солей в комбінації з одним або декількома додатковими терапевтичними засобами, описаними вище і нижче, краще введення пацієнту терапевтично ефективної кількості однієї або декількох сполук формули (I.0) або їх фармацевтично прийнятних солей в комбінації з терапевтично ефективною кількістю одного або декількох додаткових терапевтичних засобів, описаних вище і нижче.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, спосіб лікування включає введення пацієнту фармацевтичної композиції, яка містить одну або декілька сполук відповідно до винаходу і один або декілька додаткових терапевтичних засобів, описаних вище і нижче, необов'язково разом з одним або декількома інертними носіями і/або розріджувачами.

Відповідно до одного варіанта здійснення, один або декілька додаткових терапевтичних засобів вибирають із протидіабетичних засобів, засобів для лікування надлишкової маси тіла і/або ожиріння, засобів для лікування високого артеріального тиску, серцевої недостатності і/або атеросклерозу, і засобів для лікування хвороб очей, зокрема, із тих засобів, які були спеціально згадані вище.

Відповідно до одного варіанта здійснення, захворювання або стан, який опосередкований небажаною активністю PAFR або при якому корисний антагонізм відносно PAFR, вибирають із офтальмологічних показань, таких як діабетична ретинопатія, проліферативна та непроліферативна ретинопатія, діабетичний набряк жовтої плями (DME), суха та волога вікова дегенерація жовтої плями (AMD), географічна атрофія, поліпоїдна хоріоїдальна васкулопатія (PCV) і хоріоїдальна неоваскуляризація (CNV), із алергій і станів і захворювань, пов'язаних із запаленням, таких як уртикарія або НАСГ, і із діабетичних ускладнень, пов'язаних з діабетичною ретинопатією, таких як діабетичний набряк жовтої плями, діабетична макулярна ішемія і проліферативна діабетична ретинопатія.

Відповідно до одного варіанта здійснення, пацієнт являє собою пацієнта-людину.

Інші особливості і переваги даного винаходу стануть очевидними із наступних більш докладних Прикладів, які ілюструють на прикладі принципи даного винаходу.

Приклади і експериментальні дані

Наступні приклади наведені винятково для ілюстрації даного винаходу і жодним чином не призначені для обмеження його обсягу.

Скорочення:

As ацетил

ACN ацетонітрил

РПТ регулятор протитиску

BSA бичачий сироватковий альбумін

Cbz бензилкарбоніл

d день(дні)

- DABCO 1,4-діазабіцикло[2.2.2]октан
 ДМД діодно-матричний детектор
 DBU 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен
 DCE 1,2-дихлоретан
 5 ДХМ дихлорметан
 DMEM середовище Ігла в модифікації Дульбекко
 ДМФА N,N-диметилформамід
 ДМСО диметилсульфоксид
 EDTA етилендіамінтетраацетат
 10 EtOAc етилацетат
 EtOH етанол
 год година(-и)
 HATU гексафторфосфат О-(7-азабензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію
 ВЕРХ високоефективна рідинна хроматографія
 15 ВЕРХ-МС високоефективна рідинна хроматографія у поєднанні з мас-спектрометрією
 IPA ізопропанол
 РХ рідинна хроматографія
 РХ-МС рідинна хроматографія у поєднанні з мас-спектрометрією
 М молярний (моль/л)
 20 MeTGF 2-метилтетрагідрофуран
 MeOH метанол
 хв хвилина(-и)
 МС мас-спектрометрія
 NADPH нікотинамідаденіндинуклеотидфосфат
 25 NMP N-метил-2-піролідон
 ЯМР ядерний магнітний резонанс
 PET поліетилентерефталат
 пет. петролейний ефір
 PyBor гексафторфосфат (бензотриазол-1-ілокси)трипіролідинофосфонію
 30 R_f коефіцієнт утримання
 к.т. кімнатна температура
 t_R час утримання (в ВЕРХ / РХ)
 н.к. надкритичний
 НФХ надкритична флюїдна хроматографія
 35 TBUTU тетрафторборат О-(бензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію
 ТФО трифтороцтова кислота
 ТГФ тетрагідрофуран
 УФ ультрафіолет
 Терміни "температура навколишнього середовища" і "кімнатна температура"
 40 використовуються взаємозамінно і означають температуру приблизно 20 °С, наприклад, від 15 до 25 °С.
 Як правило, для синтезованих сполук одержували ¹H-ЯМР і/або мас-спектри.
 Якщо не зазначено інше, сполуки, які містять хіральні центри, мають зображену стереохімію.
 Стереохімія була встановлена або на основі використання хіральної вихідної речовини з
 відомою стереохімією, за допомогою стереоселективного синтезу відомої стереохімії, або на
 45 основі біологічної активності.
 Аналітичні методи

Метод:	1			
Прилад:	Agilent 1200 з ДМ- і МС-детектором			
Колонка:	XBridge C18, 3 × 30 мм, 2.5 мкм			
Постачальник колонок:	Waters			
Градiєнт/Розчинник Час [хв]	% Розчинника [H ₂ O, 0.1 % NH ₃]	% Розчинника [ACN]	Потік [мл/хв]	Температура [°C]
0.00	97	3	2.2	60
0.20	97	3	2.2	60
1.20	0	100	2.2	60

Продовження таблиці

1.25	0	100	3	60
1.40	0	100	3	60

Метод:	2			
Прилад:	Agilent 1200 з ДМ- і МС-детектором			
Колонка:	Sunfire C18, 3 × 30 мм, 2.5 мкм			
Постачальник колонок:	Waters			
Гرادієнт/Розчинник Час [хв]	% Розчинника [H ₂ O, 0.1 % ТФО]	% Розчинника [ACN]	Потік [мл/хв]	Температура [°C]
0.00	97	3	2.2	60
0.20	97	3	2.2	60
1.20	0	100	2.2	60
1.25	0	100	3	60
1.40	0	100	3	60

Метод:	3				
Прилад:	НФХ Agilent 1260 з ДМ- і МС-детектором				
Колонка:	CHIRAL ART® Cellulose SC, 4.6 × 250 мм, 5 мкм				
Постачальник колонок:	YMC				
Градiєнт/Розчинник Час [хв]	% Розчинника [н.к.CO ₂]	% Розчинника [MeOH, 20 мМ NH ₃]	Потік [мл/хв]	Температура [°C]	Зворотний тиск [фунтів/кв. дюйм]
0.00	65.0	35.0	4.0	40.0	2175.0
10.0	65.0	35.0	4.0	40.0	2175.0

Метод:	4			
Прилад:	Waters Acquity, КД-детектор			
Колонка:	Sunfire C18, 3 × 30 мм, 2.5 мкм			
Постачальник колонок:	Waters			
Градiєнт/Розчинник Час [хв]	% Розчинника [H ₂ O, 0.1 % ТФО]	% Розчинника [ACN]	Потік [мл/хв]	Температура [°C]
0.00	95	5	1.5	60
1.30	0	100	1.5	60
1.50	0	100	1.5	60
1.60	95	5	1.5	60

5

Метод:	5				
Прилад:	НФХ Agilent 1260 з ДМД і МС				
Колонка:	Chiralpak® IG 4.6 × 250 мм 5 мкм				
Постачальник колонок:	Daicel				
Градiєнт/Розчинник Час [хв]	% Розчинника [н.к.CO ₂]	% Розчинника [MeOH, 20 мМ NH ₃]	Потік [мл/хв]	Температура [°C]	Зворотний тиск [фунтів/кв. дюйм]
0.00	65.0	35.0	4.0	40.0	2175
10.0	65.0	35.0	4.0	40.0	2175

Метод:	6				
Прилад:	НФХ Agilent 1260 з ДМД і МС				
Колонка:	CHIRAL ART® Cellulose SB 4.6 × 250 мм 5 мкм				
Постачальник колонок:	YMC				
Градiєнт/Розчинник Час [хв]	% Розчинника [н.к. CO ₂]	% Розчинника [IPA, 20 мМ NH ₃]	Потiк [мл/хв]	Температура [°C]	Зворотний тиск [фунтiв/кв. дюйм]
0.00	65.0	35.0	4.0	40.0	2175
10.0	65.0	35.0	4.0	40.0	2175

Метод:	7				
Прилад:	НФХ Agilent 1260 з ДМД і МС				
Колонка:	CHIRAL ART® Amylose SA 4.6 × 250 мм 5 мкм				
Постачальник колонок:	YMC				
Градiєнт/Розчинник Час [хв]	% Розчинника [н.к. CO ₂]	% Розчинника [MeOH, 20 мМ NH ₃]	Потiк [мл/хв]	Температура [°C]	Зворотний тиск [фунтiв/кв. дюйм]
0.00	75.0	25.0	4.0	40.0	2175
10.0	75.0	25.0	4.0	40.0	2175

Метод:	8				
Прилад:	НФХ Agilent 1260 з ДМД і МС				
Колонка:	Chiralpak® IA 4.6 × 250 мм 5 мкм				
Постачальник колонок:	Daicel				
Градiєнт/Розчинник Час [хв]	% Розчинника [н.к. CO ₂]	% Розчинника [MeOH, 20 мМ NH ₃]	Потiк [мл/хв]	Температура [°C]	Зворотний тиск [фунтiв/кв. дюйм]
0.00	70.0	30.0	4.0	40.0	2175
10.0	70.0	30.0	4.0	40.0	2175

Метод:	9				
Прилад:	НФХ Agilent 1260 з ДМД і МС				
Колонка:	CHIRAL ART® Amylose SA 4.6 × 250 мм 5 мкм				
Постачальник колонок:	YMC				
Градiєнт/Розчинник Час [хв]	% Розчинника [н.к. CO ₂]	% Розчинника [MeOH, 20 мМ NH ₃]	Потiк [мл/хв]	Температура [°C]	Зворотний тиск [фунтiв/кв. дюйм]
0.00	70.0	30.0	4.0	40.0	2175
10.0	70.0	30.0	4.0	40.0	2175

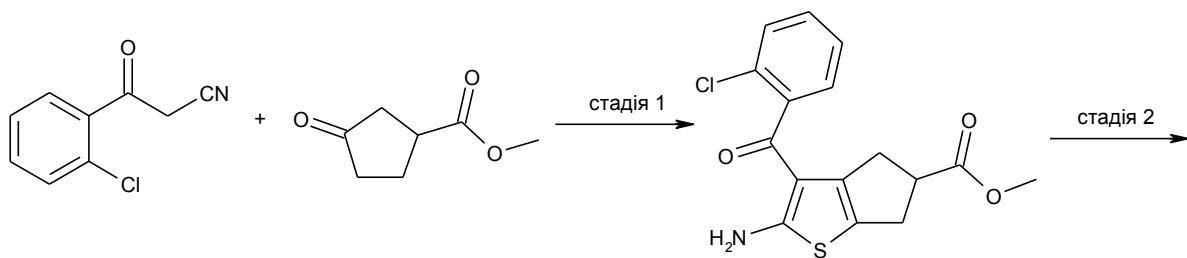
5

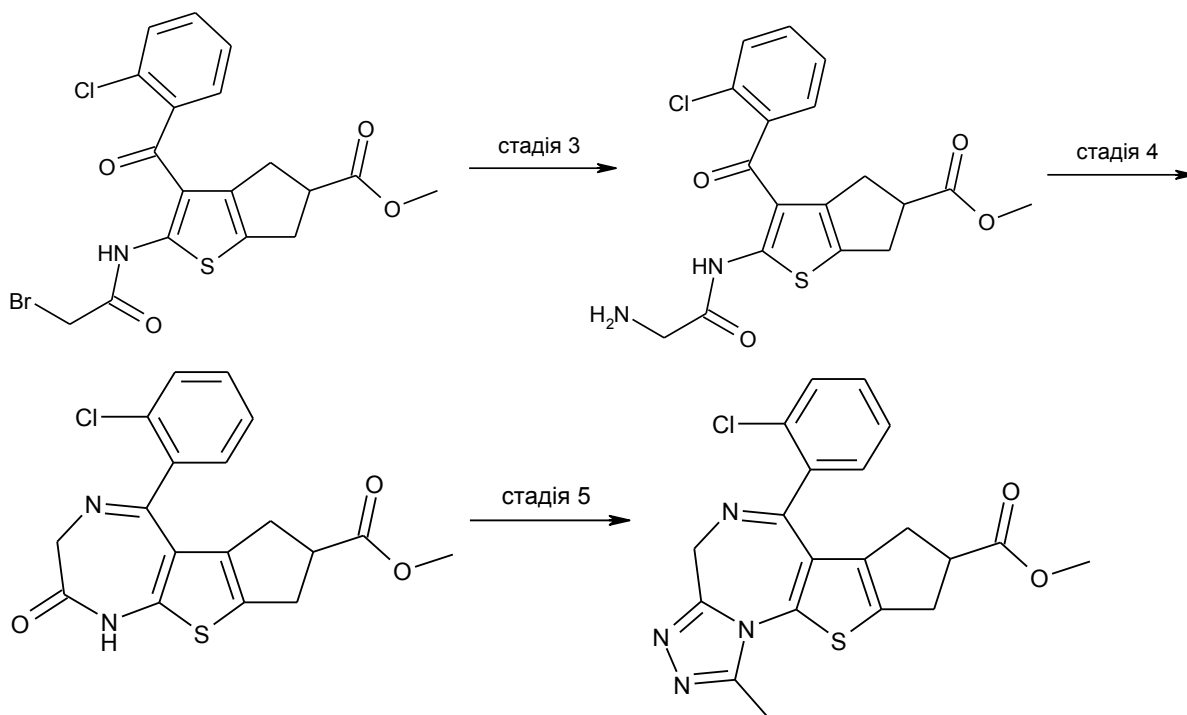
Синтез промiжних сполук:

Промiжна сполука 1

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

10





Стадія 1: метил 2-аміно-3-(2-хлорбензоїл)-4Н,5Н,6Н-циклопента[б]тіофен-5-карбоксилат
 Суміш 3-(2-хлорфеніл)-3-оксопропаннітрилу (126 г), метил 3-оксоциклопентан-1-карбоксилату (100 г), сірки (22.5 г), морфоліну (61.8 мл) і MeOH (800 мл) перемішують при нагріванні зі зворотним холодильником протягом 4 год. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш концентрують. Сирий продукт очищують за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (пет. ефір/ДХМ 50:50) і потім перекристалізують із MeOH з одержанням зазначеної в заголовку сполуки.

Стадія 2: метил 3-(2-хлорбензоїл)-2-(2-бромацетамідо)-4Н,5Н,6Н-циклопента[б]тіофен-5-карбоксилат

Бромацетилбромід (41.9 г) додають до перемішуваної суміші метил 2-аміно-3-(2-хлорбензоїл)-4Н,5Н,6Н-циклопента[б]тіофен-5-карбоксилату (100 г), NaHCO₃ (30.0 г), толуолу (1200 мл) і води (100 мл) при 0 °С. Охолоджувальну баню видаляють, і суміш перемішують при 60 °С протягом 4 год. Після охолодження до кімнатної температури додавають воду, і одержану в результаті суміш екстрагують EtOAc (2×). Об'єднаний екстракт сушать (Na₂SO₄) і концентрують. Залишок хроматографують на силікагелі (пет. ефір/EtOAc 70:30) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки.

Стадія 3: метил 2-(2-аміноацетамідо)-3-(2-хлорбензоїл)-4Н,5Н,6Н-циклопента[б]тіофен-5-карбоксилат

Метил 3-(2-хлорбензоїл)-2-(2-бромацетамідо)-4Н,5Н,6Н-циклопента[б]тіофен-5-карбоксилат (10.0 г) і аміак (0.5 моль/л в ТГФ; 70.0 мл) додають в колбу з якорем магнітної мішалки при кімнатній температурі. Колбу герметизують, і суміш перемішують протягом ночі. Суміш концентрують для вилучення надлишку аміаку і більшої частини ТГФ, і додають EtOAc. Одержану в результаті суміш промивають водою, сушать (Na₂SO₄) і концентрують з забезпеченням зазначеної в заголовку сирової сполуки, яку використовують на наступній стадії реакції без додаткової очистки.

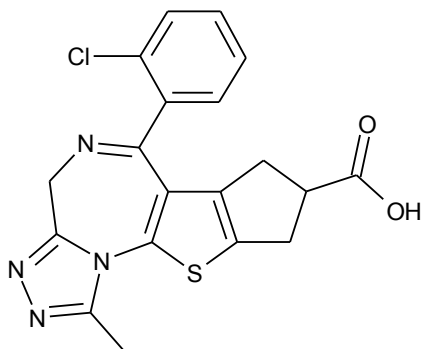
Стадія 4: метил 13-(2-хлорфеніл)-10-оксо-7-тіа-9,12-діазатрицикло[6.5.0.0^{2,6}]тридека-1(8),2(6),12-трисен-4-карбоксилат

До розчину метил 2-(2-аміноацетамідо)-3-(2-хлорбензоїл)-4Н,5Н,6Н-циклопента[б]тіофен-5-карбоксилату (8.00 г) в толуолі (80.0 мл) додають силікагель (3.05 г). До одержаної в результаті суміші додають 4Å молекулярні сита (1.00 г). Реакційну суміш перемішують при 110 °С протягом 24 год. Після охолодження до кімнатної температури суміш фільтрують і концентрують, і залишок хроматографують на силікагелі (пет. ефір/EtOAc 70:30) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки.

Стадія 5: метил 9-(2-хлорфеніл)-3-метил-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]-гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаєн-13-карбоксилат

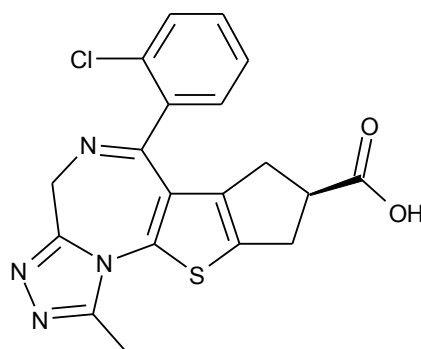
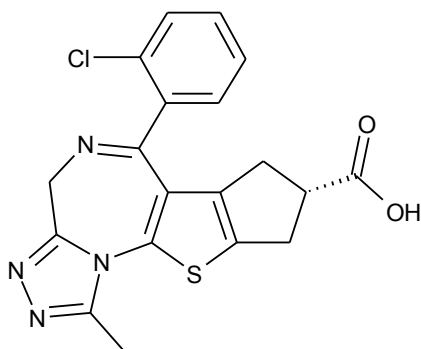
CIPO(OEt)₂ (3.01 мл) і DBU (3.02 мл) додають до розчину метил 13-(2-хлорфеніл)-10-оксо-7-тіа-9,12-діазатрицикло[6.5.0.0^{2,6}]тридека-1(8),2(6),12-триєн-4-карбоксилату (5.05 г) в ТГФ (50.0 мл) при кімнатній температурі. Суміш перемішують протягом 10 хв, після чого додають гідрозид оцтової кислоти (1.56 г). Після перемішування при кімнатній температурі протягом ще 30 хв, суміш перемішують при 60 °С протягом 4 год. Після охолодження до кімнатної температури додають EtOAc, і одержану в результаті суміш промивають водою, водним розчином NaHCO₃ і соляним розчином. Органічну фазу сушать (MgSO₄) і концентрують. Залишок хроматографують на силікагелі (ДХМ/MeOH 99:1->95:5) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки.

Проміжна сполука 2
9-(2-Хлорфеніл)-3-метил-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаєн-13-карбонова кислота



NaOH (4 моль/л в воді; 35.0 мл) додають до розчину метил 9-(2-хлорфеніл)-3-метил-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаєн-13-карбоксилату (20.0 г) в ТГФ (150 мл) при кімнатній температурі. Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 16 год. Суміш розбавляють водою, додають HCl (4 моль/л в воді), доводячи значення рН суміші до прибл. 4.5, і потім суміш екстрагують ДХМ (5×). Об'єднаний органічний екстракт промивають соляним розчином, сушать (Na₂SO₄), і концентрують з одержанням зазначеної в заголовку сирової сполуки, яку використовують у такому вигляді на наступній стадії реакції.

Проміжна сполука 3 і Посилальна Проміжна сполука 4
(13S)-9-(2-Хлорфеніл)-3-метил-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаєн-13-карбонова кислота (Проміжна сполука 3) і
(13R)-9-(2-хлорфеніл)-3-метил-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаєн-13-карбонова кислота (Посилальна Проміжна сполука 4)



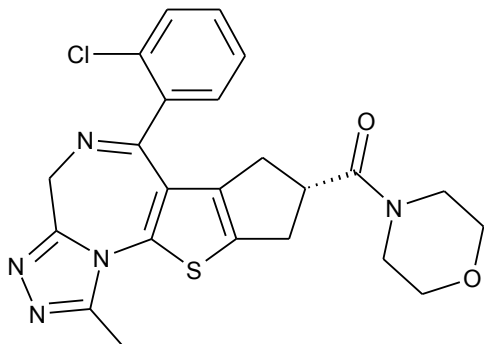
9-(2-Хлорфеніл)-3-метил-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаєн-13-карбонову кислоту (рацемічна суміш, 10.0 г) розчиняють (50 мг/мл в EtOH/ДХМ 2:1) і потім розділяють за допомогою НФХ на хіральній фазі [колонка: Lux C4 (30 мм × 250 мм, 5 мкм); температура колонки: 40 °С; швидкість потоку: 50 мл/хв; РПТ: 100 бар; введений об'єм: 500 мкл (25 мг); ізократичні умови: 50:50 CO₂:EtOH (0.2 % об/об мурашиної кислоти)] з одержанням зазначених у заголовку розділених сполук.

Проміжна сполука 3: PX (Метод 3): t_R = 4.87 хв; Мас-спектр (ESI⁺): m/z = 399/401 (Cl) [M+H]⁺;

Посилальна Проміжна сполука 4: PX (Метод 3): $t_R = 4.26$ хв; Мас-спектр (ESI⁺): $m/z = 399/401$ (Cl) [M+H]⁺.

Проміжна сполука 5

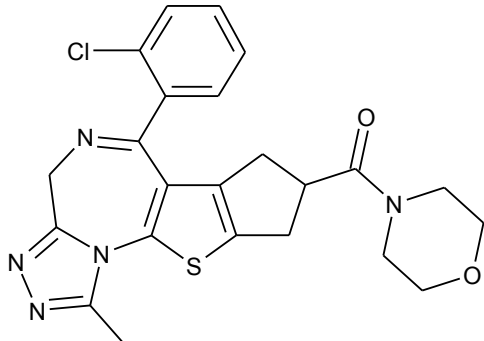
(13S)-9-(2-Хлорфеніл)-3-метил-13-(морфолін-4-карбоніл)-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]-гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаєн



НАТУ (10.0 мг) добавляють до суміші (13S)-9-(2-хлорфеніл)-3-метил-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]-гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаєн-13-карбонової кислоти (10.0 мг), N,N-діізопропілетиламіну (0.010 мл) і ДМФА (1.00 мл) при кімнатній температурі. Після перемішування протягом 5 хв, добавляють морфолін (5.00 мг), і одержану в результаті суміш перемішують протягом 1 год. Реакційну суміш розбавляють ДМФА і очищають за допомогою обернено-фазової хроматографії (ВЕРХ; АСН/вода/водний розчин аміаку) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки.

Проміжна сполука 6

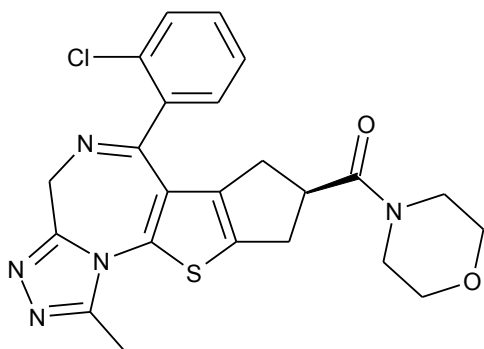
9-(2-Хлорфеніл)-3-метил-13-(морфолін-4-карбоніл)-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]-гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаєн



Зазначену в заголовку сполуку одержують з 9-(2-хлорфеніл)-3-метил-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]-гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаєн-13-карбонової кислоти і морфоліну, дотримуючись методики, що аналогічна описаній для Проміжної сполуки 5.

Посилальна Проміжна сполука 7

(13R)-9-(2-Хлорфеніл)-3-метил-13-(морфолін-4-карбоніл)-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]-гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаєн

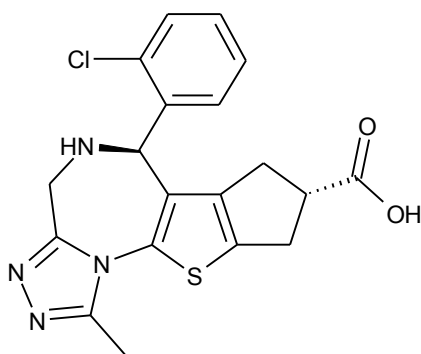


Зазначену в заголовку сполуку одержують з (13R)-9-(2-хлорфеніл)-3-метил-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаєн-13-карбонової кислоти і морфоліну, дотримуючись методики, що аналогічна описаній для Проміжної сполуки 5.

5

Проміжна сполука 8

(9R,13S)-9-(2-Хлорфеніл)-3-метил-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраєн-13-карбонова кислота



10

Борогідрид тетрабутиламонію (16.6 г) порціями добавляють до перемішаного розчину N-Cbz-L-проліну (48.1 г) в ДХМ (80 мл) при 0 °С. Після припинення виділення водню, суміш перемішують при кімнатній температурі протягом додаткової 1 години. Одержаний у результаті розчин по краплях добавляють до розчину (13S)-9-(2-хлорфеніл)-3-метил-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаєн-13-карбонової кислоти (8.6 г) в ДХМ (120 мл), охолодженого до -10 °С, і реакційну суміш перемішують при -10 °С протягом 1 год і при кімнатній температурі протягом додаткової 1 години. Добавляють водний розчин HCl (1M), доводячи значення рН суміші до 1, і суміш екстрагують водним розчином HCl (1M, 3×). Значення рН об'єднаних водних шарів обережно доводять водним розчином NaOH (4M) до рН 4.5 і спостерігають появу білого осаду. Суміш екстрагують ДХМ (3×). Об'єднані органічні екстракти сушать (MgSO₄) і концентрують. Сирий продукт очищають за допомогою обернено-фазової хроматографії (ВЕРХ; АСН/вода/ТФО) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки. РХ (Метод 2): t_R = 0.67 хв; Мас-спектр (ESI⁺): m/z = 401 [M+H]⁺.

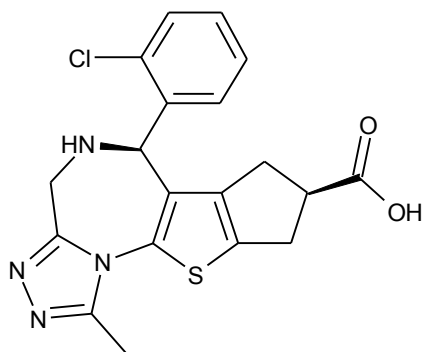
15

20

25

Посилальна Проміжна сполука 9

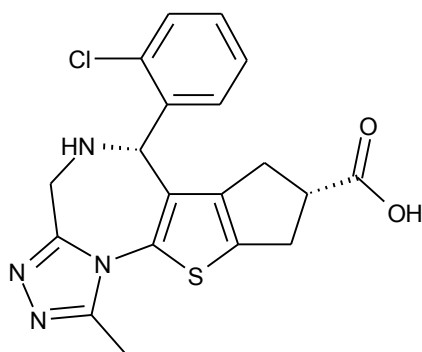
(9R,13R)-9-(2-Хлорфеніл)-3-метил-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраєн-13-карбонова кислота



Зазначену в заголовку сполуку одержують з (13R)-9-(2-хлорфеніл)-3-метил-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаєн-13-карбонової кислоти, дотримуючись методики, що аналогічна описаній для Проміжної сполуки 8. РХ (Метод 2): $t_R = 0.70$ хв; Мас-спектр (ESI⁺): $m/z = 401$ [M+H]⁺.

Проміжна сполука 10

(9S,13S)-9-(2-Хлорфеніл)-3-метил-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраєн-13-карбонова кислота

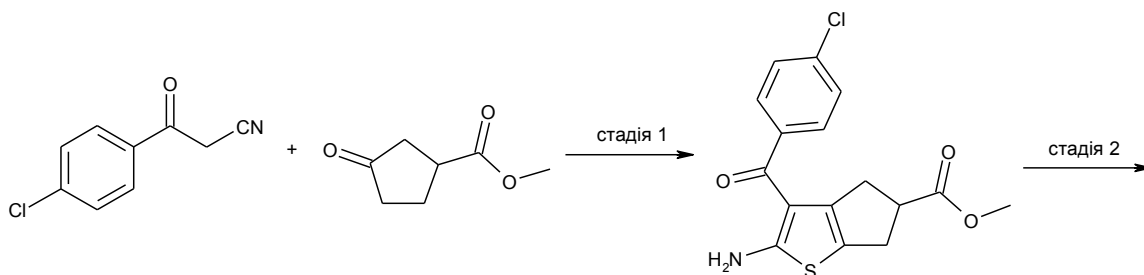


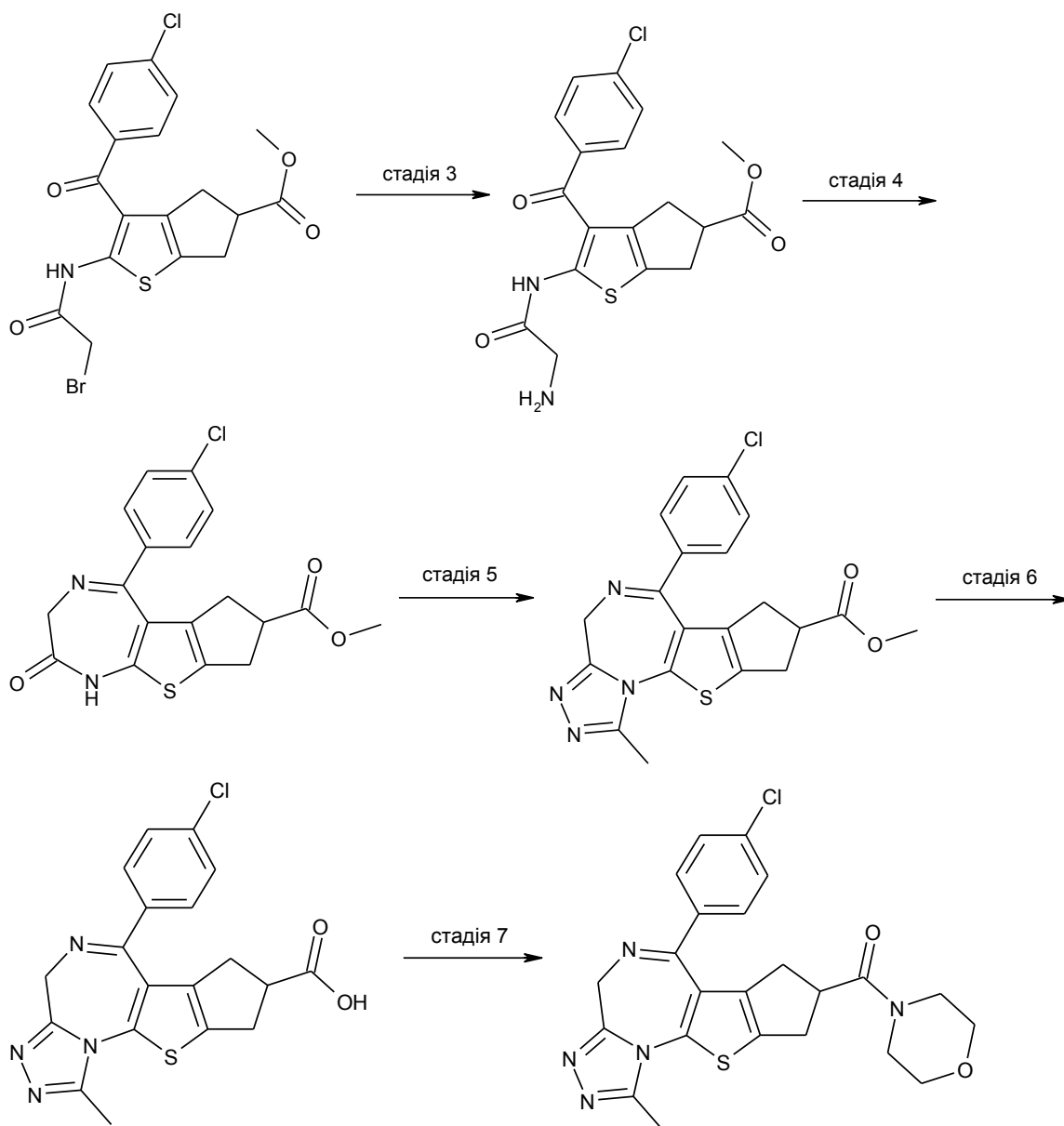
(13S)-9-(2-Хлорфеніл)-3-метил-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаєн-13-карбонову кислоту (1.00 г) розчиняють в ДХМ (35 мл) з подальшим додаванням водного розчину HCl (4М, 1.25 мл) і борогідриду натрію (379 мг). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1.25 год. Додавають водний розчин HCl (4М), суміш перемішують до припинення виділення газу, і потім додають MeOH і ТГФ. Одержаний у результаті осад відфільтровують і фільтрат концентрують. Залишок вносять в MeТГФ і перемішують при кімнатній температурі протягом 1 год. Одержаний у результаті осад відфільтровують і промивають додатково кількістю MeТГФ. Сирий продукт, що складається із діастереомерної суміші Проміжної сполуки 8 і зазначеної в заголовку сполуки, очищають за допомогою обернено-фазової хроматографії (ВЕРХ; АСН/вода/ТФО) з одержанням виділеної зазначеної в заголовку сполуки.

РХ (Метод 2): $t_R = 0.71$ хв; Мас-спектр (ESI⁺): $m/z = 401$ [M+H]⁺.

Проміжна сполука 11

9-(4-Хлорфеніл)-3-метил-13-(морфолін-4-карбоніл)-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаєн





- 5 Стадія 1: метил 2-аміно-3-(4-хлорбензоїл)-4Н,5Н,6Н-циклопента[б]тіофен-5-карбоксилат
Зазначену в заголовку сполуку одержують з 3-(4-хлорфеніл)-3-оксопропаннітрилу і метил 3-оксоциклопентан-1-карбоксилату, дотримуючись методики, що аналогічна описаній для Стадії 1 одержання Проміжної сполуки 1.
PX (Метод 2): $t_R = 1.04$ хв; Мас-спектр (ESI⁺): $m/z = 336$ [M+H]⁺.
- 10 Стадія 2: метил 3-(4-хлорбензоїл)-2-(2-бромацетамідо)-4Н,5Н,6Н-циклопента[б]тіофен-5-карбоксилат
Зазначену в заголовку сполуку одержують з метил 2-аміно-3-(4-хлорбензоїл)-4Н,5Н,6Н-циклопента[б]тіофен-5-карбоксилату і бромацетилброміду, дотримуючись методики, що аналогічна описаній для Стадії 2 одержання Проміжної сполуки 1.
PX (Метод 2): $t_R = 1.14$ хв; Мас-спектр (ESI⁺): $m/z = 456/458$ (Br) [M+H]⁺.
- 15 Стадія 3: метил 2-(2-аміноацетамідо)-3-(4-хлорбензоїл)-4Н,5Н,6Н-циклопента[б]тіофен-5-карбоксилат
Зазначену в заголовку сполуку одержують з метил 3-(4-хлорбензоїл)-2-(2-бромацетамідо)-4Н,5Н,6Н-циклопента[б]тіофен-5-карбоксилату, дотримуючись методики, що аналогічна описаній для Стадії 3 одержання Проміжної сполуки 1.
PX (Метод 2): $t_R = 0.82$ хв; Мас-спектр (ESI⁺): $m/z = 393$ [M+H]⁺.
- 20 Стадія 4: метил 13-(4-хлорфеніл)-10-оксо-7-тіа-9,12-діазатрицикло[6.5.0.0^{2,6}]тридека-1(8),2(6),12-трисен-4-карбоксилат
Зазначену в заголовку сполуку одержують з метил 2-(2-аміноацетамідо)-3-(4-хлорбензоїл)-

4Н,5Н,6Н-циклопента[б]тіофен-5-карбоксилату, дотримуючись методики, що аналогічна описаній для Стадії 4 одержання Проміжної сполуки 1.

PX (Метод 2): $t_R = 0.75$ хв; Мас-спектр (ESI⁺): $m/z = 375$ [M+H]⁺.

Стадія 5: метил 9-(4-хлорфеніл)-3-метил-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаєн-13-карбоксилат

Зазначену в заголовку сполуку одержують з метил 13-(4-хлорфеніл)-10-оксо-7-тіа-9,12-діазатрицикло[6.5.0.0^{2,6}.0^{11,15}]тридека-1(8),2(6),12-триєн-4-карбоксилату, дотримуючись методики, що аналогічна описаній для Стадії 5 одержання Проміжної сполуки 1.

PX (Метод 2): $t_R = 0.88$ хв; Мас-спектр (ESI⁺): $m/z = 413$ [M+H]⁺.

Стадія 6: 9-(4-хлорфеніл)-3-метил-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаєн-13-карбонова кислота

Зазначену в заголовку сполуку одержують з метил 9-(4-хлорфеніл)-3-метил-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаєн-13-карбоксилату, дотримуючись методики, що аналогічна описаній для Проміжної сполуки 2. PX (Метод 2):

$t_R = 0.75$ хв; Мас-спектр (ESI⁺): $m/z = 399$ [M+H]⁺.

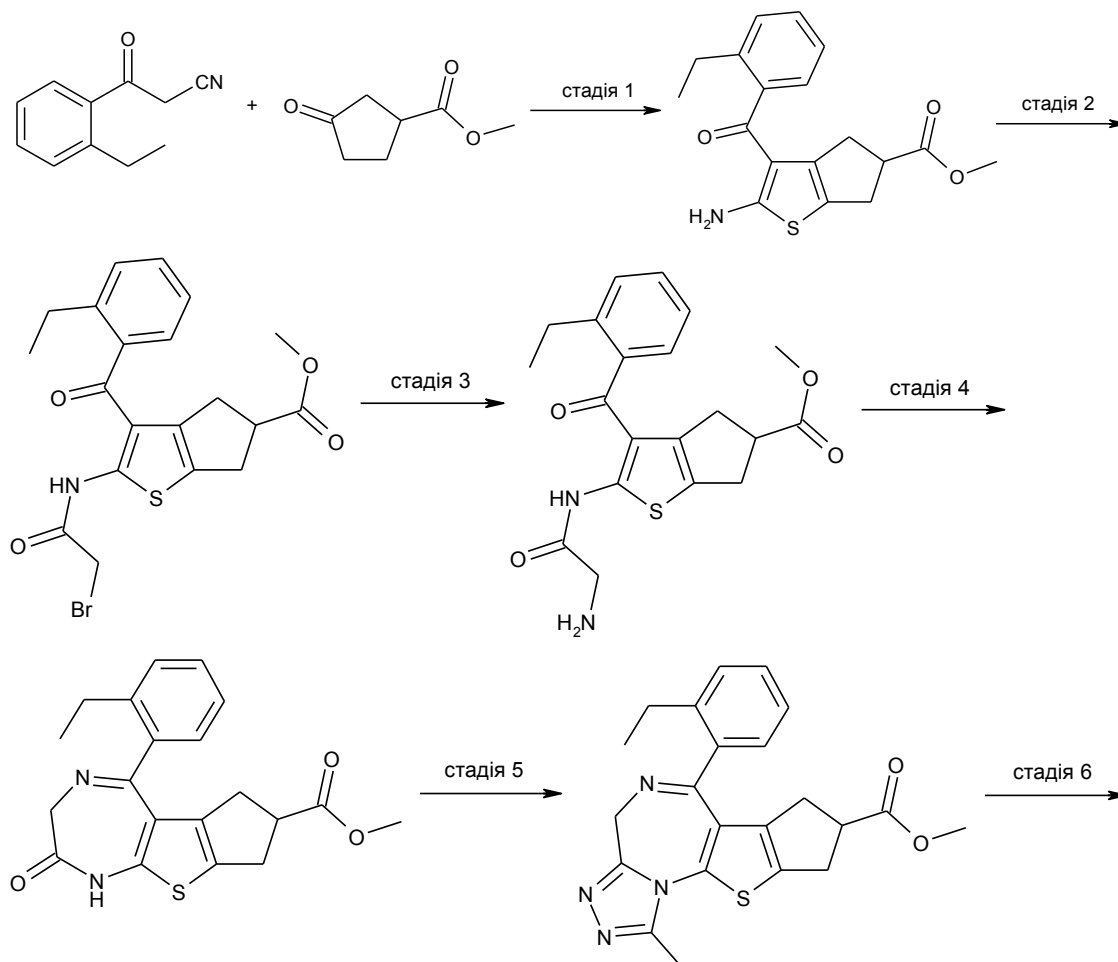
Стадія 7: 9-(4-хлорфеніл)-3-метил-13-(морфолін-4-карбоніл)-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаєн

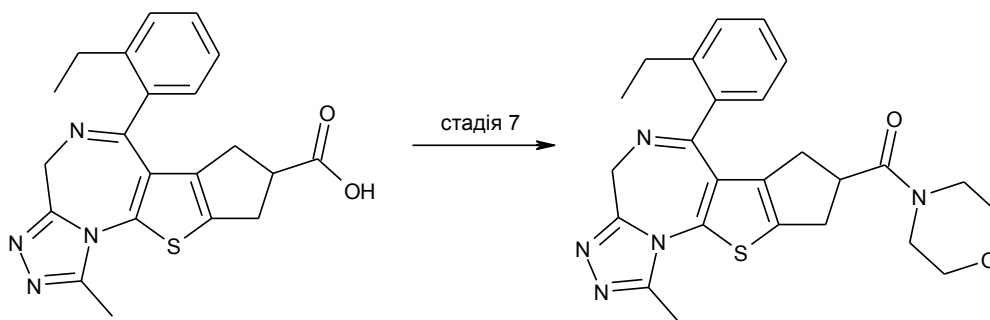
Зазначену в заголовку сполуку одержують з 9-(4-хлорфеніл)-3-метил-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаєн-13-карбонової кислоти і морфоліну, дотримуючись методики, що аналогічна описаній для Проміжної сполуки 5.

PX (Метод 2): $t_R = 0.78$ хв (діастереомери); Мас-спектр (ESI⁺): $m/z = 468$ [M+H]⁺.

Проміжна сполука 12

9-(2-Етилфеніл)-3-метил-13-(морфолін-4-карбоніл)-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаєн





Стадія 1: метил 2-аміно-3-(2-етилбензоїл)-4Н,5Н,6Н-циклопента[б]тіофен-5-карбоксилат

Зазначену в заголовку сполуку одержують з 3-(2-етилфеніл)-3-оксипропаннітрилу і метил 3-оксоциклопентан-1-карбоксилату, дотримуючись методики, що аналогічна описаній для Стадії 1 одержання Проміжної сполуки 1.

PX (Метод 2): $t_R = 1.05$ хв; Мас-спектр (ESI⁺): $m/z = 330$ [M+H]⁺.

Стадія 2: метил 3-(2-етилбензоїл)-2-(2-бромацетамідо)-4Н,5Н,6Н-циклопента[б]тіофен-5-карбоксилат

Зазначену в заголовку сполуку одержують з метил 2-аміно-3-(2-етилбензоїл)-4Н,5Н,6Н-циклопента[б]тіофен-5-карбоксилату і бромацетилброміду, дотримуючись методики, що аналогічна описаній для Стадії 2 одержання Проміжної сполуки 1.

PX (Метод 2): $t_R = 1.17$ хв; Мас-спектр (ESI⁺): $m/z = 450/452$ (Br) [M+H]⁺.

Стадія 3: метил 2-(2-аміноацетамідо)-3-(2-етилбензоїл)-4Н,5Н,6Н-циклопента[б]тіофен-5-карбоксилат

Зазначену в заголовку сполуку одержують з метил 3-(2-етилбензоїл)-2-(2-бромацетамідо)-4Н,5Н,6Н-циклопента[б]тіофен-5-карбоксилату, дотримуючись методики, що аналогічна описаній для Стадії 3 одержання Проміжної сполуки 1.

PX (Метод 2): $t_R = 0.82$ хв; Мас-спектр (ESI⁺): $m/z = 387$ [M+H]⁺.

Стадія 4: метил 13-(2-етилфеніл)-10-оксо-7-тіа-9,12-діазатрицикло[6.5.0.0^{2,6}]тридека-1(8),2(6),12-триєн-4-карбоксилат

Зазначену в заголовку сполуку одержують з метил 2-(2-аміноацетамідо)-3-(2-етилбензоїл)-4Н,5Н,6Н-циклопента[б]тіофен-5-карбоксилату, дотримуючись методики, що аналогічна описаній для Стадії 4 одержання Проміжної сполуки 1.

PX (Метод 2): $t_R = 0.75$ хв; Мас-спектр (ESI⁺): $m/z = 369$ [M+H]⁺.

Стадія 5: метил 9-(2-етилфеніл)-3-метил-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаєн-13-карбоксилат

Зазначену в заголовку сполуку одержують з метил 13-(2-етилфеніл)-10-оксо-7-тіа-9,12-діазатрицикло[6.5.0.0^{2,6}]тридека-1(8),2(6),12-триєн-4-карбоксилату, дотримуючись методики, що аналогічна описаній для Стадії 5 одержання Проміжної сполуки 1.

PX (Метод 2): $t_R = 0.84$ хв; Мас-спектр (ESI⁺): $m/z = 407$ [M+H]⁺.

Стадія 6: 9-(2-етилфеніл)-3-метил-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаєн-13-карбонова кислота

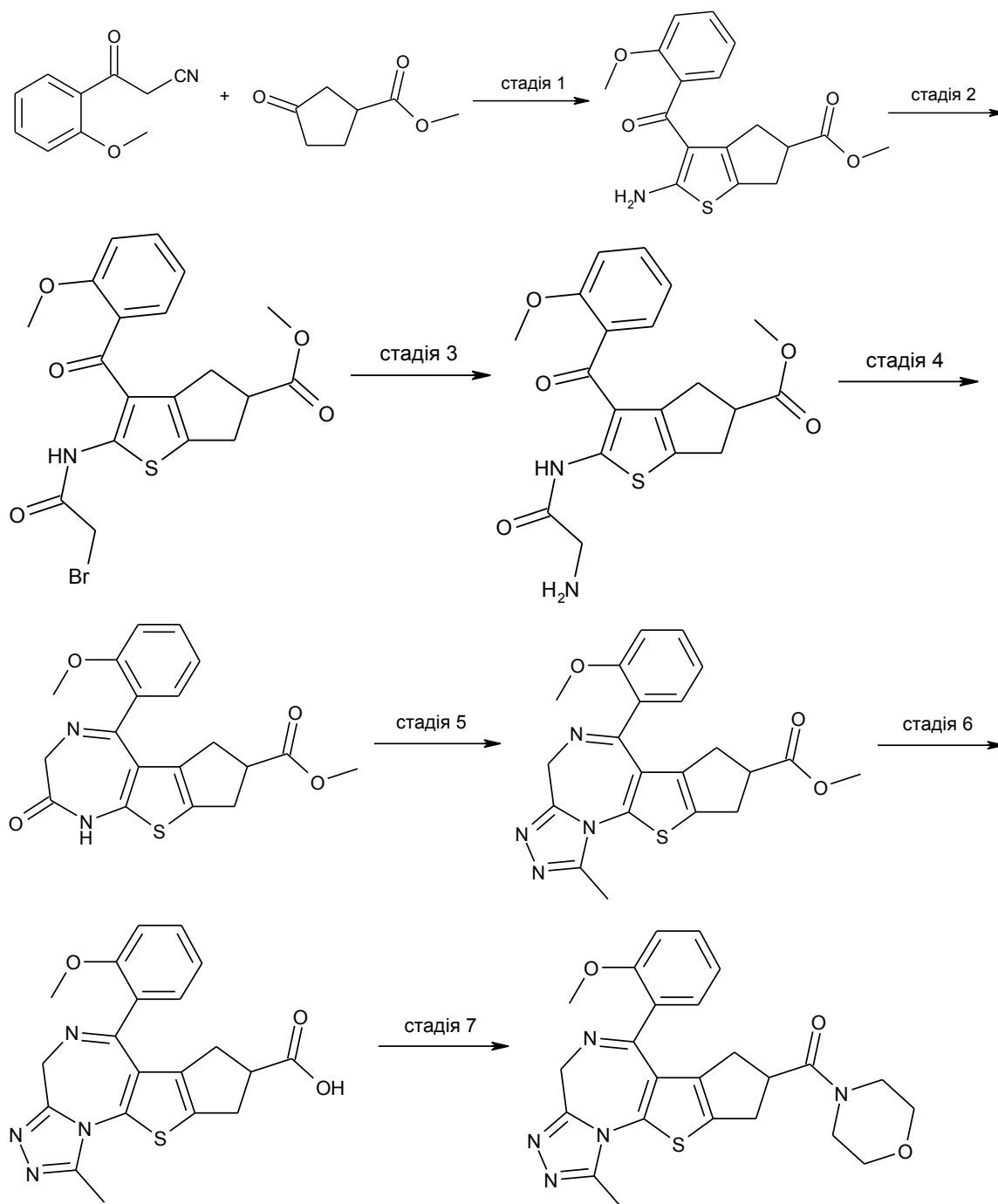
Зазначену в заголовку сполуку одержують з метил 9-(2-етилфеніл)-3-метил-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаєн-13-карбоксилату, дотримуючись методики, що аналогічна описаній для Проміжної сполуки 2. PX (Метод 2): $t_R = 0.74$ хв; Мас-спектр (ESI⁺): $m/z = 393$ [M+H]⁺.

Стадія 7: 9-(2-етилфеніл)-3-метил-13-(морфолін-4-карбоніл)-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаєн

Зазначену в заголовку сполуку одержують з 9-(2-етилфеніл)-3-метил-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаєн-13-карбонової кислоти і морфоліну, дотримуючись методики, що аналогічна описаній для Проміжної сполуки 5. PX (Метод 2): $t_R = 0.75$ хв; Мас-спектр (ESI⁺): $m/z = 462$ [M+H]⁺.

Проміжна сполука 13

9-(2-Метоксифеніл)-3-метил-13-(морфолін-4-карбоніл)-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаєн



5

Стадія 1: метил 2-аміно-3-(2-метоксибензоїл)-4Н,5Н,6Н-циклопента[б]тіофен-5-карбоксилат
Зазначену в заголовку сполуку одержують з 3-(2-метоксифеніл)-3-оксoproпаннітрилу і метил 3-оксоциклопентан-1-карбоксилату, дотримуючись методики, що аналогічна описаній для Стадії 1 одержання Проміжної сполуки 1.

10

PX (Метод 2): $t_R = 0.95$ хв; Мас-спектр (ESI⁺): $m/z = 332$ [M+H]⁺.

Стадія 2: метил 3-(2-метоксибензоїл)-2-(2-бромацетамідо)-4Н,5Н,6Н-циклопента[б]тіофен-5-карбоксилат

15

Зазначену в заголовку сполуку одержують з метил 2-аміно-3-(2-метоксибензоїл)-4Н,5Н,6Н-циклопента[б]тіофен-5-карбоксилату і бромацетилброміду, дотримуючись методики, що аналогічна описаній для Стадії 2 одержання Проміжної сполуки 1.

PX (Метод 2): $t_R = 1.08$ хв; Мас-спектр (ESI⁺): $m/z = 452/454$ (Br) [M+H]⁺.

Стадія 3: метил 2-(2-аміноацетамідо)-3-(2-метоксибензоїл)-4Н,5Н,6Н-циклопента[б]тіофен-5-карбоксилат

Зазначену в заголовку сполуку одержують з метил 3-(2-метоксибензоїл)-2-(2-

бромацетамідо)-4Н,5Н,6Н-циклопента[б]тіофен-5-карбоксилату, дотримуючись методики, що аналогічна описаній для Стадії 3 одержання Проміжної сполуки 1.

PX (Метод 2): $t_R = 0.92$ хв; Мас-спектр (ESI^+): $m/z = 389 [M+H]^+$.

Стадія 4: метил 13-(2-метоксифеніл)-10-оксо-7-тіа-9,12-діазатрицикло[6.5.0.0^{2,6}]тридека-1(8),2(6),12-триєн-4-карбоксилат

Зазначену в заголовку сполуку одержують з метил 2-(2-аміноацетамідо)-3-(2-метоксифеніл)-4Н,5Н,6Н-циклопента[б]тіофен-5-карбоксилату, дотримуючись методики, що аналогічна описаній для Стадії 4 одержання Проміжної сполуки 1.

PX (Метод 2): $t_R = 0.70$ хв; Мас-спектр (ESI^+): $m/z = 371 [M+H]^+$.

Стадія 5: метил 9-(2-метоксифеніл)-3-метил-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаєн-13-карбоксилат

Зазначену в заголовку сполуку одержують з метил 13-(2-метоксифеніл)-10-оксо-7-тіа-9,12-діазатрицикло[6.5.0.0^{2,6}]тридека-1(8),2(6),12-триєн-4-карбоксилату, дотримуючись методики, що аналогічна описаній для Стадії 5 одержання Проміжної сполуки 1.

PX (Метод 2): $t_R = 0.73$ хв; Мас-спектр (ESI^+): $m/z = 409 [M+H]^+$.

Стадія 6: 9-(2-метоксифеніл)-3-метил-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаєн-13-карбонова кислота

Зазначену в заголовку сполуку одержують з метил 9-(2-метоксифеніл)-3-метил-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаєн-13-карбоксилату, дотримуючись методики, що аналогічна описаній для Проміжної сполуки 2. PX (Метод 2): $t_R = 0.64$ хв; Мас-спектр (ESI^+): $m/z = 395 [M+H]^+$.

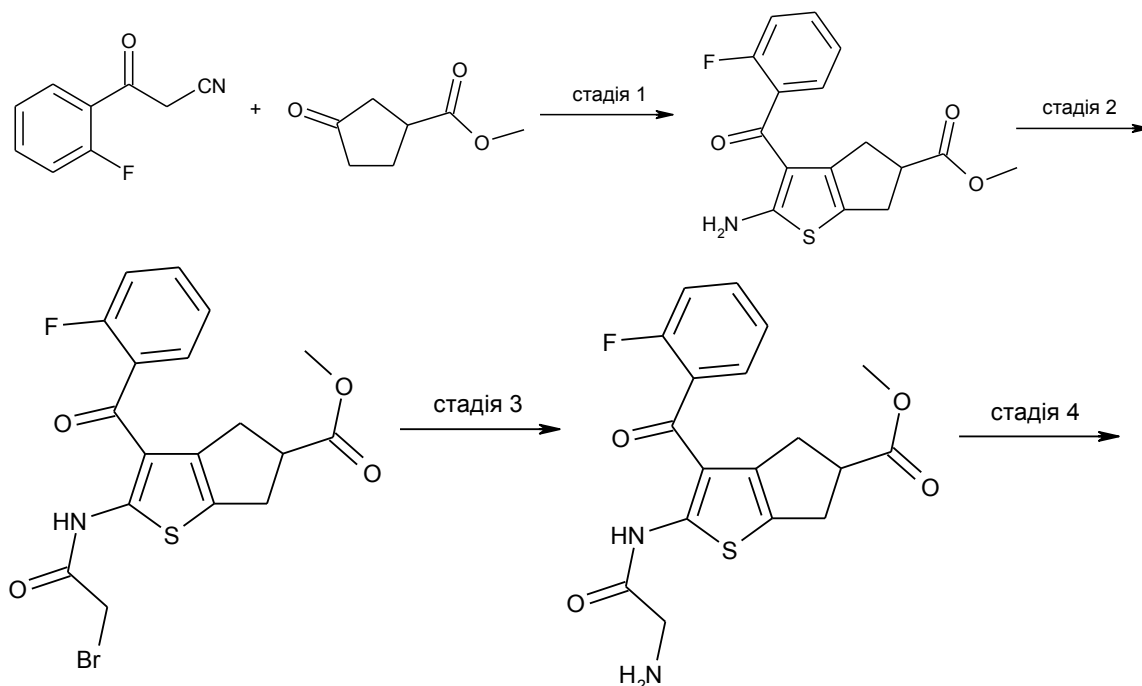
Стадія 7: 9-(2-метоксифеніл)-3-метил-13-(морфолін-4-карбоніл)-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаєн

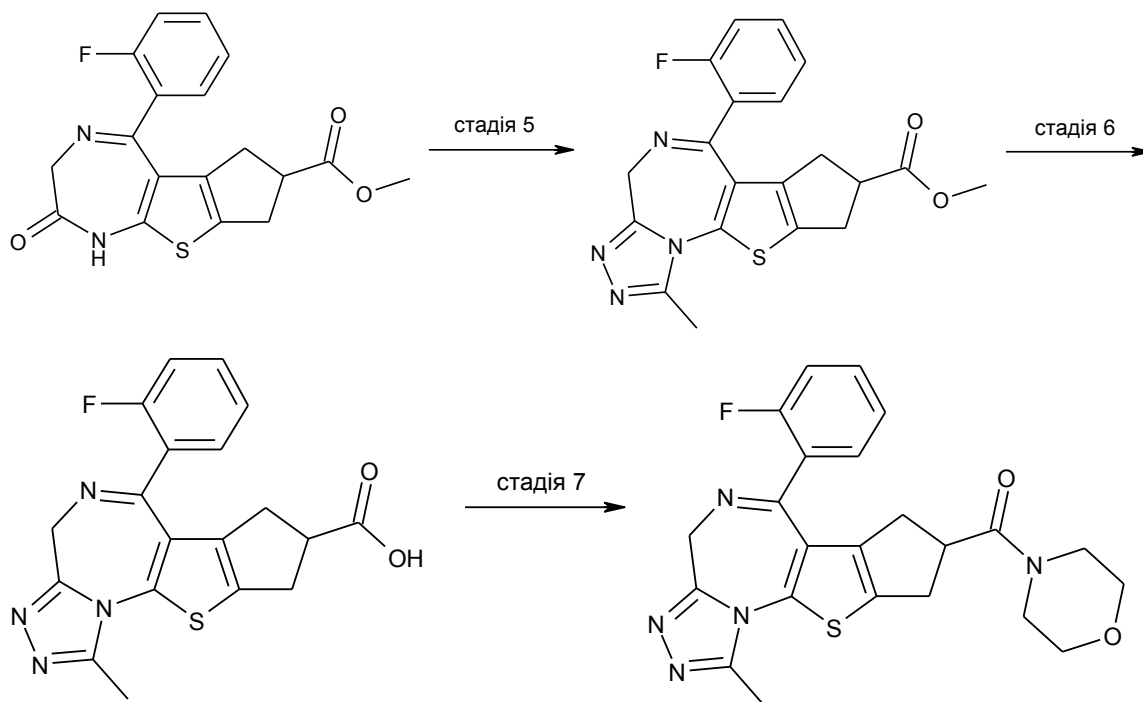
Зазначену в заголовку сполуку одержують з 9-(2-метоксифеніл)-3-метил-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаєн-13-карбонової кислоти і морфоліну, дотримуючись методики, що аналогічна описаній для Проміжної сполуки 5.

PX (Метод 2): $t_R = 0.66$ хв (діастереомери); Мас-спектр (ESI^+): $m/z = 464 [M+H]^+$.

Проміжна сполука 14

9-(2-Фторфеніл)-3-метил-13-(морфолін-4-карбоніл)-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаєн





5 Стадія 1: метил 2-аміно-3-(2-фторбензоїл)-4Н,5Н,6Н-циклопента[б]тіофен-5-карбоксилат
Зазначену в заголовку сполуку одержують з 3-(2-фторфеніл)-3-оксопропаннітрилу і метил 3-оксоциклопентан-1-карбоксилату, дотримуючись методики, що аналогічна описаній для Стадії 1 одержання Проміжної сполуки 1.

PX (Метод 2): $t_R = 0.98$ хв; Мас-спектр (ESI⁺): $m/z = 320$ [M+H]⁺.

10 Стадія 2: метил 3-(2-фторбензоїл)-2-(2-бромацетамідо)-4Н,5Н,6Н-циклопента[б]тіофен-5-карбоксилат

Зазначену в заголовку сполуку одержують з метил 2-аміно-3-(2-фторбензоїл)-4Н,5Н,6Н-циклопента[б]тіофен-5-карбоксилату і бромацетилброміду, дотримуючись методики, що аналогічна описаній для Стадії 2 одержання Проміжної сполуки 1.

PX (Метод 2): $t_R = 1.11$ хв; Мас-спектр (ESI⁺): $m/z = 440/442$ (Br) [M+H]⁺.

15 Стадія 3: метил 2-(2-аміноацетамідо)-3-(2-фторбензоїл)-4Н,5Н,6Н-циклопента[б]тіофен-5-карбоксилат

Зазначену в заголовку сполуку одержують з метил 3-(2-фторбензоїл)-2-(2-бромацетамідо)-4Н,5Н,6Н-циклопента[б]тіофен-5-карбоксилату, дотримуючись методики, що аналогічна описаній для Стадії 3 одержання Проміжної сполуки 1.

20 PX (Метод 2): $t_R = 0.76$ хв; Мас-спектр (ESI⁺): $m/z = 377$ [M+H]⁺.

Стадія 4: метил 13-(2-фторфеніл)-10-оксо-7-тіа-9,12-діазатрицикло[6.5.0.0^{2,6}]тридека-1(8),2(6),12-триєн-4-карбоксилат

25 Зазначену в заголовку сполуку одержують з метил 2-(2-аміноацетамідо)-3-(2-фторбензоїл)-4Н,5Н,6Н-циклопента[б]тіофен-5-карбоксилату, дотримуючись методики, що аналогічна описаній для Стадії 4 одержання Проміжної сполуки 1.

PX (Метод 2): $t_R = 0.70$ хв; Мас-спектр (ESI⁺): $m/z = 359$ [M+H]⁺.

Стадія 5: метил 9-(2-фторфеніл)-3-метил-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаєн-13-карбоксилат

30 Зазначену в заголовку сполуку одержують з метил 13-(2-фторфеніл)-10-оксо-7-тіа-9,12-діазатрицикло[6.5.0.0^{2,6}]тридека-1(8),2(6),12-триєн-4-карбоксилату, дотримуючись методики, що аналогічна описаній для Стадії 5 одержання Проміжної сполуки 1.

PX (Метод 2): $t_R = 0.82$ хв; Мас-спектр (ESI⁺): $m/z = 397$ [M+H]⁺.

Стадія 6: 9-(2-фторфеніл)-3-метил-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаєн-13-карбонова кислота

35 Зазначену в заголовку сполуку одержують з метил 9-(2-фторфеніл)-3-метил-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаєн-13-карбоксилату, дотримуючись методики, що аналогічна описаній для Проміжної сполуки 2. PX (Метод 2): $t_R = 0.71$ хв; Мас-спектр (ESI⁺): $m/z = 383$ [M+H]⁺.

Стадія 7: 9-(2-фторфеніл)-3-метил-13-(морфолін-4-карбоніл)-16-тіа-2,4,5,8-

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

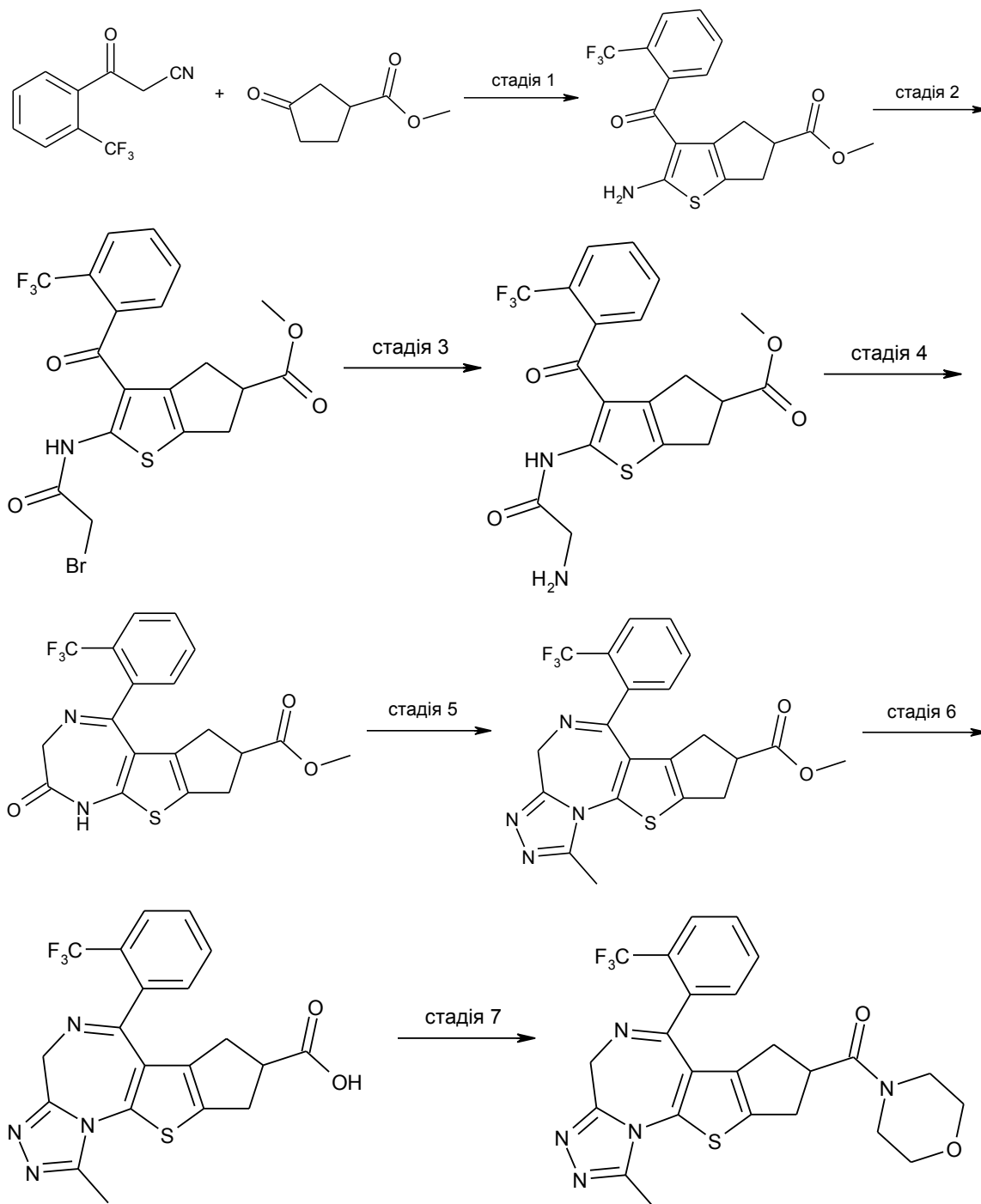
Зазначену в заголовку сполуку одержують з 9-(2-фторфеніл)-3-метил-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло-[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]-гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаєн-13-карбонової кислоти і морфоліну, дотримуючись методики, що аналогічна описаній для Проміжної сполуки 5. РХ (Метод 2): $t_R = 0.73$ хв; Мас-спектр (ESI⁺): $m/z = 452$ [M+H]⁺.

5

Проміжна сполука 15

3-Метил-13-(морфолін-4-карбоніл)-9-[2-(трифторметил)феніл]-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло-[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]-гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаєн

10



15

Стадія 1: метил 2-аміно-3-[2-(трифторметил)бензоїл]-4Н,5Н,6Н-циклопента[б]тіофен-5-карбоксилат

Зазначену в заголовку сполуку одержують з 2-(трифторметил)бензоїлціаніду і метил 3-оксоциклопентан-1-карбоксилату, дотримуючись методики, що аналогічна описаній для Стадії 1

одержання Проміжної сполуки 1. Мас-спектр (ESI⁺): m/z = 370 [M+H]⁺.

Стадія 2: метил 2-(2-бромацетамідо)-3-[2-(трифторметил)бензоїл]-4Н,5Н,6Н-циклопента[б]тіофен-5-карбоксилат

Зазначену в заголовку сполуку одержують з метил 2-аміно-3-[2-(трифторметил)бензоїл]-4Н,5Н,6Н-циклопента[б]тіофен-5-карбоксилату і бромацетилброміду, дотримуючись методики, що аналогічна описаній для Стадії 2 одержання Проміжної сполуки 1. РХ (Метод 2): t_R = 1.14 хв; Мас-спектр (ESI⁺): m/z = 490/492 (Br) [M+H]⁺.

Стадія 3: метил 2-(2-аміноацетамідо)-3-[2-(трифторметил)бензоїл]-4Н,5Н,6Н-циклопента[б]тіофен-5-карбоксилат

Зазначену в заголовку сполуку одержують з метил 2-(2-бромацетамідо)-3-[2-(трифторметил)бензоїл]-4Н,5Н,6Н-циклопента[б]тіофен-5-карбоксилату, дотримуючись методики, що аналогічна описаній для Стадії 3 одержання Проміжної сполуки 1.

РХ (Метод 2): t_R = 0.80 хв; Мас-спектр (ESI⁺): m/z = 427 [M+H]⁺.

Стадія 4: метил 10-оксо-13-[2-(трифторметил)феніл]-7-тіа-9,12-діазатрицикло[6.5.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),2(6),12-триєн-4-карбоксилат

Зазначену в заголовку сполуку одержують з метил 2-(2-аміноацетамідо)-3-[2-(трифторметил)бензоїл]-4Н,5Н,6Н-циклопента[б]тіофен-5-карбоксилату, дотримуючись методики, що аналогічна описаній для Стадії 4 одержання Проміжної сполуки 1.

РХ (Метод 2): t_R = 0.78 хв; Мас-спектр (ESI⁺): m/z = 409 [M+H]⁺.

Стадія 5: метил 3-метил-9-[2-(трифторметил)феніл]-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаєн-13-карбоксилат

Зазначену в заголовку сполуку одержують з метил 10-оксо-13-[2-(трифторметил)феніл]-7-тіа-9,12-діазатрицикло[6.5.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(8),2(6),12-триєн-4-карбоксилату, дотримуючись методики, що аналогічна описаній для Стадії 5 одержання Проміжної сполуки 1. РХ (Метод 2): t_R = 0.91 хв; Мас-спектр (ESI⁺): m/z = 447 [M+H]⁺.

Стадія 6: 3-метил-9-[2-(трифторметил)феніл]-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаєн-13-карбонова кислота

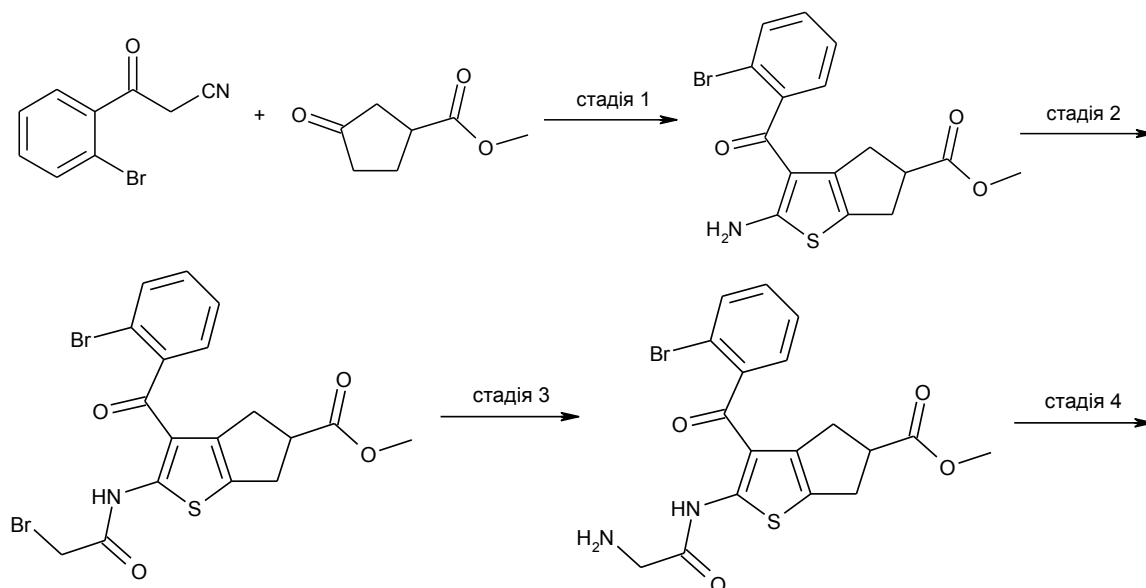
Зазначену в заголовку сполуку одержують з метил 3-метил-9-[2-(трифторметил)феніл]-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаєн-13-карбоксилату, дотримуючись методики, що аналогічна описаній для Проміжної сполуки 2. РХ (Метод 2): t_R = 0.80 хв; Мас-спектр (ESI⁺): m/z = 433 [M+H]⁺.

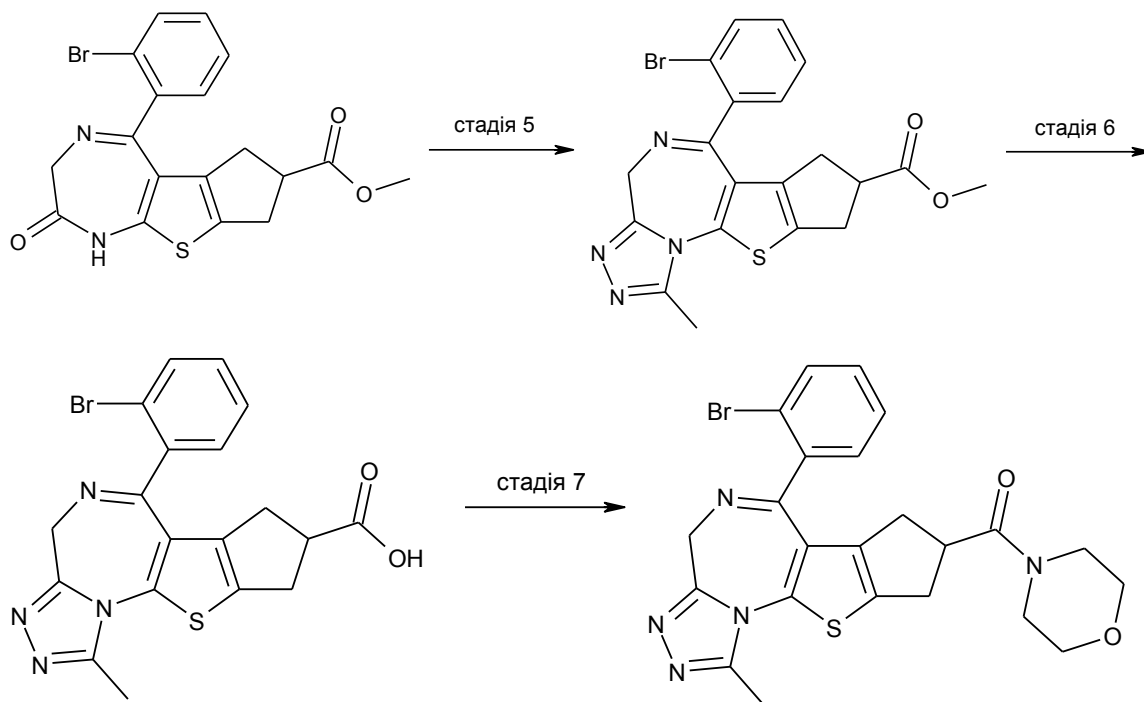
Стадія 7: 3-метил-13-(морфолін-4-карбоніл)-9-[2-(трифторметил)феніл]-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаєн

Зазначену в заголовку сполуку одержують з 3-метил-9-[2-(трифторметил)феніл]-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаєн-13-карбонової кислоти і морфоліну, дотримуючись методики, що аналогічна описаній для Проміжної сполуки 5. РХ (Метод 2): t_R = 0.82 хв; Мас-спектр (ESI⁺): m/z = 502 [M+H]⁺.

Проміжна сполука 16

9-(2-Бромфеніл)-3-метил-13-(морфолін-4-карбоніл)-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаєн





5 Стадія 1: метил 2-аміно-3-(2-бромбензоїл)-4Н,5Н,6Н-циклопента[б]тіофен-5-карбоксилат
Зазначену в заголовку сполуку одержують з 3-(2-бромфеніл)-3-оксопропаннітрилу і метил 3-оксоциклопентан-1-карбоксилату, дотримуючись методики, що аналогічна описаній для Стадії 1 одержання Проміжної сполуки 1.

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

10 Стадія 2: метил 3-(2-бромбензоїл)-2-(2-бромацетамідо)-4Н,5Н,6Н-циклопента[б]тіофен-5-карбоксилат

Зазначену в заголовку сполуку одержують з метил 2-аміно-3-(2-бромбензоїл)-4Н,5Н,6Н-циклопента[б]тіофен-5-карбоксилату і бромацетилброміду, дотримуючись методики, що аналогічна описаній для Стадії 2 одержання Проміжної сполуки 1.

PX (Метод 2): $t_R = 1.14$ хв; Мас-спектр (ESI⁺): $m/z = 500/502/504$ (2Br) [M+H]⁺.

15 Стадія 3: метил 2-(2-аміноацетамідо)-3-(2-бромбензоїл)-4Н,5Н,6Н-циклопента[б]тіофен-5-карбоксилат

Зазначену в заголовку сполуку одержують з метил 3-(2-бромбензоїл)-2-(2-бромацетамідо)-4Н,5Н,6Н-циклопента[б]тіофен-5-карбоксилату, дотримуючись методики, що аналогічна описаній для Стадії 3 одержання Проміжної сполуки 1.

PX (Метод 2): $t_R = 0.79$ хв; Мас-спектр (ESI⁺): $m/z = 437/439$ (Br) [M+H]⁺.

20 Стадія 4: метил 13-(2-бромфеніл)-10-оксо-7-тіа-9,12-діазатрицикло[6.5.0.0^{2,6}]тридека-1(8),2(6),12-триєн-4-карбоксилат

Зазначену в заголовку сполуку одержують з метил 2-(2-аміноацетамідо)-3-(2-бромбензоїл)-4Н,5Н,6Н-циклопента[б]тіофен-5-карбоксилату, дотримуючись методики, що аналогічна описаній для Стадії 4 одержання Проміжної сполуки 1.

PX (Метод 2): $t_R = 0.74$ хв; Мас-спектр (ESI⁺): $m/z = 419/421$ (Br) [M+H]⁺.

25 Стадія 5: метил 9-(2-бромфеніл)-3-метил-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаєн-13-карбоксилат

Зазначену в заголовку сполуку одержують з метил 13-(2-бромфеніл)-10-оксо-7-тіа-9,12-діазатрицикло[6.5.0.0^{2,6}]тридека-1(8),2(6),12-триєн-4-карбоксилату, дотримуючись методики, що аналогічна описаній для Стадії 5 одержання Проміжної сполуки 1.

PX (Метод 2): $t_R = 0.88$ хв; Мас-спектр (ESI⁺): $m/z = 457/459$ (Br) [M+H]⁺.

30 Стадія 6: 9-(2-бромфеніл)-3-метил-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаєн-13-карбонова кислота

Зазначену в заголовку сполуку одержують з метил 9-(2-бромфеніл)-3-метил-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаєн-13-карбоксилату, дотримуючись методики, що аналогічна описаній для Проміжної сполуки 2. PX (Метод 2): $t_R = 0.78$ хв; Мас-спектр (ESI⁺): $m/z = 443/445$ (Br) [M+H]⁺.

35 Стадія 7: 9-(2-бромфеніл)-3-метил-13-(морфолін-4-карбоніл)-16-тіа-2,4,5,8-

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

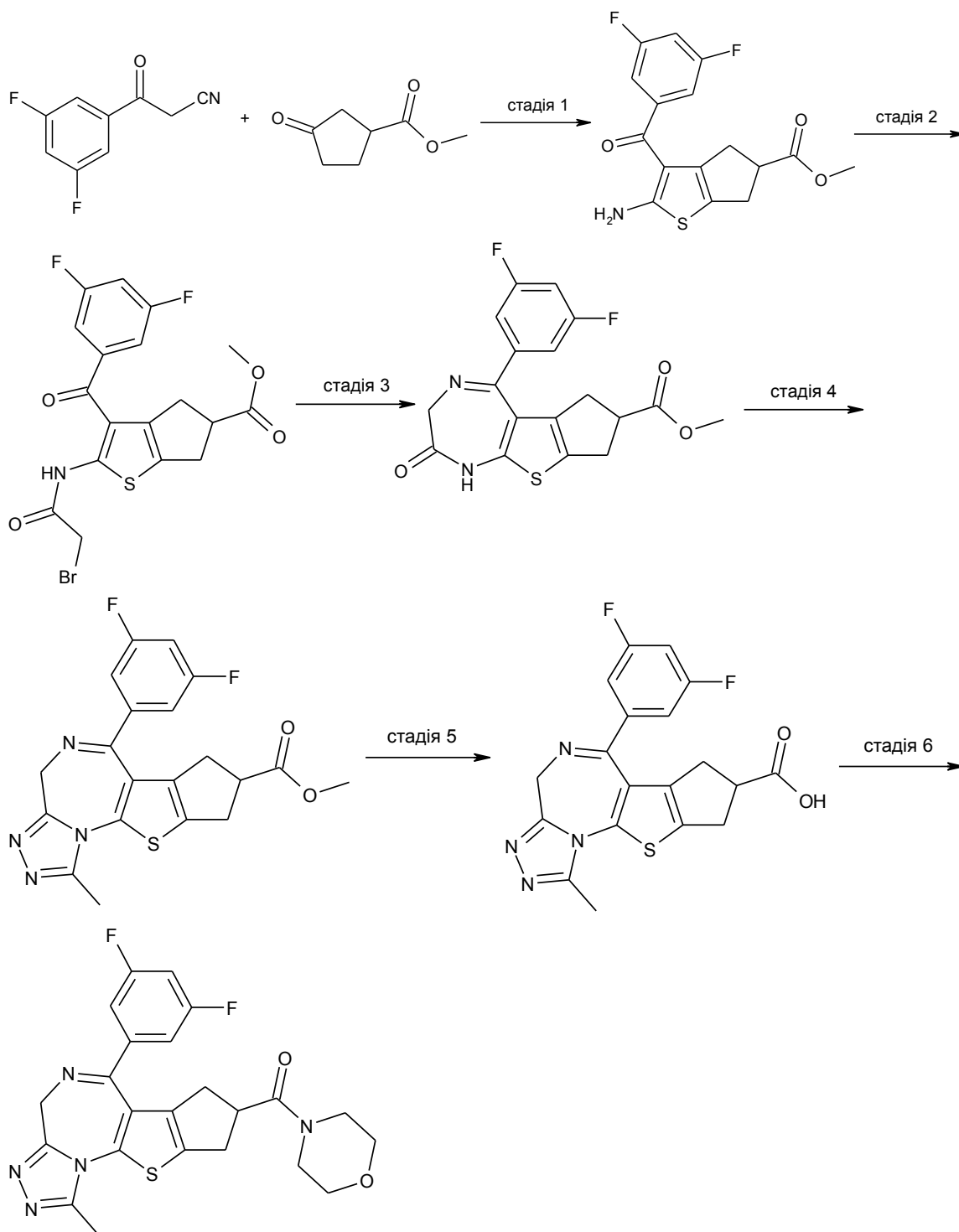
Зазначену в заголовку сполуку одержують з 9-(2-бромфеніл)-3-метил-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло-[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]-гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаєн-13-карбонової кислоти і морфоліну, дотримуючись методики, що аналогічна описаній для Проміжної сполуки 5.

5 PX (Метод 2): $t_R = 0.79$ хв; Мас-спектр (ESI⁺): $m/z = 512/514$ (Br) $[M+H]^+$.

Проміжна сполука 17

9-(3,5-Дифторфеніл)-3-метил-13-(морфолін-4-карбоніл)-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]-гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаєн

10



15

Стадія 1: метил 2-аміно-3-(3,5-дифторбензоїл)-4Н,5Н,6Н-циклопента[б]тіофен-5-карбоксилат
Зазначену в заголовку сполуку одержують з 3-(3,5-дифторфеніл)-3-оксoproпаннітрилу і

метил 3-оксоциклопентан-1-карбоксилату, дотримуючись методики, що аналогічна описаній для Стадії 1 одержання Проміжної сполуки 1.

PX (Метод 2): $t_R = 1.04$ хв; Мас-спектр (ESI^+): $m/z = 338 [M+H]^+$.

5 Стадія 2: метил 2-(2-бромацетамідо)-3-(3,5-дифторбензоїл)-4Н,5Н,6Н-циклопента[б]тіофен-5-карбоксилат

Зазначену в заголовку сполуку одержують з метил 2-аміно-3-(3,5-дифторбензоїл)-4Н,5Н,6Н-циклопента[б]тіофен-5-карбоксилату і бромацетилброміду, дотримуючись методики, що аналогічна описаній для Стадії 2 одержання Проміжної сполуки 1.

PX (Метод 2): $t_R = 1.14$ хв; Мас-спектр (ESI^+): $m/z = 460 [M+H]^+$.

10 Стадія 3: метил 13-(3,5-дифторфеніл)-10-оксо-7-тіа-9,12-діазатрицикло[6.5.0.0^{2,6}]тридека-1(8),2(6),12-триєн-4-карбоксилат

Зазначену в заголовку сполуку одержують безпосередньо із метил 2-(2-бромацетамідо)-3-(3,5-дифторбензоїл)-4Н,5Н,6Н-циклопента[б]тіофен-5-карбоксилату, дотримуючись методики, що аналогічна описаній для Стадії 3 одержання Проміжної сполуки 1.

15 PX (Метод 2): $t_R = 0.77$ хв; Мас-спектр (ESI^+): $m/z = 377 [M+H]^+$.

Стадія 4: метил 9-(3,5-дифторфеніл)-3-метил-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаєн-13-карбоксилат

Зазначену в заголовку сполуку одержують з метил 13-(3,5-дифторфеніл)-10-оксо-7-тіа-9,12-діазатрицикло-[6.5.0.0^{2,6}]тридека-1(8),2(6),12-триєн-4-карбоксилату, дотримуючись методики, що аналогічна описаній для Стадії 5 одержання Проміжної сполуки 1. PX (Метод 2): $t_R = 0.91$ хв; Мас-спектр (ESI^+): $m/z = 415 [M+H]^+$.

20 Стадія 5: 9-(3,5-дифторфеніл)-3-метил-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаєн-13-карбонова кислота

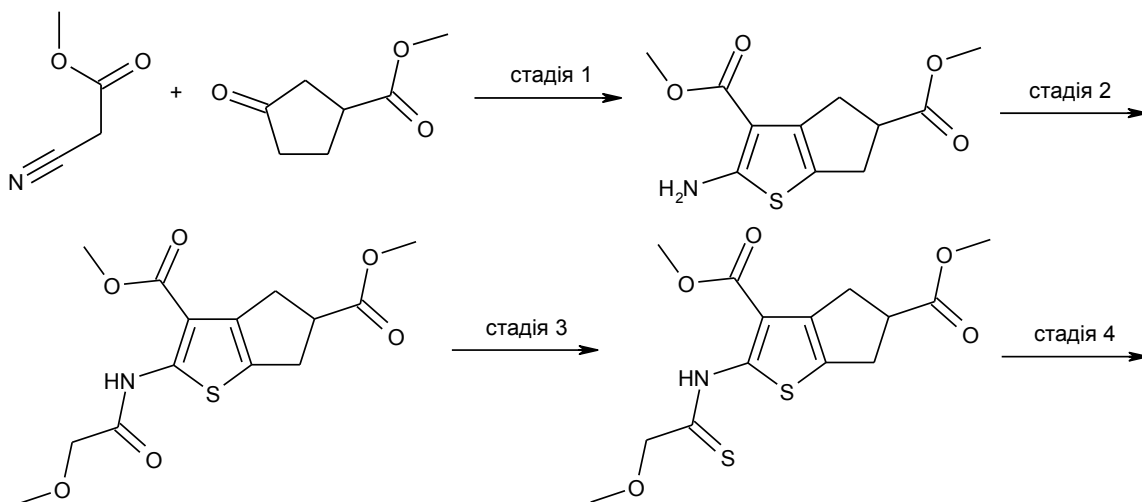
Зазначену в заголовку сполуку одержують з метил 9-(3,5-дифторфеніл)-3-метил-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло-[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаєн-13-карбоксилату, дотримуючись методики, що аналогічна описаній для Проміжної сполуки 2. PX (Метод 2): $t_R = 0.79$ хв; Мас-спектр (ESI^+): $m/z = 401 [M+H]^+$.

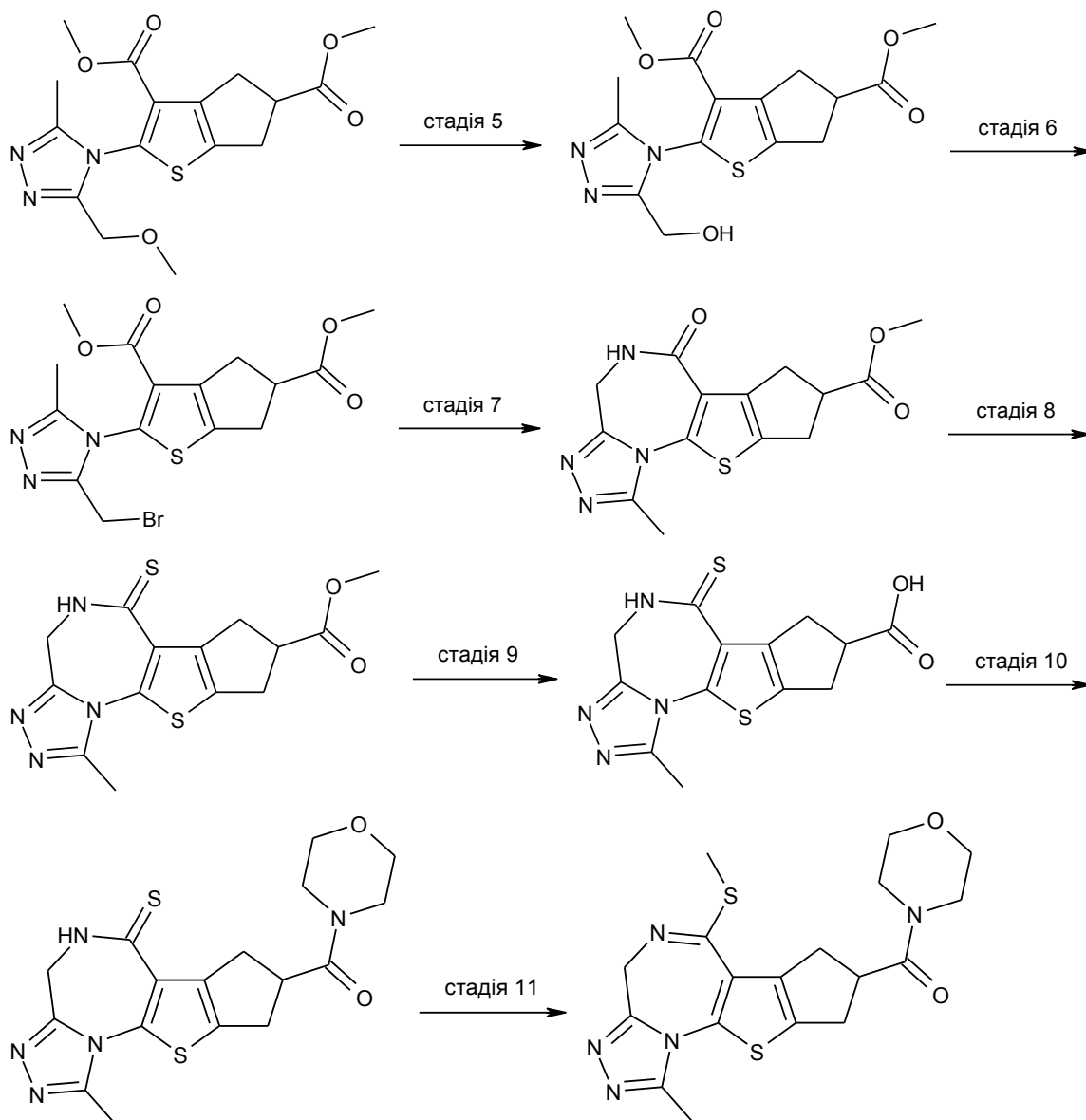
Стадія 6: 9-(3,5-дифторфеніл)-3-метил-13-(морфолін-4-карбоніл)-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло-[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаєн

30 Зазначену в заголовку сполуку одержують з 9-(3,5-дифторфеніл)-3-метил-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло-[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаєн-13-карбонової кислоти і морфоліну, дотримуючись методики, що аналогічна описаній для Проміжної сполуки 5. PX (Метод 2): $t_R = 0.81$ хв; Мас-спектр (ESI^+): $m/z = 470 [M+H]^+$.

Проміжна сполука 18

35 3-Метил-9-(метилсульфаніл)-13-(морфолін-4-карбоніл)-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаєн





5

Стадія 1: 3,5-диметил 2-аміно-4Н,5Н,6Н-циклопента[б]тіофен-3,5-дикарбоксилат
Зазначену в заголовку сполуку одержують з метил ціаноацетату і метил 3-оксоциклопентан-1-карбоксилату, дотримуючись методики, що аналогічна описаній для Стадії 1 одержання Проміжної сполуки 1.

10 PX (Метод 2): $t_R = 1.93$ хв; Мас-спектр (ESI⁺): $m/z = 256$ [M+H]⁺.

Стадія 2: 3,5-диметил 2-(2-метоксіяцетамідо)-4Н,5Н,6Н-циклопента[б]тіофен-3,5-дикарбоксилат

15 3,5-Диметил 2-аміно-4Н,5Н,6Н-циклопента[б]тіофен-3,5-дикарбоксилат (26.8 г) і піридин (12.7 мл) розчиняють в ДХМ (200 мл). Додавляють метоксіяцетилхлорид (9.56 мл), і реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1 год. Реакцію гасять шляхом додавання води, потім органічну фазу відокремлюють, сушать (Na₂SO₄) і концентрують насухо з забезпеченням зазначеної в заголовку сполуки.

PX (Метод 2): $t_R = 1.01$ хв; Мас-спектр (ESI⁺): $m/z = 328$ [M+H]⁺.

20 Стадія 3: 3,5-диметил 2-(2-метоксіетантіоамідо)-4Н,5Н,6Н-циклопента[б]тіофен-3,5-дикарбоксилат

3,5-Диметил 2-(2-метоксіяцетамідо)-4Н,5Н,6Н-циклопента[б]тіофен-3,5-дикарбоксилат (36.0 г) розчиняють в 1,4-діоксані (150 мл) і додавляють реактив Лавесона (48.9 г). Реакційну суміш перемішують при 80 °С протягом 6 год. Реакційну суміш фільтрують і фільтрат концентрують насухо. Залишок розтирають з метанолом з одержанням зазначеної в заголовку сполуки. PX (Метод 2): $t_R = 1.16$ хв; Мас-спектр (ESI⁺): $m/z = 344$ [M+H]⁺.

25

Стадія 4: 3,5-диметил 2-[3-(метоксиметил)-5-метил-4Н-1,2,4-триазол-4-іл]-4Н,5Н,6Н-циклопента[б]тіофен-3,5-дикарбоксилат

3,5-Диметил 2-(2-метоксіетантіоамідо)-4Н,5Н,6Н-циклопента[б]тіофен-3,5-дикарбоксилат (3.00 г) розчиняють в ТГФ (45 мл) і додають гідразингідрат (0.849 мл). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 0.75 год. Додають диметилацеталь N,N-диметилацетаміду (5.1 мл), і реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом додаткових 1.5 год. Додають оцтову кислоту (15.3 мл), і реакційну суміш перемішують при 100 °С протягом 3.5 днів. Реакційну суміш розбавляють водою і EtOAc, підлюговують за допомогою NaHCO₃ і екстрагують EtOAc (3×). Об'єднані органічні екстракти сушать (MgSO₄) і концентрують насухо. Залишок хроматографують на силікагелі (пет. ефір/EtOAc/метанол 80:16:4→20:64:16) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки.

PX (Метод 1): t_R = 0.82 хв; Мас-спектр (ESI⁺): m/z = 366 [M+H]⁺.

Стадія 5: 3,5-диметил 2-[3-(гідроксиметил)-5-метил-4Н-1,2,4-триазол-4-іл]-4Н,5Н,6Н-циклопента[б]тіофен-3,5-дикарбоксилат

3,5-Диметил 2-[3-(метоксиметил)-5-метил-4Н-1,2,4-триазол-4-іл]-4Н,5Н,6Н-циклопента[б]тіофен-3,5-дикарбоксилат (2.79 г) розчиняють в ДХМ (40 мл) з подальшим додаванням триброміду бору (1М в ДХМ, 15.3 мл). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1.75 год. Реакційну суміш розбавляють ДХМ і насич. водним розчином NaHCO₃, і перемішують протягом 15 хв з подальшим екстрагуванням ДХМ (2×). Об'єднані органічні екстракти сушать (MgSO₄) і концентрують з забезпеченням зазначеної в заголовку сполуки.

PX (Метод 2): t_R = 0.75 хв; Мас-спектр (ESI⁺): m/z = 352 [M+H]⁺.

Стадія 6: 3,5-диметил 2-[3-(бромметил)-5-метил-4Н-1,2,4-триазол-4-іл]-4Н,5Н,6Н-циклопента[б]тіофен-3,5-дикарбоксилат

3,5-Диметил 2-[3-(гідроксиметил)-5-метил-4Н-1,2,4-триазол-4-іл]-4Н,5Н,6Н-циклопента[б]тіофен-3,5-дикарбоксилат (2.47 г) розчиняють в ДХМ (30 мл) з подальшим додаванням Et₃N (2.2 мл) і метансульфоніл броміду (1.3 мл). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 3 год. Реакційну суміш розбавляють насич. водним розчином NaHCO₃ і екстрагують ДХМ (2×). Об'єднані органічні екстракти сушать (MgSO₄) і концентрують з забезпеченням зазначеної в заголовку сполуки, яку швидко використовують на наступній стадії.

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

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

3,5-Диметил 2-[3-(бромметил)-5-метил-4Н-1,2,4-триазол-4-іл]-4Н,5Н,6Н-циклопента[б]тіофен-3,5-дикарбоксилат (3.20 г) розчиняють в розчині аміаку в метанолі (7 М, 30 мл). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 3.75 год, після чого її концентрують насухо. Одержану в результаті сиру проміжну сполуку розчиняють в метанолі (40 мл) і додають Et₃N (1.0 мл). Реакційну суміш перемішують при 80 °С протягом 7 год, після чого її концентрують насухо. Залишок хроматографують на силікагелі (пет. ефір/EtOAc/метанол 95:4:1→0:80:20) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки. PX (Метод 2): t_R = 0.71 хв; Мас-спектр (ESI⁺): m/z = 319 [M+H]⁺.

Стадія 8: метил 3-метил-9-сульфаніліден-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраєн-13-карбоксилат

Метил 3-метил-9-оксо-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраєн-13-карбоксилат (1.00 г) і реактив Лавесона (3.00 г) розчиняють в 1,4-діоксані (20 мл). Реакційну суміш перемішують при 65 °С протягом 16 год. Додають додаткову порцію реактиву Лавесона (1,00 г) і перемішування продовжують при 65 °С протягом 10 год. Реакційну суміш розбавляють водним розчином NaHCO₃ і екстрагують ДХМ (2×). Об'єднані органічні екстракти промивають соляним розчином, сушать (MgSO₄) і концентрують з забезпеченням зазначеної в заголовку сполуки, яку швидко використовують у наступній реакції. PX (Метод 2): t_R = 0.79 хв; Мас-спектр (ESI⁺): m/z = 335 [M+H]⁺.

Стадія 9: 3-метил-9-сульфаніліден-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраєн-13-карбонова кислота

Метил 3-метил-9-сульфаніліден-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраєн-13-карбоксилат (1.70 г) суспендують в метанолі (20 мл) і додають водний розчин NaOH (4М, 5.00 мл). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1 год, після чого її концентрують майже насухо. Реакційну суміш підкисляють ТФО і одержаний у результаті осад збирають шляхом фільтрування з одержанням зазначеної в заголовку сполуки.

PX (Метод 2): t_R = 0.68 хв; Мас-спектр (ESI⁺): m/z = 321 [M+H]⁺.

Стадія 10: 3-метил-13-(морфолін-4-карбоніл)-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраєн-9-тіон

3-Метил-9-сульфанілден-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраєн-13-карбонову кислоту (1.65 г) і 1,1'-карбонілдімідазол (0.92 г) розчиняють в ДМФА (30 мл). Розчин перемішують при 50 °С протягом 1 год. Добавляють морфолін (0.68 мл), і розчин перемішують при кімнатній температурі протягом 1 год. Реакційну суміш розбавляють сумішшю вода/соляний розчин (1:1) і екстрагують EtOAc (3×). Об'єднані органічні екстракти промивають соляним розчином, сушать (MgSO₄) і концентрують насухо. Залишок очищають за допомогою обернено-фазової хроматографії (BEPX; ACN/вода/ТФО) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки. РХ (Метод 2): t_R = 0.71 хв; Мас-спектр (ESI⁺): m/z = 390 [M+H]⁺.

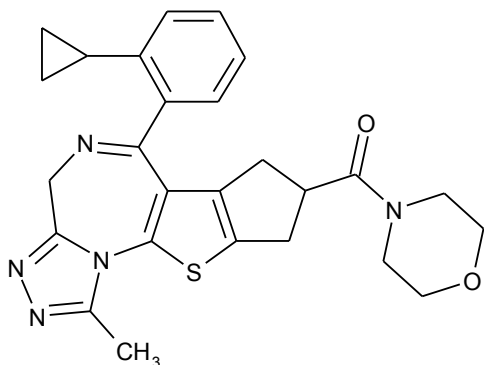
Стадія 11: 3-метил-9-(метилсульфаніл)-13-(морфолін-4-карбоніл)-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаєн

3-Метил-13-(морфолін-4-карбоніл)-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраєн-9-тіон (0.60 г) і трет-бутоксид калію (0.175 г) розчиняють в ацетоні (10 мл) з подальшим додаванням метилйодиду (0.77 мл). Розчин перемішують при кімнатній температурі протягом 1 год. Реакційну суміш розбавляють водою і екстрагують ДХМ (2×). Об'єднані органічні екстракти промивають соляним розчином, сушать (MgSO₄) і концентрують насухо з забезпеченням зазначеної в заголовку сполуки.

РХ (Метод 2): t_R = 0.70 хв; Мас-спектр (ESI⁺): m/z = 404 [M+H]⁺.

Проміжна сполука 19

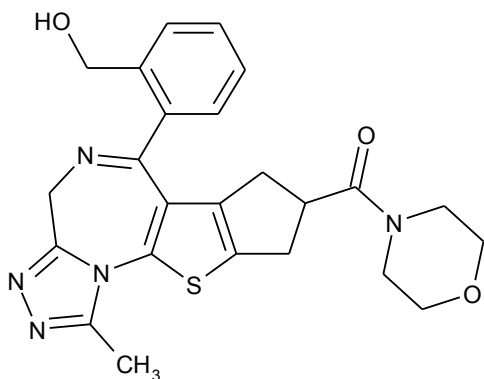
9-(2-Циклопропілфеніл)-3-метил-13-(морфолін-4-карбоніл)-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаєн



3-Метил-9-(метилсульфаніл)-13-(морфолін-4-карбоніл)-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаєн (100 мг) і 3-метилсаліцилат міді(І) (160 мг) суспендують в NMP (2.00 мл) в атмосфері аргону. Добавляють (2-циклопропілфеніл)боронову кислоту (100 мг) і тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (30 мг), і реакційну суміш перемішують при 50 °С протягом 1 год. Якщо перетворення не є повним, добавляють додаткову кількість (2-циклопропілфеніл)боронової кислоти (50 мг) і тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (30 мг), і перемішування продовжують при 50 °С протягом 2 год. Після повного завершення реакції, реакційну суміш розбавляють водним розчином NaHCO₃ (1M) і екстрагують EtOAc (3×). Об'єднані органічні екстракти сушать (MgSO₄) і концентрують. Сирий продукт очищають за допомогою обернено-фазової хроматографії (BEPX; ACN/вода/NH₃) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки. РХ (Метод 2): t_R = 0.75 хв; Мас-спектр (ESI⁺): m/z = 474 [M+H]⁺.

Проміжна сполука 20

{2-[3-Метил-13-(морфолін-4-карбоніл)-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаєн-9-іл]феніл}метанол

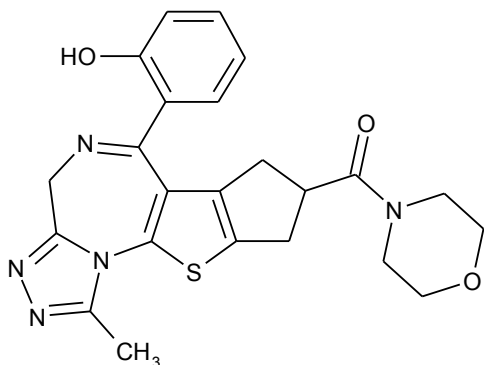


Зазначену в заголовку сполуку одержують з 3-метил-9-(метилсульфаніл)-13-(морфолін-4-карбоніл)-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаєну і 2-(гідроксиметил)фенілборонової кислоти, дотримуючись методики, що аналогічна описаній для Проміжної сполуки 19.

PX (Метод 2): $t_R = 0.66$ хв; Мас-спектр (ESI⁺): $m/z = 464$ [M+H]⁺.

Проміжна сполука 21

2-[3-Метил-13-(морфолін-4-карбоніл)-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаєн-9-іл]фенол

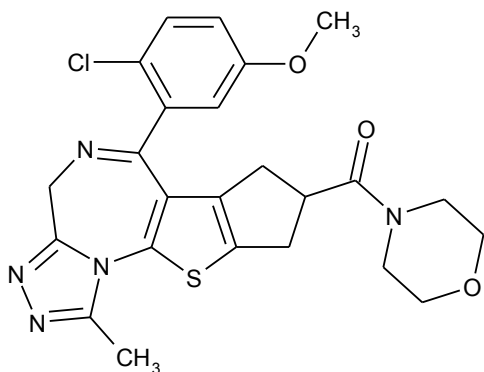


Зазначену в заголовку сполуку одержують з 3-метил-9-(метилсульфаніл)-13-(морфолін-4-карбоніл)-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаєну і (2-гідроксифеніл)боронової кислоти, дотримуючись методики, що аналогічна описаній для Проміжної сполуки 19.

PX (Метод 2): $t_R = 0.73$ хв; Мас-спектр (ESI⁺): $m/z = 450$ [M+H]⁺.

Проміжна сполука 22

9-(2-Хлор-5-метоксифеніл)-3-метил-13-(морфолін-4-карбоніл)-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаєн



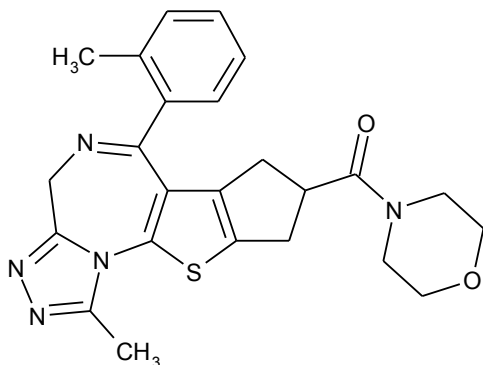
Зазначену в заголовку сполуку одержують з 3-метил-9-(метилсульфаніл)-13-(морфолін-4-карбоніл)-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаєну і 2-хлор-5-метоксифенілової кислоти, дотримуючись методики, що аналогічна описаній для Проміжної сполуки 19.

і (2-хлор-5-метоксифеніл)боронової кислоти, дотримуючись методики, що аналогічна описаній для Проміжної сполуки 19.

PX (Метод 2): $t_R = 0.84$ хв; Мас-спектр (ESI+): $m/z = 498$ [M+H]⁺.

Проміжна сполука 23

5 9-(2-Метилфеніл)-3-метил-13-(морфолін-4-карбоніл)-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]-гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаєн

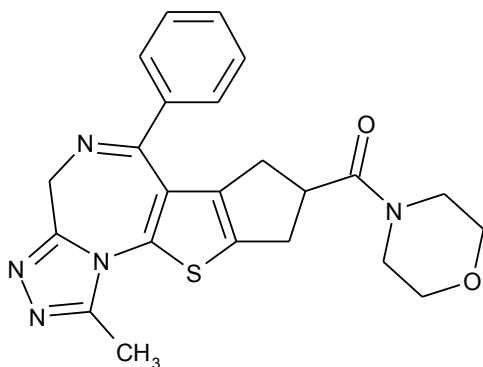


10 Посудину з якорем магнітної мішалки, 9-(2-хлорфеніл)-3-метил-13-(морфолін-4-карбоніл)-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]-гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаєном (50 мг), метилбороновою кислотою (13 мг), K₃PO₄ (71 мг), Pd(OAc)₂ (1.2 мг) і дициклогексил(2',6'-диметоксибіфеніл-2-іл)фосфіном (4.4 мг) продувають Ar протягом 5 хв. Добавляють воду (25 мкл) і толуол (0.25 мл), посудину герметизують, і суміш перемішують у мікрохвильовій печі при 140 °C протягом 30 хв. Добавляють додаткову порцію метилборонової кислоти (13 мг), Pd(OAc)₂ (1.2 мг) і дициклогексил(2',6'-диметоксибіфеніл-2-іл)фосфіну (4.4 мг) при кімнатній температурі, і суміш перемішують у мікрохвильовій печі при 140 °C протягом 30 хв. Після охолодження до кімнатної температури добавляють MeOH, одержану в результаті суміш фільтрують, і фільтрат хроматографують на оберненій фазі (BEPX; ACN/вода/ТФО) з забезпеченням зазначеної в заголовку сполуки.

PX (Метод 2): $t_R = 0.72$ хв; Мас-спектр (ESI+): $m/z = 448$ [M+H]⁺.

Проміжна сполука 24

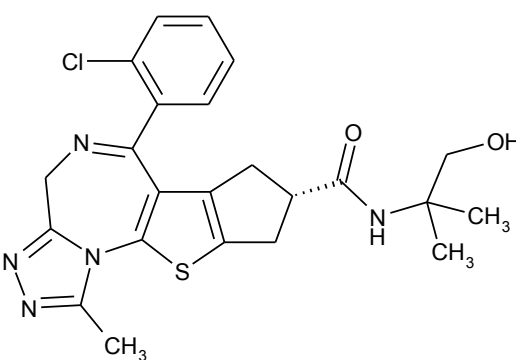
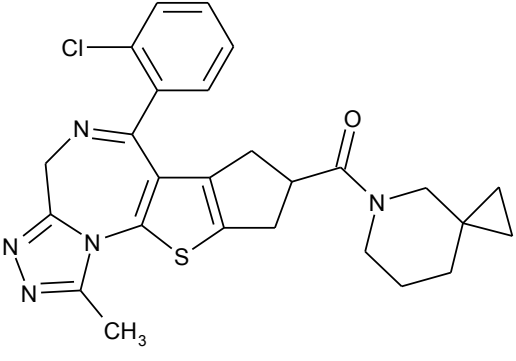
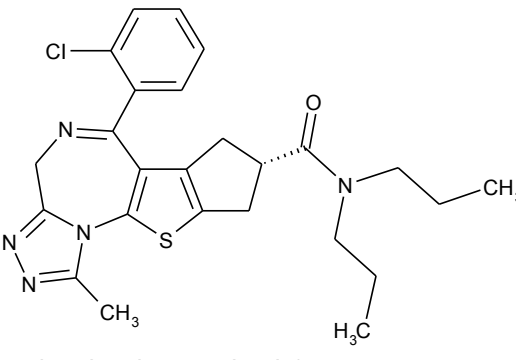
3-Метил-13-(морфолін-4-карбоніл)-9-феніл-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]-гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаєн



Зазначену в заголовку сполуку можна одержати із метил 3-метил-9-феніл-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]-гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаєн-13-карбоксилату (для синтезу див. EP0254245A1), використовуючи 2-стадійну методику, яка включає гідроліз складного метилового ефіру (аналогічно описаному для Проміжної сполуки 2) і амідне поєднання одержаної в результаті карбонової кислоти з морфоліном (аналогічно описаному для Проміжної сполуки 5). PX (Метод 2): $t_R = 0.69$ хв; Мас-спектр (ESI+): $m/z = 434$ [M+H]⁺.

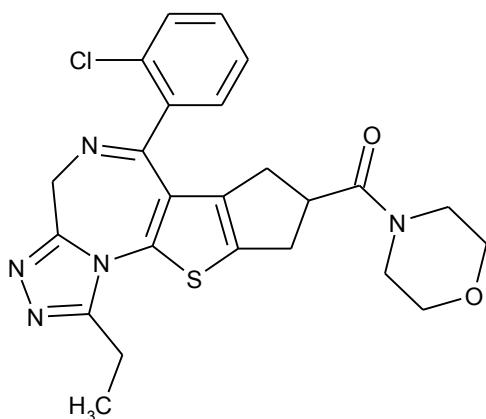
Проміжні сполуки, зібрані у наступну таблицю, одержують, дотримуючись методики, що аналогічна описаній для Проміжної сполуки 5, використовуючи (13S)-9-(2-хлорфеніл)-3-метил-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]-гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаєн-13-карбонову кислоту або 9-(2-хлорфеніл)-3-метил-16-тіа-2,4,5,8-

тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаєн-13-карбонову кислоту і відповідний амін.

Пром. сполука	Структура/Назва	Амін	Метод РХ	t _R [хв]	МС (ESI ⁺): m/z [M+H] ⁺
25	 (13S)-9-(2-хлорфеніл)-N-(1-гідрокси-2-метилпропан-2-іл)-3-метил-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаєн-13-карбоксамід	2-аміно-2-метил-1-пропанол	1	0.79	470
26	 13-{5-азаспіро[2.5]октан-5-карбоніл}-9-(2-хлорфеніл)-3-метил-16-тіа-2,4,5,8-тетрааза-тетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,11(15)-пентаєн	5-азаспіро[2.5]октан	2	0.95	492
27	 (13S)-9-(2-хлорфеніл)-3-метил-N,N-дипропіл-16-тіа-2,4,5,8-тетрааза-тетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаєн-13-карбоксамід	дипропіламін	2	0.97	482

5

Проміжна сполука 28
9-(2-Хлорфеніл)-3-етил-13-(морфолін-4-карбоніл)-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаєн

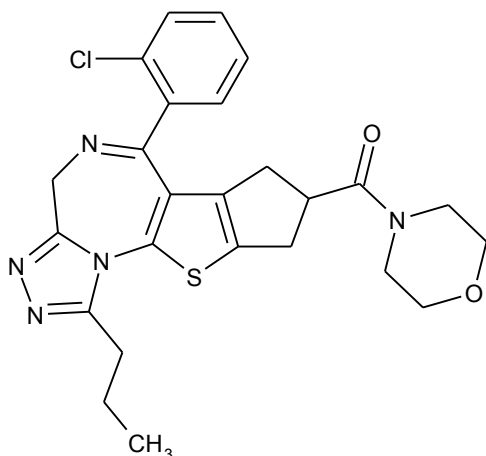


- Зазначену в заголовку сполуку можна одержати, виходячи із метил 13-(2-хлорфеніл)-10-оксо-7-тіа-9,12-діазатрицикло[6.5.0.0^{2,6}]тридека-1(8),2(6),12-триєн-4-карбоксилату і пропаногідразиду, дотримуючись методики, що аналогічна описаній для Стадії 5 одержання Проміжної сполуки 1, з забезпеченням метил 9-(2-хлорфеніл)-3-етил-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаєн-13-карбоксилату. Потім складний ефір омилують, дотримуючись методики, що аналогічна описаній для Проміжної сполуки 2, і одержану в результаті карбонову кислоту перетворюють на зазначену в заголовку сполуку, дотримуючись методики, що аналогічна описаній для Проміжної сполуки 5. Альтернативно, метил 9-(2-хлорфеніл)-3-етил-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаєн-13-карбоксилат можна одержати із метил 13-(2-хлорфеніл)-10-сульфаніліден-7-тіа-9,12-діазатрицикло[6.5.0.0^{2,6}]тридека-1(8),2(6),12-триєн-4-карбоксилату, дотримуючись методики, що аналогічна описаній в Arzneimittelforschung 1978, 28, 1153-8 або US7015213B1.

PX (Метод 2): $t_R = 0.82$ хв; Мас-спектр (ESI⁺): $m/z = 482$ [M+H]⁺.

Проміжна сполука 29

- 9-(2-Хлорфеніл)-3-пропіл-13-(морфолін-4-карбоніл)-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаєн



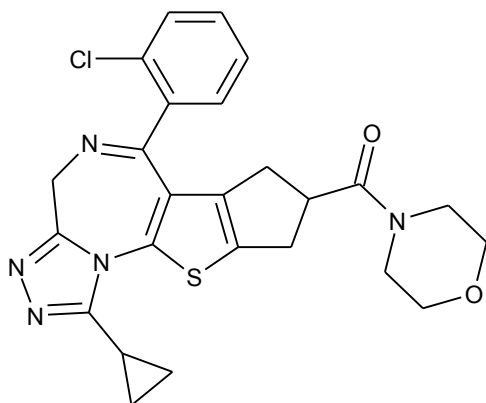
- Зазначену в заголовку сполуку можна одержати виходячи із метил 13-(2-хлорфеніл)-10-оксо-7-тіа-9,12-діазатрицикло[6.5.0.0^{2,6}]тридека-1(8),2(6),12-триєн-4-карбоксилату і гідразиду масляної кислоти, дотримуючись методики, що аналогічна описаній для Стадії 5 одержання проміжної сполуки 1, з забезпеченням метил 9-(2-хлорфеніл)-3-пропіл-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаєн-13-карбоксилату. Потім складний ефір омилують, дотримуючись методики, що аналогічна описаній для Проміжної сполуки 2, і одержану в результаті карбонову кислоту перетворюють на зазначену в заголовку сполуку, дотримуючись методики, що аналогічна описаній для Проміжної сполуки 5. Альтернативно, метил 9-(2-хлорфеніл)-3-пропіл-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаєн-13-карбоксилат можна

одержати із метил 13-(2-хлорфеніл)-10-сульфаніліден-7-тіа-9,12-діазатрицикло[6.5.0.0^{2,6}]тридека-1(8),2(6),12-триєн-4-карбоксилату, дотримуючись методики, що аналогічна описаній в Arzneimittelforschung 1978, 28, 1153-8 або US7015213B1.

PX (Метод 2): $t_R = 0.87$ хв; Мас-спектр (ESI⁺): $m/z = 496$ [M+H]⁺.

Проміжна сполука 30

9-(2-Хлорфеніл)-3-циклопропіл-13-(морфолін-4-карбоніл)-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]-гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаєн

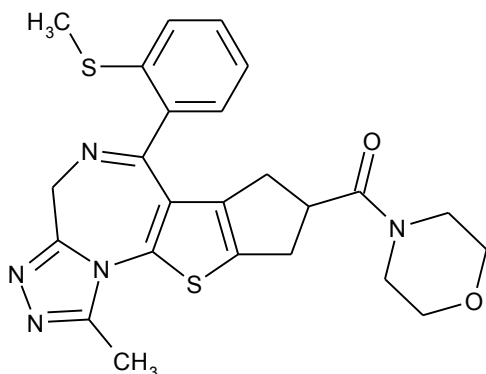


Зазначену в заголовку сполуку можна одержати виходячи із метил 13-(2-хлорфеніл)-10-оксо-7-тіа-9,12-діазатрицикло[6.5.0.0^{2,6}]тридека-1(8),2(6),12-триєн-4-карбоксилату і циклопропанкарбодіаміду, дотримуючись методики, що аналогічна описаній для Стадії 5 одержання Проміжної сполуки 1, з забезпеченням метил 9-(2-хлорфеніл)-3-циклопропіл-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]-гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаєн-13-карбоксилату. Потім складний ефір омилюють, дотримуючись методики, що аналогічна описаній для Проміжної сполуки 2, і одержану в результаті карбонову кислоту перетворюють на зазначену в заголовку сполуку, дотримуючись методики, що аналогічна описаній для Проміжної сполуки 5. Альтернативно, метил 9-(2-хлорфеніл)-3-циклопропіл-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]-гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаєн-13-карбоксилат можна одержати із метил 13-(2-хлорфеніл)-10-сульфаніліден-7-тіа-9,12-діазатрицикло[6.5.0.0^{2,6}]тридека-1(8),2(6),12-триєн-4-карбоксилату, дотримуючись методики, що аналогічна описаній в Arzneimittelforschung 1978, 28, 1153-8 або US7015213B1.

PX (Метод 2): $t_R = 0.83$ хв; Мас-спектр (ESI⁺): $m/z = 494$ [M+H]⁺.

Проміжна сполука 31

(3-Метил-9-[2-(метилсульфаніл)феніл]-13-(морфолін-4-карбоніл)-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]-гексадека-1(10),3,5,11(15)-пентаєн



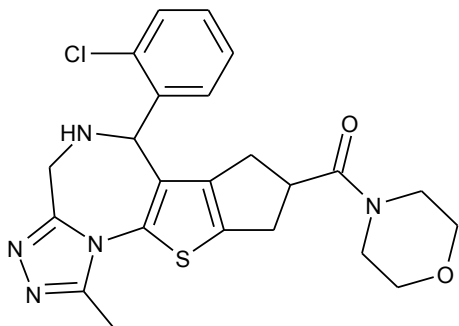
9-(2-Бромфеніл)-3-метил-13-(морфолін-4-карбоніл)-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]-гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаєн (135 мг), йодид міді(І) (50 мг) і DABCO (59 мг) розчиняють в безводному ДМСО (2.0 мл). Реакційну суміш перемішують протягом 16 год в атмосфері аргону при 130 °С. Суміш розбавляють ацетонітрилом, фільтрують і очищають за допомогою хроматографії на оберненій фазі (ВЕРХ; АСН/вода/ТФО) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки. PX (Метод 2): $t_R = 0.74$ хв; Мас-спектр (ESI⁺): $m/z =$

480 [M+H]⁺.

Синтез сполук Прикладів:

Приклад 1

9-(2-Хлорфеніл)-3-метил-13-(морфолін-4-карбоніл)-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]-гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраєн



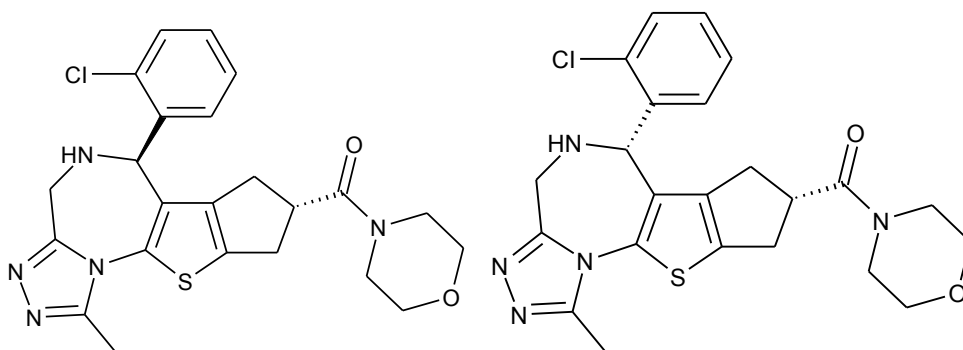
NaBH₄ (32 мг) і HCl (4М в воді; 0.26 мл) додають по черзі до розчину 9-(2-хлорфеніл)-3-метил-13-(морфолін-4-карбоніл)-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]-гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаєну (200 мг) в DCE (1 мл) при кімнатній температурі. Суміш перемішують протягом 2 год і потім додають іншу порцію NaBH₄ (16 мг) і HCl (4 моль/л розчин в воді; 0.26 мл). Реакційну суміш додатково перемішують при кімнатній температурі до завершення перетворення; якщо реакція не протікає до кінця, додають додаткову кількість NaBH₄ і HCl. Додають водний розчин NaHCO₃, і одержану в результаті суміш екстрагують ДХМ (3×). Об'єднаний органічний екстракт сушать (Na₂SO₄) і концентрують. Залишок очищають за допомогою хроматографії на оберненій фазі (ВЕРХ; АСН/вода/водний розчин аміаку) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді суміші 2 рацемічних діастереомерів (прибл. 60/40).

PX (Метод 2): t_R = 0.72 хв; Мас-спектр (ESI⁺): m/z = 470 [M+H]⁺.

Приклад 2 і Приклад 3

(9R,13S)-9-(2-Хлорфеніл)-3-метил-13-(морфолін-4-карбоніл)-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]-гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраєн (Приклад 2) і

(9S,13S)-9-(2-хлорфеніл)-3-метил-13-(морфолін-4-карбоніл)-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]-гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраєн (Приклад 3)



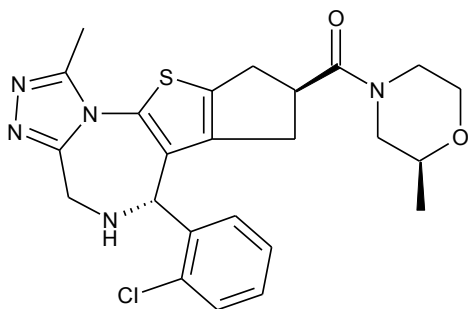
HCl (4М розчин в воді, 1.07 мл) і NaBH₄ (323 мг) додають по черзі до розчину (13S)-9-(2-хлорфеніл)-3-метил-13-(морфолін-4-карбоніл)-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]-гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаєну (1.00 г) в ДХМ (25 мл) при кімнатній температурі. Суміш перемішують протягом 1 год до завершення перетворення. Суміш розбавляють водою і водним розчином HCl (1М) до досягнення рН 8-9, і екстрагують ДХМ (2×). Об'єднаний органічний екстракт сушать (Na₂SO₄) і концентрують. Залишок декілька разів очищають за допомогою хроматографії на оберненій фазі (ВЕРХ; АСН/вода/водний розчин ТФО) з одержанням повністю розділених ТФО солей діастереомерів. Діастереомери можна вивільнити із їх сольової форми шляхом додавання водного розчину NaHCO₃, екстрагування одержаної в результаті суміші за допомогою ДХМ, і концентрування органічного екстракту з одержанням зазначених у заголовку сполук.

Приклад 2: PX (Метод 2): $t_R = 0.72$ хв; Мас-спектр (ESI⁺): $m/z = 470$ [M+H]⁺;

Приклад 3: PX (Метод 2): $t_R = 0.73$ хв; Мас-спектр (ESI⁺): $m/z = 470$ [M+H]⁺.

Приклад 4

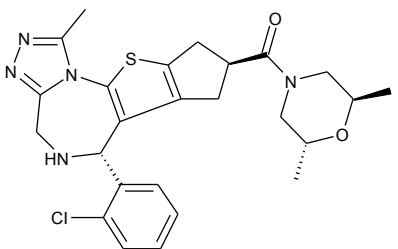
5 (9R,13S)-9-(2-Хлорфеніл)-3-метил-13-[(2S)-2-метилморфолін-4-карбоніл]-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло-[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраєн



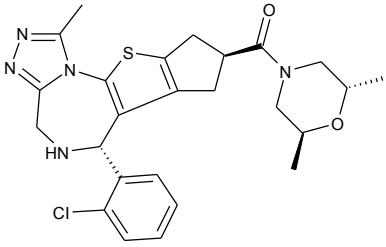
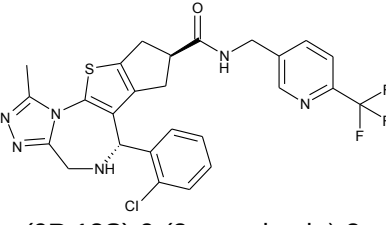
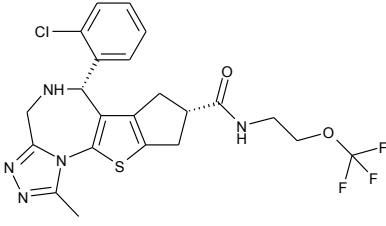
10 Зазначену в заголовку сполуку одержують з (9R,13S)-9-(2-хлорфеніл)-3-метил-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраєн-13-карбонової кислоти і гідрохлориду (2S)-2-метилморфоліну, дотримуючись методики, що аналогічна описаній для Проміжної сполуки 5.

PX (Метод 4): $t_R = 0.50$ хв; Мас-спектр (ESI⁺): $m/z = 484$ [M+H]⁺.

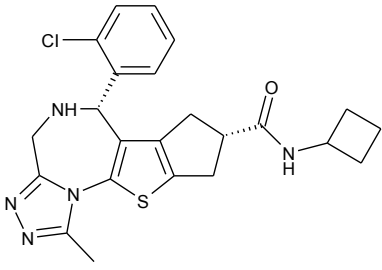
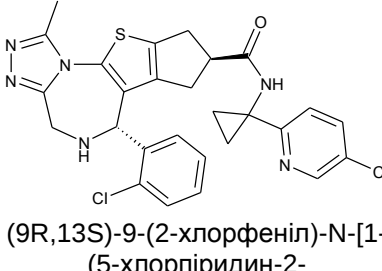
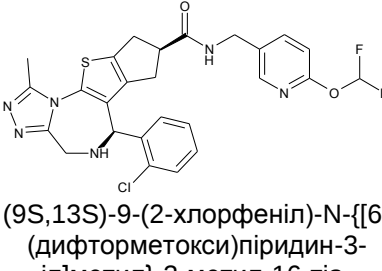
15 Приклади (Прикл.), зібрані у наступну таблицю, одержують, дотримуючись методики, що аналогічна описаній для Проміжної сполуки 5, використовуючи відповідний стереоізомер або стереоізомерну суміш 9-(2-хлорфеніл)-3-метил-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраєн-13-карбонової кислоти і відповідний амін. Використовують НФХ розділення з одержанням Прикладу 11 і Прикладу 12 [колонка: Chiral Art® Amylose-SA (10 мм × 250 мм, 5 мкм); температура колонки: 40 °C; швидкість потоку: 10 мл/хв; РПТ: 150 бар; введений об'єм: 250 мкл (2.5 мг); ізократичні умови: 70:30 CO₂:MeOH (20 мкМ NH₃)], і Прикладу 13 і Прикладу 14 [колонка: Chiralpak® IA (10 мм × 250 мм, 5 мкм); температура колонки: 40 °C; швидкість потоку: 10 мл/хв; РПТ: 150 бар; введений об'єм: 200 мкл (2 мг); ізократичні умови: 65:35 CO₂:EtOH (20 мкМ NH₃)].

Прикл.	Структура/Назва	Використовуваний амін	Метод PX	МС (ESI ⁺): m/z [M+H] ⁺	t_R [хв]	Примітка
5	 (9R,13S)-9-(2-хлорфеніл)-13-[(2R,6R)-2,6-диметилморфолін-4-карбоніл]-3-метил-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло-[8.6.0.0 ^{2,6} .0 ^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраєн	(2R,6R)-2,6-диметилморфолін	4	498	0.52	Використовували (9R,13S)-стереоізомер карбонової кислоти

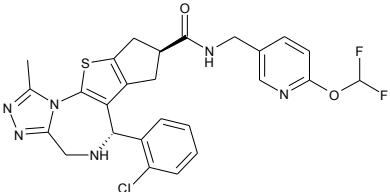
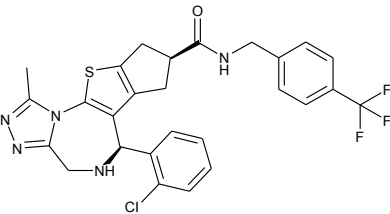
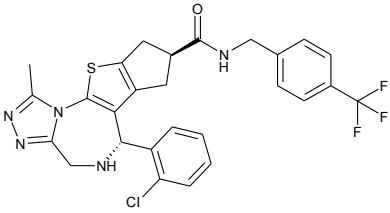
Продовження таблиці

Прикл.	Структура/Назва	Використовуваний амін	Метод РХ	МС (ESI+): m/z [M+H] ⁺	tR [хв]	Примітка
6	 (9R,13S)-9-(2-хлорфеніл)-13-[(2S,6S)-2,6-диметилморфолін-4-карбоніл]-3-метил-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{1,15}]гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраєн	(2S,6S)-2,6-диметилморфолін	4	498	0.52	Використовували (9R,13S)-стереоізомер карбонової кислоти
7	 (9R,13S)-9-(2-хлорфеніл)-3-метил-N-[[6-(трифторметил)піридин-3-іл]метил]-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраєн-13-карбоксамід	1-[6-(трифторметил)піридин-3-іл]метанамін	2	559	0.82	Використовували (9R,13S)-стереоізомер карбонової кислоти
8	 (9S,13S)-9-(2-хлорфеніл)-3-метил-N-[2-(трифторметокси)етил]-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{1,15}]гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраєн-13-карбоксамід	2-(трифторметокси)етан-1-амін	2	512	0.80	Використовували (9S,13S)-стереоізомер карбонової кислоти

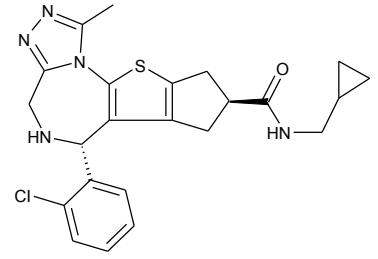
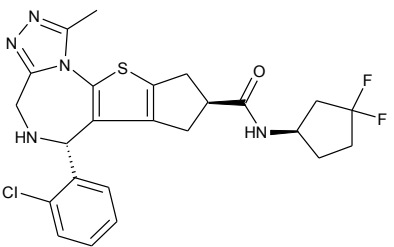
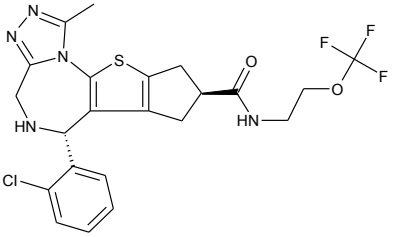
Продовження таблиці

Прикл.	Структура/Назва	Використовуваний амін	Метод РХ	МС (ESI+): m/z [M+H] ⁺	tR [хв]	Примітка
9	 (9S,13S)-9-(2-хлорфеніл)-N-циклобутил-3-метил-16-тіа-2,4,5,8-тетрааза-тетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]-гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраєн-13-карбоксамід	цикло-бутанамін	2	454	0.77	Використовували (9S,13S)-стереоізомер карбонової кислоти
10	 (9R,13S)-9-(2-хлорфеніл)-N-[1-(5-хлорпіридин-2-іл)циклопропіл]-3-метил-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]-гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраєн-13-карбоксамід	1-(5-хлор-піридин-2-іл)-циклопропан-1-амін	2	551	0.85	Використовували (9R,13S)-стереоізомер карбонової кислоти
11	 (9S,13S)-9-(2-хлорфеніл)-N-[[6-(дифторметокси)піридин-3-іл]метил]-3-метил-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]-гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраєн-13-карбоксамід	1-[6-(дифторметокси)-піридин-3-іл]-метанамін	9	557	2.27	Використовували (9S,13S)-стереоізомер карбонової кислоти і застосовували методику НФХ розділення

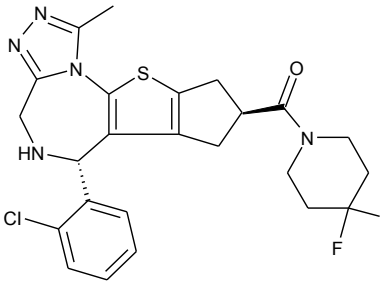
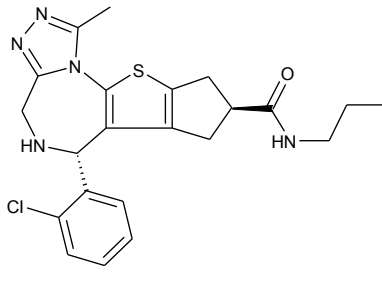
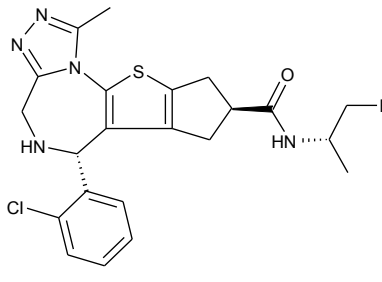
Продовження таблиці

Прикл.	Структура/Назва	Використовуваний амін	Метод РХ	МС (ESI+): m/z [M+H] ⁺	tR [хв]	Примітка
12	 (9R,13S)-9-(2-хлорфеніл)-N-[[6-(дифторметокси)піридин-3-іл]метил]-3-метил-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]-гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраєн-13-карбоксамід	1-[6-(дифторметокси)-піридин-3-іл]-метанамін	9	557	6.18	Використовували (9R,13S)-стереоізомер карбонової кислоти і застосовували методику НФХ розділення
13	 (9S,13S)-9-(2-хлорфеніл)-3-метил-N-[[4-(трифторметил)феніл]метил]-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{1,15}]-гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраєн-13-карбоксамід	[4-(трифторметил)феніл]-метанамін	5	558	2.59	Використовували (9S,13S)-стереоізомер карбонової кислоти, реакцію проводили при 60 °С, застосовували методику НФХ розділення
14	 (9R,13S)-9-(2-хлорфеніл)-3-метил-N-[[4-(трифторметил)феніл]метил]-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{1,15}]-гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраєн-13-карбоксамід	[4-(трифторметил)феніл]-метанамін	5	558	4.62	Використовували (9R,13S)-стереоізомер карбонової кислоти, реакцію проводили при 60 °С, застосовували методику НФХ розділення

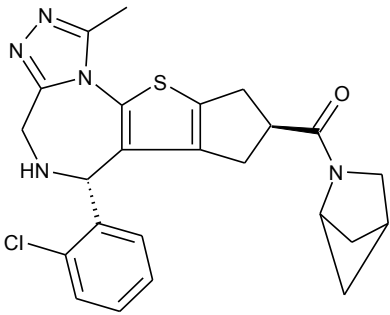
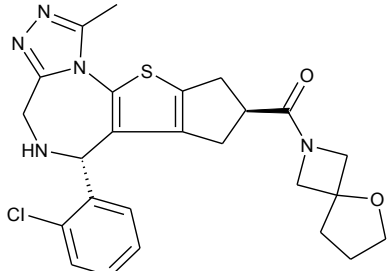
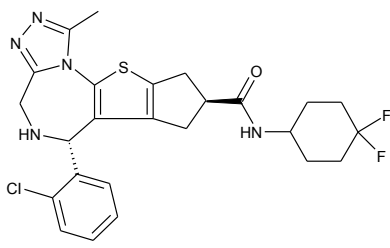
Продовження таблиці

Прикл.	Структура/Назва	Використовуваний амін	Метод РХ	МС (ESI+): m/z [M+H] ⁺	tR [хв]	Примітка
15	 (9R,13S)-9-(2-хлорфеніл)-N-(циклопропілметил)-3-метил-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{1,15}]-гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраєн-13-карбоксамід	1-циклопропілметанамін	4	454	0.51	Використовували (9R,13S)-стереоізомер карбонової кислоти
16	 (9R,13S)-9-(2-хлорфеніл)-N-[(1R)-3,3-дифторциклопентил]-3-метил-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{1,15}]-гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраєн-13-карбоксамід	(1R)-3,3-дифторциклопентан-1-амін	4	504	0.54	Використовували (9R,13S)-стереоізомер карбонової кислоти
17	 (9R,13S)-9-(2-хлорфеніл)-3-метил-N-[2-(трифторметокси)етил]-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{1,15}]-гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраєн-13-карбоксамід	2-(трифторметокси)етан-1-амін	4	512	0.55	Використовували (9R,13S)-стереоізомер карбонової кислоти

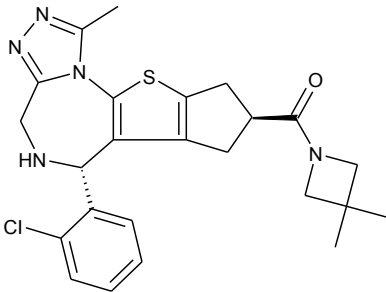
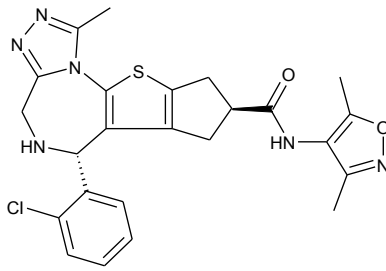
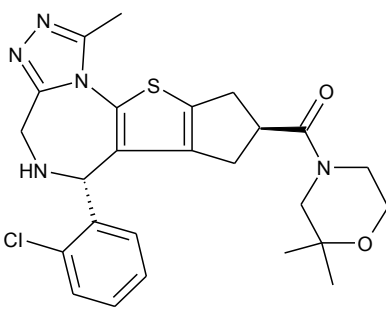
Продовження таблиці

Прикл.	Структура/Назва	Використовуваний амін	Метод РХ	МС (ESI+): m/z [M+H] ⁺	tR [хв]	Примітка
18	 (9R,13S)-9-(2-хлорфеніл)-13-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)-3-метил-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраєн	4,4-дифторпіперидин	4	504	0.56	Використовували (9R,13S)-стереоізомер карбонової кислоти
19	 (9R,13S)-9-(2-хлорфеніл)-3-метил-N-пропіл-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{1,15}]гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраєн-13-карбоксамід	пропан-1-амін	4	442	0.49	Використовували (9R,13S)-стереоізомер карбонової кислоти
20	 (9R,13S)-9-(2-хлорфеніл)-N-[(2S)-1-фторпропан-2-іл]-3-метил-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{1,15}]гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраєн-13-карбоксамід	(2S)-1-фторпропан-2-амін	4	460	0.47	Використовували (9R,13S)-стереоізомер карбонової кислоти

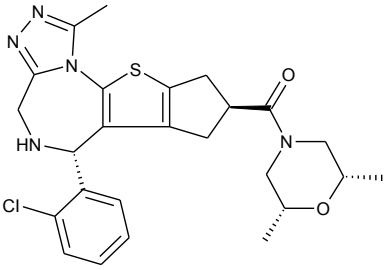
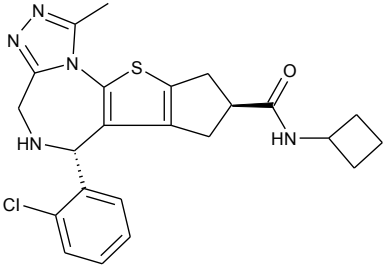
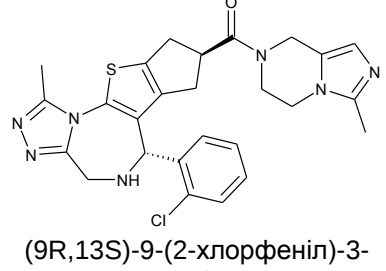
Продовження таблиці

Прикл.	Структура/Назва	Використовуваний амін	Метод РХ	МС (ESI+): m/z [M+H] ⁺	tR [хв]	Примітка
21	 (9R,13S)-13-{2-азабіцикло[2.1.1]гексан-2-карбоніл}-9-(2-хлорфеніл)-3-метил-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]-гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраєн	2-азабіцикло[2.1.1]гексан	4	466	0.50	Використовували (9R,13S)-стереоізомер карбонової кислоти
22	 (9R,13S)-9-(2-хлорфеніл)-3-метил-13-{5-окса-2-азаспіро[3.4]октан-2-карбоніл}-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]-гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраєн	5-окса-2-азаспіро[3.4]октан	4	496	0.49	Використовували (9R,13S)-стереоізомер карбонової кислоти
23	 (9R,13S)-9-(2-хлорфеніл)-N-(4,4-дифторциклогексил)-3-метил-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{1,15}]-гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраєн-13-карбоксамід	4,4-дифторциклогексан-1-амін	4	518	0.57	Використовували (9R,13S)-стереоізомер карбонової кислоти

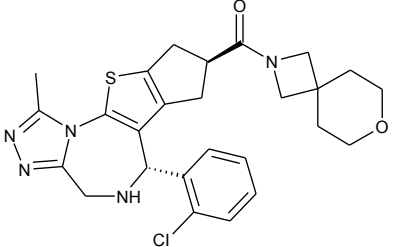
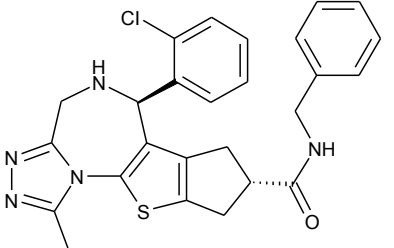
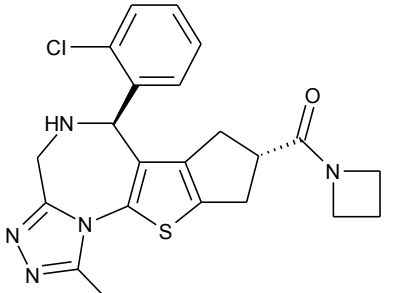
Продовження таблиці

Прикл.	Структура/Назва	Використовуваний амін	Метод РХ	МС (ESI+): m/z [M+H] ⁺	tR [хв]	Примітка
24	 (9R,13S)-9-(2-хлорфеніл)-13-(3,3-диметилазетидин-1-карбоніл)-3-метил-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло-[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраєн	3,3-диметил-азетидин	4	468	0.55	Використовували (9R,13S)-стереоізомер карбонової кислоти
25	 (9R,13S)-9-(2-хлорфеніл)-N-(3,5-диметил-1,2-оксазол-4-іл)-3-метил-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло-[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраєн-13-карбоксамід	диметил-1,2-оксазол-4-амін	4	495	0.47	Використовували (9R,13S)-стереоізомер карбонової кислоти
26	 (9R,13S)-9-(2-хлорфеніл)-13-(2,2-диметилморфолін-4-карбоніл)-3-метил-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло-[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраєн	2,2-диметил-морфолін	4	498	0.51	Використовували (9R,13S)-стереоізомер карбонової кислоти і TBUTU замість NATU

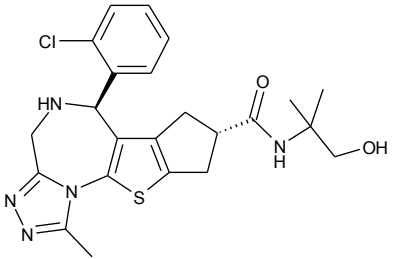
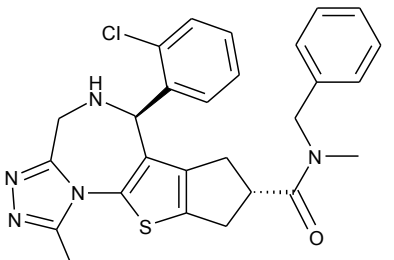
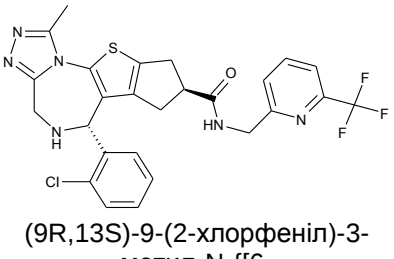
Продовження таблиці

Прикл.	Структура/Назва	Використовуваний амін	Метод РХ	МС (ESI+): m/z [M+H] ⁺	tR [хв]	Примітка
27	 (9R,13S)-9-(2-хлорфеніл)-13-[(2R,6S)-2,6-диметилморфолін-4-карбоніл]-3-метил-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраєн	(2R, 6S)-2,6-диметилморфолін	4	498	0.53	Використовували (9R,13S)-стереоізомер карбонової кислоти
28	 (9R,13S)-9-(2-хлорфеніл)-N-циклобутил-3-метил-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{1,15}]гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраєн-13-карбоксамід	циклобутана мін	4	454	0.51	Використовували (9R,13S)-стереоізомер карбонової кислоти
29	 (9R,13S)-9-(2-хлорфеніл)-3-метил-13-{3-метил-5Н,6Н,7Н,8Н-імідазо[1,5-а]піразин-7-карбоніл}-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{1,15}]гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраєн	3-метил-5Н, 6Н, 7Н, 8Н-імідазо[1,5-а]-піразин	4	520	0.35	Використовували (9R,13S)-стереоізомер карбонової кислоти

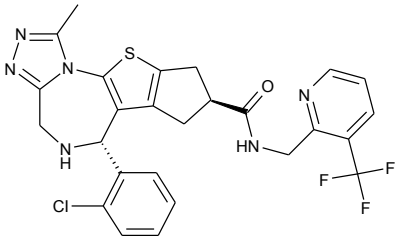
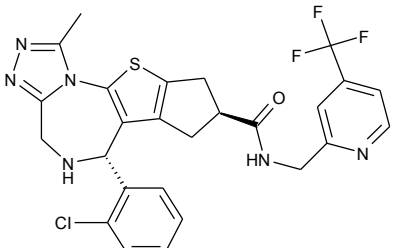
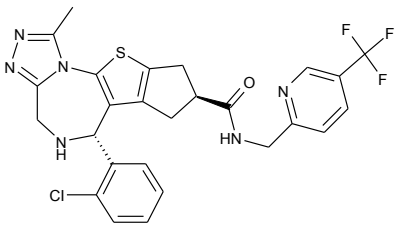
Продовження таблиці

Прикл.	Структура/Назва	Використовуваний амін	Метод РХ	МС (ESI+): m/z [M+H] ⁺	tR [хв]	Примітка
30	 (9R,13S)-9-(2-хлорфеніл)-3-метил-13-{7-окса-2-азаспіро[3.5]нонан-2-карбоніл}-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраєн	7-окса-2-азаспіро[3.5]нонан	4	510	0.49	Використовували (9R,13S)-стереоізомер карбонової кислоти
31	 (9R,13S)-N-бензил-9-(2-хлорфеніл)-3-метил-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{1,15}]гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраєн-13-карбоксамід	1-феніл-метанамін	2	490	0.8	Використовували (9R,13S)-стереоізомер карбонової кислоти і TBUTU замість HATU
32	 (9R,13S)-13-(азетидин-1-карбоніл)-9-(2-хлорфеніл)-3-метил-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{1,15}]гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраєн	азетидин	2	440	0.71	Використовували (9R,13S)-стереоізомер карбонової кислоти і TBUTU замість HATU

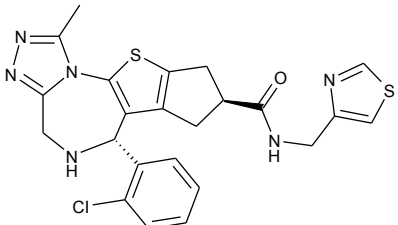
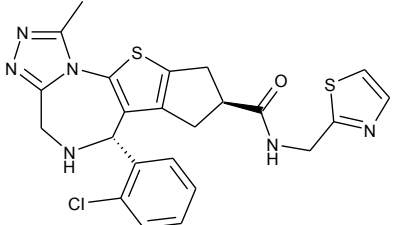
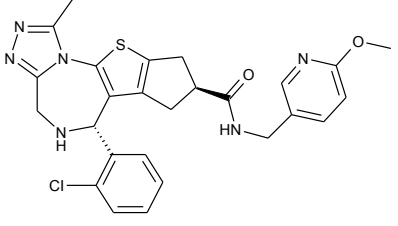
Продовження таблиці

Прикл.	Структура/Назва	Використовуваний амін	Метод РХ	МС (ESI+): m/z [M+H] ⁺	tR [хв]	Примітка
33	 (9R,13S)-9-(2-хлорфеніл)-N-(1-гідрокси-2-метилпропан-2-іл)-3-метил-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{1,15}]-гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраєн-13-карбоксамід	2-аміно-2-метилпропан-1-ол	1	472	0.82	Використовували (9R,13S)-стереоізомер карбонової кислоти і TBTU замість HATU
34	 (9R,13S)-N-бензил-9-(2-хлорфеніл)-N, 3-диметил-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{1,15}]-гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраєн-13-карбоксамід	бензил(метил)амін	2	504	0.84	Використовували (9R,13S)-стереоізомер карбонової кислоти і TBTU замість HATU
35	 (9R,13S)-9-(2-хлорфеніл)-3-метил-N-{{6-(трифторметил)піридин-2-іл}метил}-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]-гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраєн-13-карбоксамід	1-[6-(трифторметил)піридин-2-іл]метанамін	4	559	0.59	Використовували (9R,13S)-стереоізомер карбонової кислоти

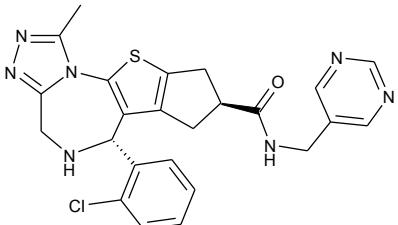
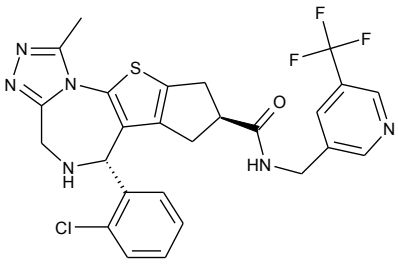
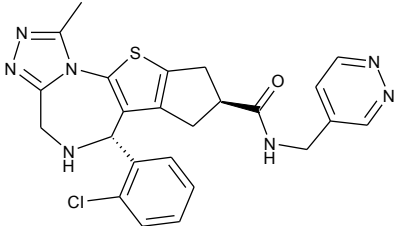
Продовження таблиці

Прикл.	Структура/Назва	Використовуваний амін	Метод РХ	МС (ESI+): m/z [M+H] ⁺	tR [хв]	Примітка
36	 (9R,13S)-9-(2-хлорфеніл)-3-метил-N-{{3-(трифторметил)піридин-2-іл]метил}-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло-[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраєн-13-карбоксамід	1-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]метанамін	4	559	0.57	Використовували (9R,13S)-стереоізомер карбонової кислоти
37	 (9R,13S)-9-(2-хлорфеніл)-3-метил-N-{{4-(трифторметил)піридин-2-іл]метил}-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло-[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраєн-13-карбоксамід	1-[4-(трифторметил)піридин-2-іл]метанамін	4	559	0.57	Використовували (9R,13S)-стереоізомер карбонової кислоти
38	 (9R,13S)-9-(2-хлорфеніл)-3-метил-N-{{5-(трифторметил)піридин-2-іл]метил}-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло-[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраєн-13-карбоксамід	1-[5-(трифторметил)піридин-2-іл]метанамін	4	559	0.57	Використовували (9R,13S)-стереоізомер карбонової кислоти

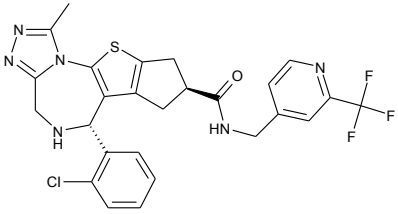
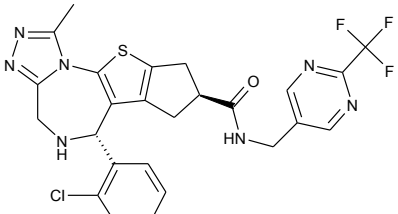
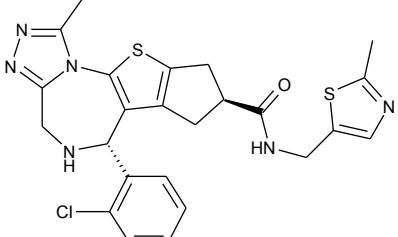
Продовження таблиці

Прикл.	Структура/Назва	Використовуваний амін	Метод РХ	МС (ESI+): m/z [M+H] ⁺	tR [хв]	Примітка
39	 (9R,13S)-9-(2-хлорфеніл)-3-метил-N-[(1,3-тіазол-4-іл)метил]-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{1,15}]гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраєн-13-карбоксамід	1-(1,3-тіазол-4-іл)метанамін	4	497	0.43	Використовували (9R,13S)-стереоізомер карбонової кислоти
40	 (9R,13S)-9-(2-хлорфеніл)-3-метил-N-[(1,3-тіазол-2-іл)метил]-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{1,15}]гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраєн-13-карбоксамід	1-(1,3-тіазол-2-іл)метанамін	4	497	0.44	Використовували (9R,13S)-стереоізомер карбонової кислоти
41	 (9R,13S)-9-(2-хлорфеніл)-N-[(6-метоксипіридин-3-іл)метил]-3-метил-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраєн-13-карбоксамід	1-(6-метокси-піридин-3-іл)-метанамін	4	521	0.45	Використовували (9R,13S)-стереоізомер карбонової кислоти

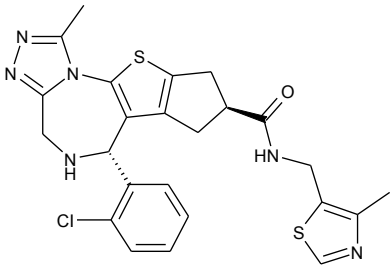
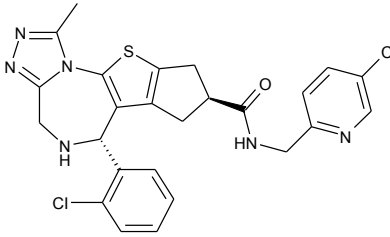
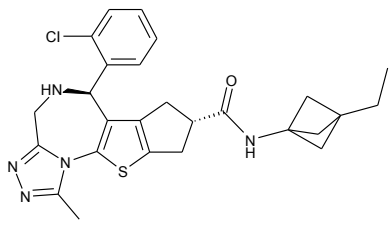
Продовження таблиці

Прикл.	Структура/Назва	Використовуваний амін	Метод РХ	МС (ESI+): m/z [M+H] ⁺	tR [хв]	Примітка
42	 (9R,13S)-9-(2-хлорфеніл)-3-метил-N-[(піримідин-5-іл)метил]-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{1,15}]гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраєн-13-карбоксамід	1-(піримідин-5-іл)метанамін	4	492	0.39	Використовували (9R,13S)-стереоізомер карбонової кислоти
43	 (9R,13S)-9-(2-хлорфеніл)-3-метил-N-[[5-(трифторметил)піридин-3-іл]метил]-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраєн-13-карбоксамід	1-[5-(трифторметил)піридин-3-іл]метанамін	4	559	0.55	Використовували (9R,13S)-стереоізомер карбонової кислоти
44	 (9R,13S)-9-(2-хлорфеніл)-3-метил-N-[(піридазин-4-іл)метил]-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{1,15}]гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраєн-13-карбоксамід	1-(піридазин-4-іл)метанамін	4	492	0.36	Використовували (9R,13S)-стереоізомер карбонової кислоти

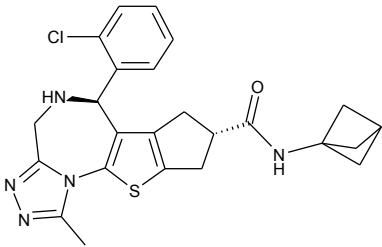
Продовження таблиці

Прикл.	Структура/Назва	Використовуваний амін	Метод РХ	МС (ESI+): m/z [M+H] ⁺	tR [хв]	Примітка
45	 (9R,13S)-9-(2-хлорфеніл)-3-метил-N-{[2-(трифторметил)піридин-4-іл]метил}-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло-[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраєн-13-карбоксамід	1-[2-(трифторметил)піридин-4-іл]метанамін	4	559	0.56	Використовували (9R,13S)-стереоізомер карбонової кислоти
46	 (9R,13S)-9-(2-хлорфеніл)-3-метил-N-{[2-(трифторметил)піримідин-5-іл]метил}-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло-[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраєн-13-карбоксамід	1-[2-(трифторметил)піримідин-5-іл]-метанамін	4	560	0.55	Використовували (9R,13S)-стереоізомер карбонової кислоти
47	 (9R,13S)-9-(2-хлорфеніл)-3-метил-N-([2-метил-1,3-тіазол-5-іл]метил)-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраєн-13-карбоксамід	1-(2-метил-1,3-тіазол-5-іл)метанамін	4	511	0.40	Використовували (9R,13S)-стереоізомер карбонової кислоти

Продовження таблиці

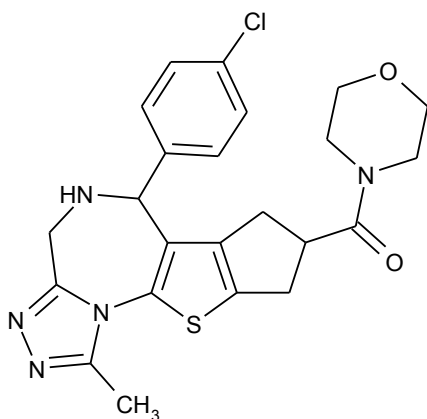
Прикл.	Структура/Назва	Використовуваний амін	Метод РХ	МС (ESI+): m/z [M+H] ⁺	tR [хв]	Примітка
48	 (9R,13S)-9-(2-хлорфеніл)-3-метил-N-[(4-метил-1,3-тіазол-5-іл)метил]-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{1,15}]-гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраєн-13-карбоксамід	1-(4-метил-1,3-тіазол-5-іл)метанамін	4	511	0.41	Використовували (9R,13S)-стереоізомер карбонової кислоти
49	 (9R,13S)-9-(2-хлорфеніл)-N-[(5-хлорпіридин-2-іл)метил]-3-метил-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]-гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраєн-13-карбоксамід	1-(5-хлорпіридин-2-іл)-метанамін	4	525	0.52	Використовували (9R,13S)-стереоізомер карбонової кислоти
50	 (9R,13S)-9-(2-хлорфеніл)-N-{3-етил-біцикло[1.1.1]пентан-1-іл}-3-метил-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]-гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраєн-13-карбоксамід	3-етилбіцикло[1.1.1]пентан-1-амін	4	494	0.67	Використовували (9R,13S)-стереоізомер карбонової кислоти і TBUTU замість NATU

Продовження таблиці

Прикл.	Структура/Назва	Використовуваний амін	Метод РХ	МС (ESI+): m/z [M+H] ⁺	tR [хв]	Примітка
51	 (9R,13S)-N-(4-хлорфеніл)-3-метил-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраєн-13-карбоксамід	біцикло[1.1.1]-пентан-1-амін	4	466	0.56	Використовували (9R,13S)-стереоізомер карбонової кислоти і TBTU замість HATU

Приклад 52

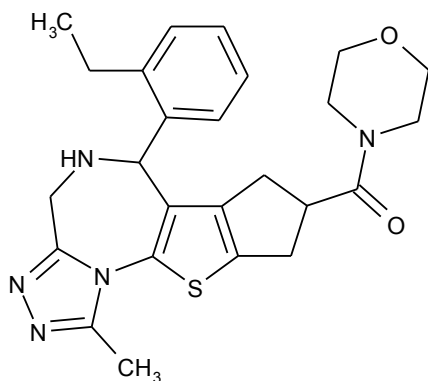
- 5 9-(4-Хлорфеніл)-3-метил-13-(морфолін-4-карбоніл)-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраєн



- 10 Зазначену в заголовку сполуку одержують з 9-(4-хлорфеніл)-3-метил-13-(морфолін-4-карбоніл)-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаєну, дотримуючись методики, що аналогічна описаній для Прикладу 1. РХ (Метод 2): t_R = 0.72 хв; Мас-спектр (ESI+): m/z = 470 [M+H]⁺.

Приклад 53

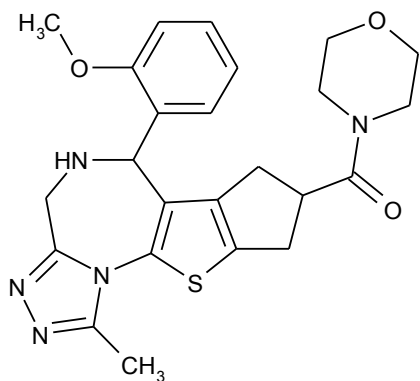
- 15 9-(2-Етилфеніл)-3-метил-13-(морфолін-4-карбоніл)-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраєн



Зазначену в заголовку сполуку одержують з 9-(2-етилфеніл)-3-метил-13-(морфолін-4-карбоніл)-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаєну, дотримуючись методики, що аналогічна описаній для Прикладу 1. РХ (Метод 2): $t_R = 0.72/0.74$ хв (діастереомери); Мас-спектр (ESI⁺): $m/z = 464$ [M+H]⁺.

Приклад 54

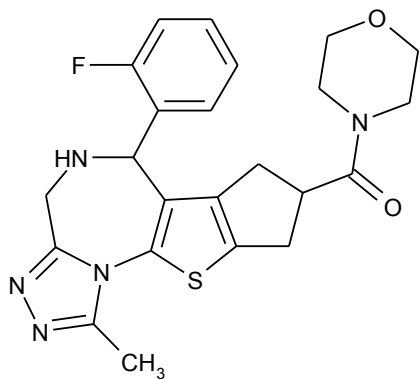
9-(2-Метоксифеніл)-3-метил-13-(морфолін-4-карбоніл)-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраєн



Зазначену в заголовку сполуку одержують з 9-(2-метоксифеніл)-3-метил-13-(морфолін-4-карбоніл)-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаєну, дотримуючись методики, що аналогічна описаній для Прикладу 1. РХ (Метод 2): $t_R = 0.68$ хв; Мас-спектр (ESI⁺): $m/z = 466$ [M+H]⁺.

Приклад 55

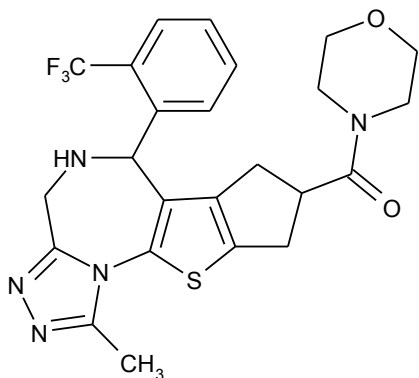
9-(2-Фторфеніл)-3-метил-13-(морфолін-4-карбоніл)-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраєн



Зазначену в заголовку сполуку одержують з 9-(2-фторфеніл)-3-метил-13-(морфолін-4-карбоніл)-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаєну, дотримуючись методики, що аналогічна описаній для Прикладу 1. РХ (Метод 2): $t_R = 0.78/0.79$ хв (діастереомери); Мас-спектр (ESI⁺): $m/z = 454$ [M+H]⁺.

Приклад 56

3-Метил-13-(морфолін-4-карбоніл)-9-[2-(трифторметил)феніл]-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]-гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраєн



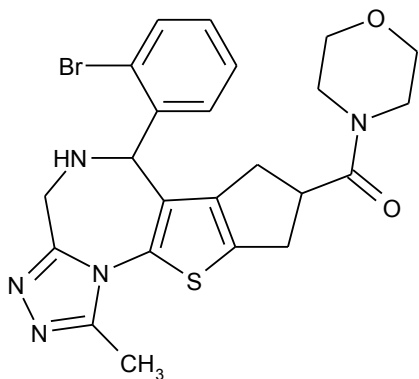
5

Зазначену в заголовку сполуку одержують з 3-метил-13-(морфолін-4-карбоніл)-9-[2-(трифторметил)феніл]-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]-гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаєну, дотримуючись методики, що аналогічна описаній для Прикладу 1.

10 PX (Метод 2): $t_R = 0.76$ хв; Мас-спектр (ESI⁺): $m/z = 504$ [M+H]⁺.

Приклад 57

9-(2-Бромфеніл)-3-метил-13-(морфолін-4-карбоніл)-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]-гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраєн



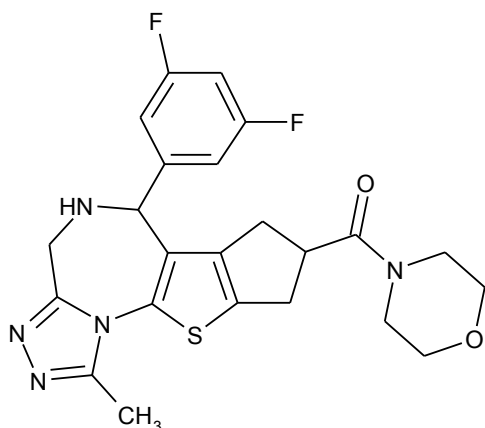
15

Зазначену в заголовку сполуку одержують з 9-(2-бромфеніл)-3-метил-13-(морфолін-4-карбоніл)-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]-гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаєну, дотримуючись методики, що аналогічна описаній для Прикладу 1.

20 PX (Метод 2): $t_R = 0.71/0.72$ хв (діастереомери); Мас-спектр (ESI⁺): $m/z = 514/516$ (Br) [M+H]⁺.

Приклад 58

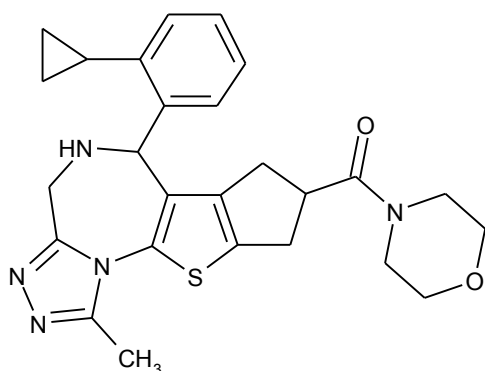
9-(3,5-Дифторфеніл)-3-метил-13-(морфолін-4-карбоніл)-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]-гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраєн



Зазначену в заголовку сполуку одержують з 9-(3,5-дифторфеніл)-3-метил-13-(морфолін-4-карбоніл)-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаєну, дотримуючись методики, що аналогічна описаній для Прикладу 1. РХ (Метод 2): $t_R = 0.72$ хв; Мас-спектр (ESI⁺): $m/z = 472$ [M+H]⁺.

Приклад 59

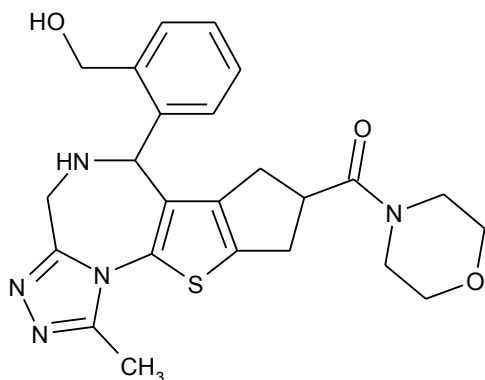
9-(2-Циклопропілфеніл)-3-метил-13-(морфолін-4-карбоніл)-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраєн



Зазначену в заголовку сполуку одержують з 9-(2-циклопропілфеніл)-3-метил-13-(морфолін-4-карбоніл)-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаєну, дотримуючись методики, що аналогічна описаній для Прикладу 1. РХ (Метод 2): $t_R = 0.73/0.75$ хв (діастереомери); Мас-спектр (ESI⁺): $m/z = 476$ [M+H]⁺.

Приклад 60

{2-[3-Метил-13-(морфолін-4-карбоніл)-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраєн-9-іл]феніл}метанол

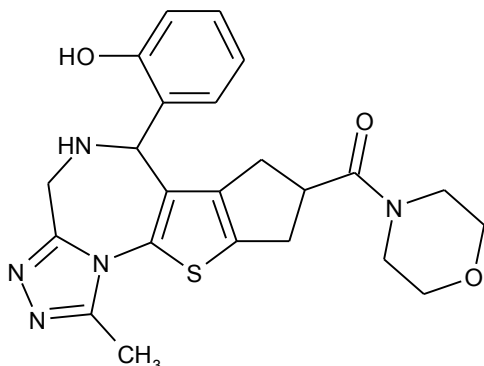


Зазначену в заголовку сполуку одержують з {2-[3-метил-13-(морфолін-4-карбоніл)-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаєн-9-

іл]феніл}метанолу, дотримуючись методики, що аналогічна описаній для Прикладу 1. PX (Метод 2): $t_R = 0.64/0.65$ хв (діастереомери); Мас-спектр (ESI+): $m/z = 466$ $[M+H]^+$.

Приклад 61

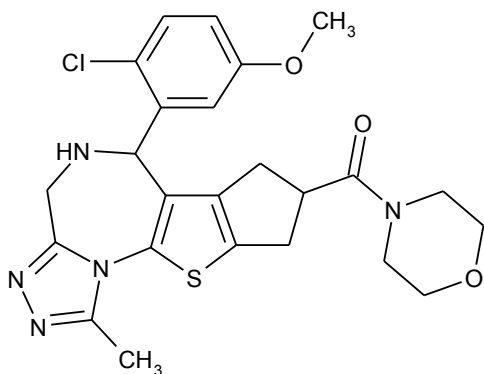
- 2-[3-Метил-13-(морфолін-4-карбоніл)-16-тіа-2,4,5,8-
5 тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраєн-9-іл]фенол



- Зазначену в заголовку сполуку одержують з 2-[3-метил-13-(морфолін-4-карбоніл)-16-тіа-
10 2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаєн-9-іл]фенолу,
дотримуючись методики, що аналогічна описаній для Прикладу 1. PX (Метод 1): $t_R = 0.74/0.75$ хв
(діастереомери); Мас-спектр (ESI+): $m/z = 452$ $[M+H]^+$.

Приклад 62

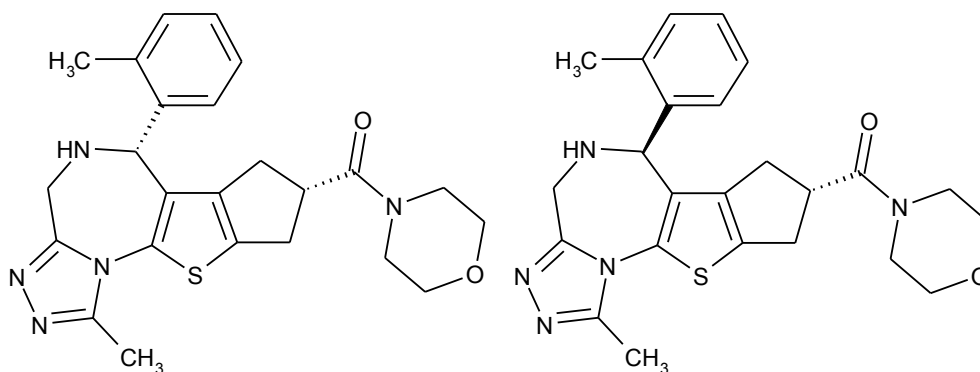
- 9-(2-Хлор-5-метоксифеніл)-3-метил-13-(морфолін-4-карбоніл)-16-тіа-2,4,5,8-
15 тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраєн



- Зазначену в заголовку сполуку одержують з 9-(2-хлор-5-метоксифеніл)-3-метил-13-
20 (морфолін-4-карбоніл)-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-
1(10),3,5,8,11(15)-пентаєну, дотримуючись методики, що аналогічна описаній для Прикладу 1.
PX (Метод 2): $t_R = 0.73$ хв; Мас-спектр (ESI+): $m/z = 500$ $[M+H]^+$.

Приклад 63 і Приклад 64

- (9R,13S)-3-Метил-9-(2-метилфеніл)-13-(морфолін-4-карбоніл)-16-тіа-2,4,5,8-
25 тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраєн (Приклад 63) і
(9S,13S)-3-метил-9-(2-метилфеніл)-13-(морфолін-4-карбоніл)-16-тіа-2,4,5,8-
тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраєн (Приклад 64)



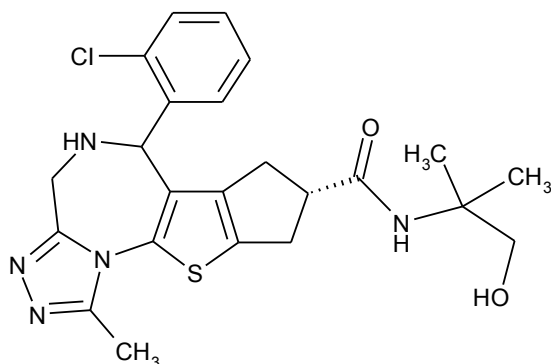
Зазначені в заголовку сполуки одержують з (13S)-3-метил-9-(2-метилфеніл)-13-(морфолін-4-карбоніл)-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаєну, дотримуючись методики, що аналогічна описаній для Прикладу 1. Діастереомери розділяють за допомогою обернено-фазової хроматографії (ВЕРХ; АСН/вода/ТФО) з одержанням зазначених у заголовку сполук.

Приклад 63: РХ (Метод 2): $t_R = 0.71$ хв; Мас-спектр (ESI⁺): $m/z = 450$ [M+H]⁺;

Приклад 64: РХ (Метод 2): $t_R = 0.69$ хв; Мас-спектр (ESI⁺): $m/z = 450$ [M+H]⁺.

Приклад 65

(13S)-9-(2-Хлорфеніл)-N-(1-гідрокси-2-метилпропан-2-іл)-3-метил-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло-[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраєн-13-карбоксамід

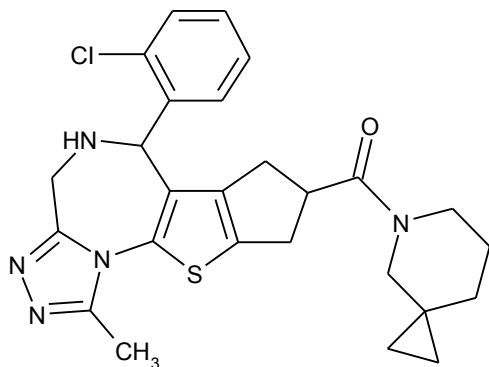


Зазначену в заголовку сполуку одержують з (13S)-9-(2-хлорфеніл)-N-(1-гідрокси-2-метилпропан-2-іл)-3-метил-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаєн-13-карбоксаміду, дотримуючись методики, що аналогічна описаній для Прикладу 1.

РХ (Метод 2): $t_R = 0.72$ хв; Мас-спектр (ESI⁺): $m/z = 472$ [M+H]⁺.

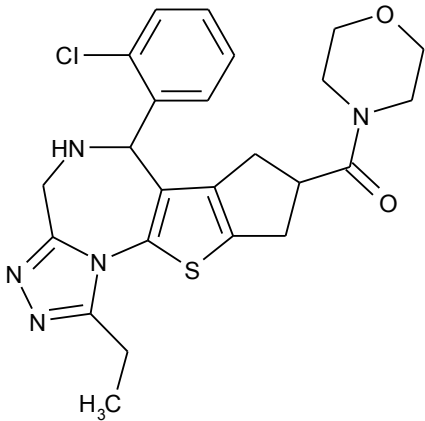
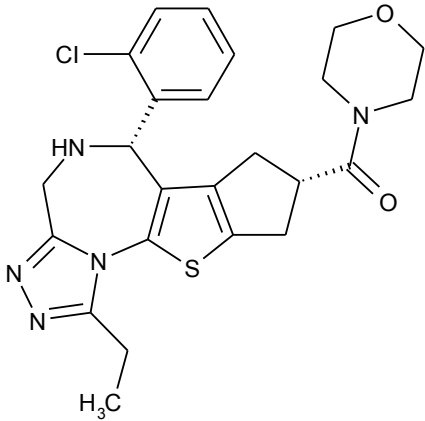
Приклад 66

13-{5-Азаспіро[2.5]октан-5-карбоніл}-9-(2-хлорфеніл)-3-метил-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло-[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраєн

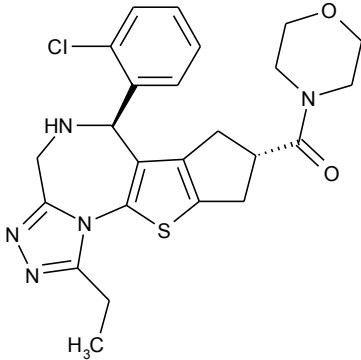
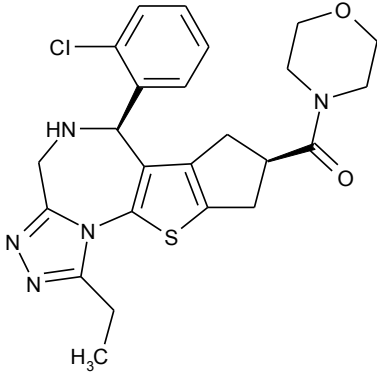
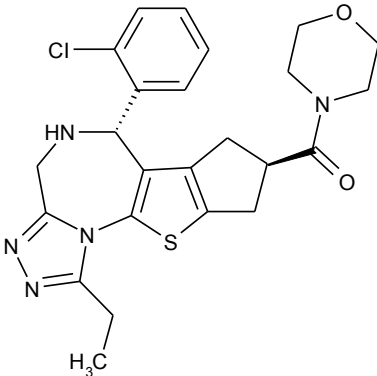


Зазначену в заголовку сполуку одержують з 13-{5-азаспіро[2.5]октан-5-карбоніл}-9-(2-хлорфеніл)-3-метил-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,11(15)-пентаєну, дотримуючись методики, що аналогічна описаній для Прикладу 1. РХ (Метод 1): $t_R = 0.99$ хв; Мас-спектр (ESI⁺): $m/z = 494$ [M+H]⁺.

Приклади, зібрані у наступну таблицю, одержують з 9-(2-хлорфеніл)-3-етил-13-(морфолін-4-карбоніл)-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,11(15)-пентаєну, дотримуючись методики, що аналогічна описаній для Прикладу 1. Індивідуальні стереоізомери одержують за допомогою хіральної НФХ: перше розділення з одержанням Прикладу 68 і Прикладу 69 [колонка: Chiralpak® IA (20 мм × 250 мм, 5 мкм); температура колонки: 40 °С; швидкість потоку: 60 мл/хв; РПТ: 150 бар; введений об'єм: 250 мкл (2.5 мг); ізократичні умови: 70:30 CO₂:EtOH (20 мкМ NH₃)], з наступним другим розділенням змішаної фракції з одержанням Посилального прикладу 70 і Посилального прикладу 71 [колонка: Chiral Art® Amylose-SA (10 мм × 250 мм, 5 мкм); температура колонки: 40 °С; швидкість потоку: 10 мл/хв; РПТ: 150 бар; введений об'єм: 200 мкл (4 мг); ізократичні умови: 80:20 CO₂:MeOH (20 мкМ NH₃)].

Прикл.	Структура/Назва	Метод РХ	t_R [хв]	МС (ESI ⁺): m/z [M+H] ⁺
67	 9-(2-Хлорфеніл)-3-етил-13-(морфолін-4-карбоніл)-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраєн	1	0.75/0.77	484
68	 (9S,13S)-9-(2-хлорфеніл)-3-етил-13-(морфолін-4-карбоніл)-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраєн	8	2.89	484

Продовження таблиці

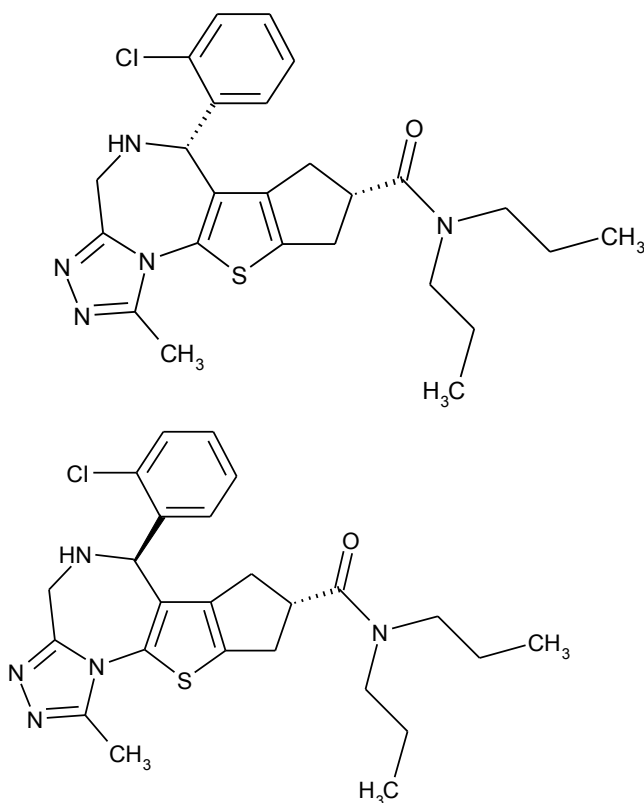
Прикл.	Структура/Назва	Метод РХ	tR [хв]	МС (ESI+): m/z [M+H] ⁺
69	 (9R,13S)-9-(2-хлорфеніл)-3-етил-13-(морфолін-4-карбоніл)-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраєн	8	4.13	484
70*	 (9R,13R)-9-(2-хлорфеніл)-3-етил-13-(морфолін-4-карбоніл)-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраєн	7	3.76	484
71*	 (9S,13R)-9-(2-хлорфеніл)-3-етил-13-(морфолін-4-карбоніл)-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраєн	7	4.72	484

** посилальні приклади, що виходять за межі обсягу даного винаходу

Приклад 72 і Приклад 73

(9S,13S)-9-(2-Хлорфеніл)-3-метил-N,N-дипропіл-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраєн-13-карбоксамід (Приклад 72) і

5 (9R,13S)-9-(2-хлорфеніл)-3-метил-N,N-дипропіл-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраєн-13-карбоксамід (Приклад 73)

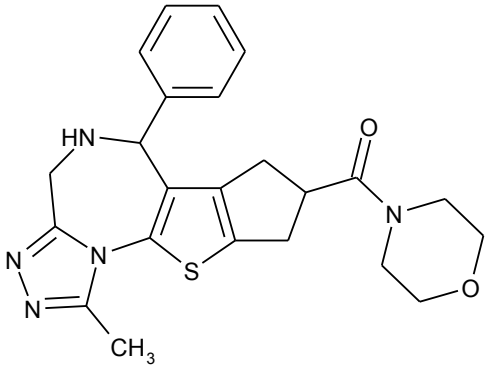
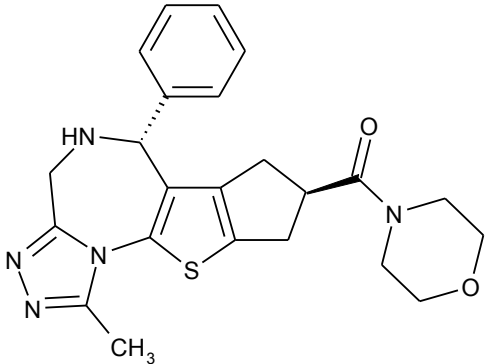
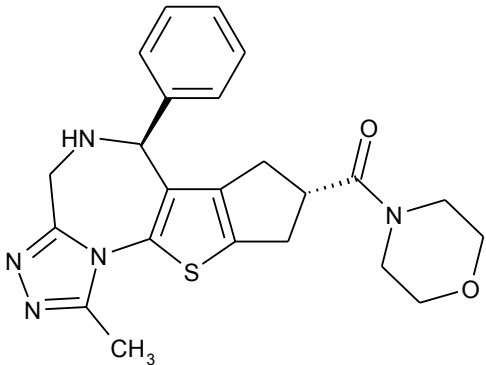


Зазначені в заголовку сполуки одержують з (13S)-9-(2-хлорфеніл)-3-метил-N,N-дипропіл-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраєн-13-карбоксаміду, дотримуючись методики, що аналогічна описаній для Прикладу 1. Діастереомери розділяють за допомогою хіральної НФХ [колонка: Chiral Art® Amylose-SA (10 мм × 250 мм, 5 мкм); температура колонки: 40 °С; швидкість потоку: 10 мл/хв; РПТ: 150 бар; введений об'єм: 100 мкл (2 мг); ізократичні умови: 75:25 CO₂:MeOH (20 мкМ NH₃)].

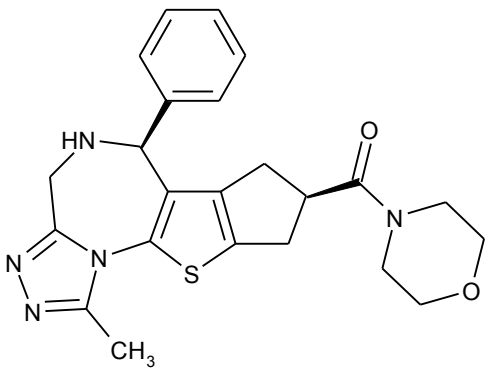
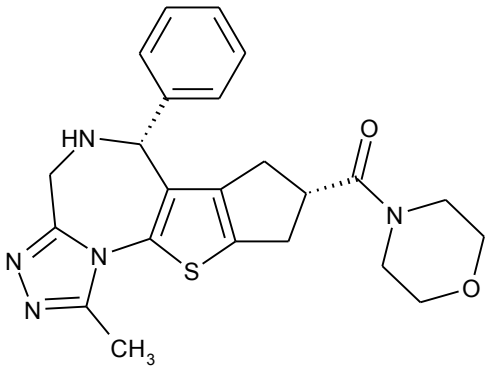
Приклад 72: PX (Метод 7): t_R = 2.10 хв; Мас-спектр (ESI⁺): m/z = 484 [M+H]⁺;

Приклад 73: PX (Метод 7): t_R = 3.02 хв; Мас-спектр (ESI⁺): m/z = 484 [M+H]⁺.

Приклади, зібрані у наступну таблицю, одержують з 3-метил-13-(морфолін-4-карбоніл)-9-феніл-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,8,11(15)-пентаєну, дотримуючись методики, що аналогічна описаній для Прикладу 1. Транс- і цис-діастереомери розділяють за допомогою обернено-фазової хроматографії (ВЕРХ; ACN/вода/ТФО). Розділені рацемічні діастереомери додатково розділяють на індивідуальні енантіомери за допомогою хіральної НФХ з одержанням Посилального прикладу 75 і Прикладу 76 [колонка: Chiralpak IA (20 мм × 250 мм, 5 мкм); температура колонки: 40 °С; швидкість потоку: 10 мл/хв; РПТ: 150 бар; введений об'єм: 200 мкл (3 мг); ізократичні умови: 70:30 н.к.CO₂:MeOH (20 мкМ NH₃)] і Посилального прикладу 77 і Прикладу 78 [колонка: CHIRAL ART® Cellulose-SB (10 × 250 мм, 5 мкм); температура колонки: 40 °С; швидкість потоку: 10 мл/хв; РПТ: 150 бар; введений об'єм: 200 мкл (2 мг); ізократичні умови: 70:30 CO₂:iPrOH (20 мкМ NH₃)].

Прикл.	Структура/Назва	Метод PX	t _R [хв]	МС (ESI+): m/z [M+H] ⁺
74	 3-метил-13-(морфолін-4-карбоніл)-9-феніл-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]-гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраєн	2	0.67/0.68	436
75*	 (9R,13R)-3-метил-13-(морфолін-4-карбоніл)-9-феніл-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]-гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраєн	8	4.13	436
76	 (9S,13S)-3-метил-13-(морфолін-4-карбоніл)-9-феніл-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]-гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраєн	8	4.90	436

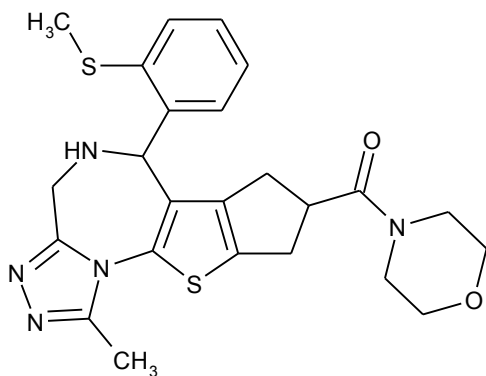
Продовження таблиці

Прикл.	Структура/Назва	Метод PX	tR [хв]	МС (ESI+): m/z [M+H] ⁺
77*	 (9S,13R)-3-метил-13-(морфолін-4-карбоніл)-9-феніл-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраєн	6	4.26	436
78	 (9R,13S)-3-метил-13-(морфолін-4-карбоніл)-9-феніл-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраєн	6	5.82	436

* посилальні приклади, що виходять за межі обсягу даного винаходу

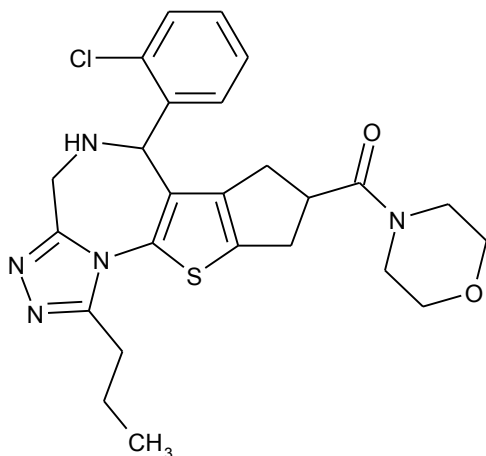
Приклад 79

5 3-Метил-9-[2-(метилсульфаніл)феніл]-13-(морфолін-4-карбоніл)-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраєн



10 Зазначену в заголовку сполуку одержують з (3-метил-9-[2-(метилсульфаніл)феніл]-13-(морфолін-4-карбоніл)-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,11(15)-пентаєну, дотримуючись методики, що аналогічна описаній для Прикладу 1.
PX (Метод 2): tR = 0.70/0.71 хв (діастереомери); Мас-спектр (ESI+): m/z = 482 [M+H]⁺.

Приклад 80
 9-(2-Хлорфеніл)-13-(морфолін-4-карбоніл)-3-пропіл-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраєн



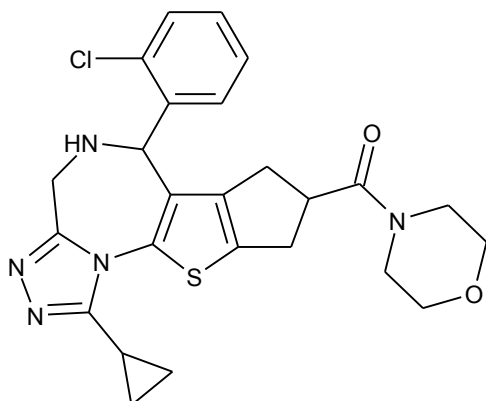
5

Зазначену в заголовку сполуку одержують з 9-(2-хлорфеніл)-13-(морфолін-4-карбоніл)-3-пропіл-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,11(15)-пентаєну, дотримуючись методики, що аналогічна описаній для Прикладу 1. РХ (Метод 2): $t_R = 0.77/0.78$ хв (діастереомери); Мас-спектр (ESI⁺): $m/z = 498$ [M+H]⁺.

10

Приклад 81

9-(2-Хлорфеніл)-3-циклопропіл-13-(морфолін-4-карбоніл)-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,11(15)-тетраєн



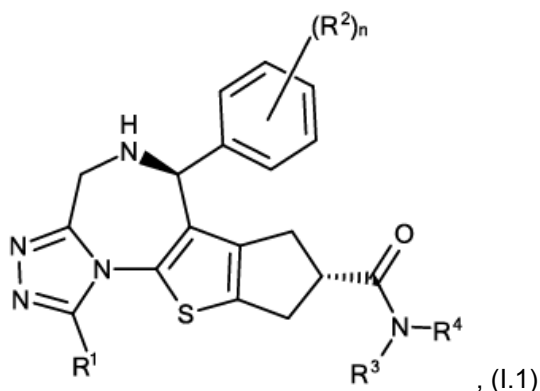
15

Зазначену в заголовку сполуку одержують з 9-(2-хлорфеніл)-3-циклопропіл-13-(морфолін-4-карбоніл)-16-тіа-2,4,5,8-тетраазатетрацикло[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]гексадека-1(10),3,5,11(15)-пентаєну, дотримуючись методики, що аналогічна описаній для Прикладу 1. РХ (Метод 2): $t_R = 0.75$ хв; Мас-спектр (ESI⁺): $m/z = 496$ [M+H]⁺.

20

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука формули (I.1):



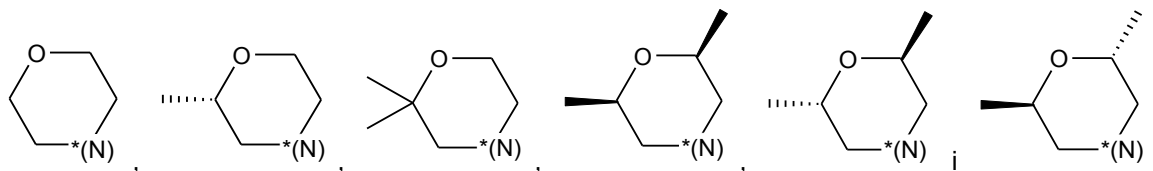
де

R^1 вибирають із групи, що складається з C_{1-3} -алкілу і циклопропілу;

R^2 вибирають із групи, що складається з F, Cl, Br, C_{1-2} -алкілу, необов'язково заміщеного 1-3 атомами F або необов'язково заміщеного 1 OH, а також складається із циклопропілу, OH, -O-CH₃ і -S-CH₃;

n вибирають із групи, що складається з 0, 1, 2 і 3;

R^3 і R^4 , разом з амідним атомом N, до якого вони приєднані, утворюють гетероциклі, вибраний із групи, що складається з:



або її фармацевтично прийнятна сіль.

2. Сполука за п. 1, де

R^1 вибирають із групи, що складається з CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃ і циклопропілу;

або її фармацевтично прийнятна сіль.

3. Сполука за п. 1 або 2, де

R^1 означає CH₃;

або її фармацевтично прийнятна сіль.

4. Сполука за будь-яким з пп. 1-3, де

R^2 вибирають із групи, що складається з:

F, Cl, Br, CH₃, CH₂CH₃, циклопропілу, CF₃, CH₂OH, OH, OCH₃ і S-CH₃; і

n вибирають із групи, що складається з 0, 1 і 2;

або її фармацевтично прийнятна сіль.

5. Сполука за п. 1, де

R^1 означає CH₃;

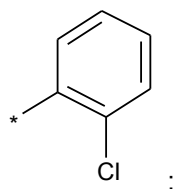
R^2 означає Cl;

n означає 1;

або її фармацевтично прийнятна сіль.

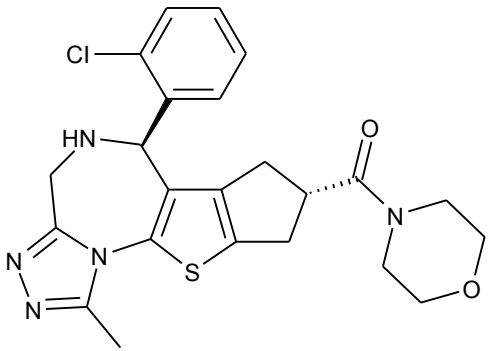
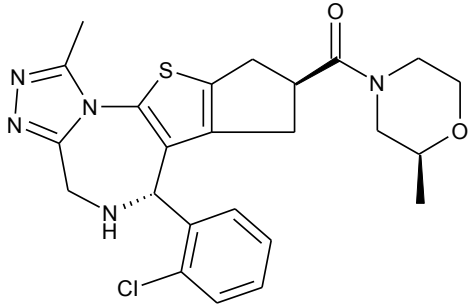
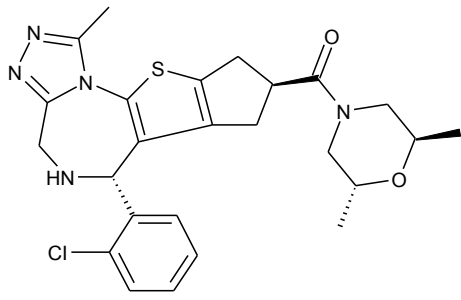
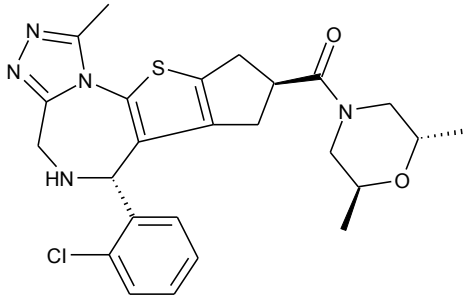
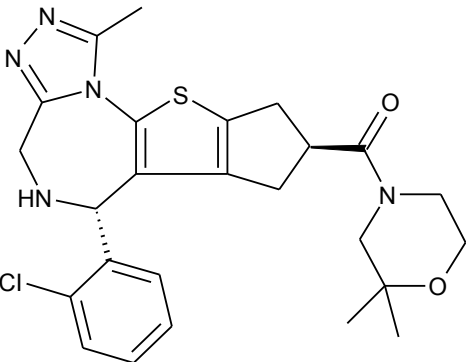
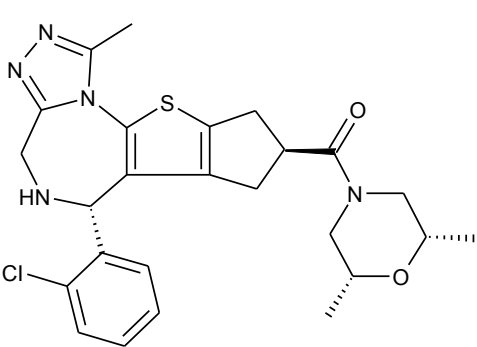
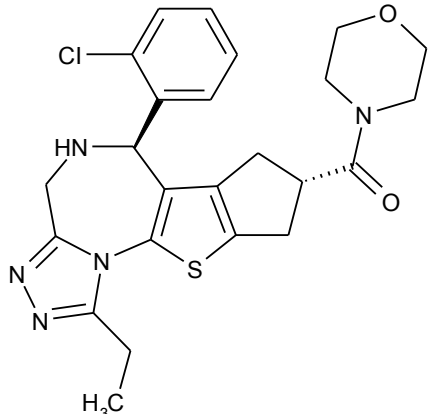
6. Сполука за будь-яким з пп. 1-3, де

R^2 , n і схему заміщення фенілу вибирають таким чином, щоб одержане в результаті заміщене фенільне кільце, показане у формулі (I.1), являло собою



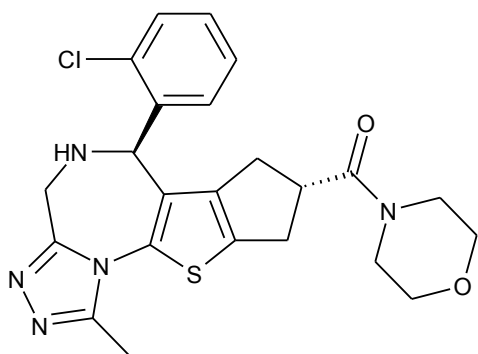
або її фармацевтично прийнятна сіль.

7. Сполука за п. 1, де зазначену сполуку вибирають із:

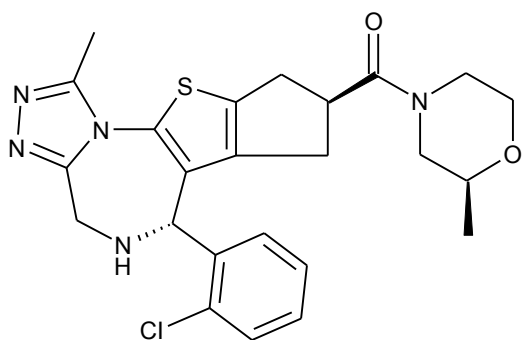
2		4	
5		6	
26		27	
69			

або її фармацевтично прийнятна сіль.

8. Сполука за п. 7, де зазначена сполука являє собою

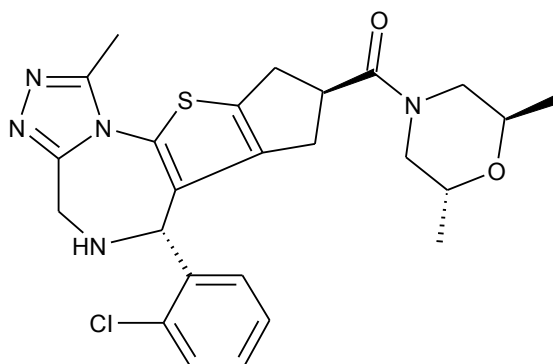


9. Сполука за п. 7, де зазначена сполука являє собою



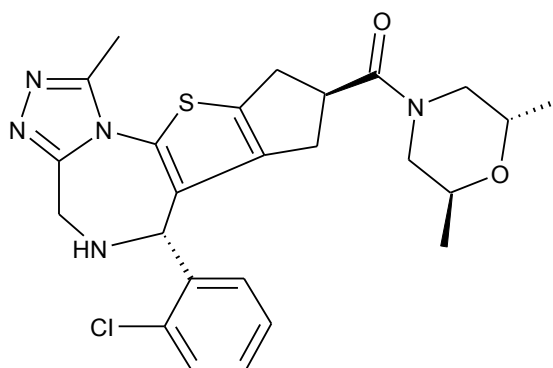
5

10. Сполука за п. 7, де зазначена сполука являє собою



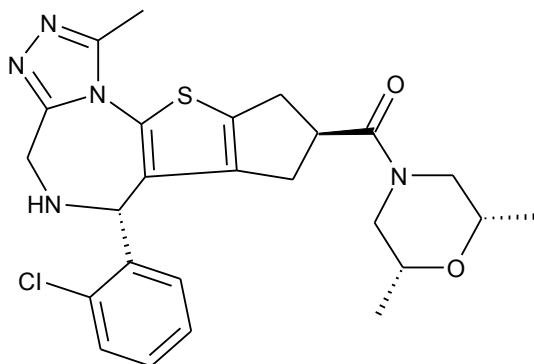
10

11. Сполука за п. 7, де зазначена сполука являє собою



15

12. Сполука за п. 7, де зазначена сполука являє собою



13. Фармацевтично прийнятна сіль сполуки за будь-яким з пп. 1-12.

5 14. Фармацевтична композиція, яка містить одну або декілька сполук за будь-яким з пп. 1-12 або їх фармацевтично прийнятних солей, разом з одним або декількома інертними носіями і/або розріджувачами.

15. Фармацевтична композиція, яка містить одну або декілька сполук за будь-яким з пп. 1-12 або їх фармацевтично прийнятних солей, і один або декілька додаткових терапевтичних засобів, разом з одним або декількома інертними носіями і/або розріджувачами.

10 16. Фармацевтична композиція за п. 15, де один або декілька додаткових терапевтичних засобів вибирають із групи, що складається з протидіабетичних засобів, засобів для лікування надлишкової маси тіла і/або ожиріння, засобів для лікування високого артеріального тиску, серцевої недостатності і/або атеросклерозу, засобів для лікування хвороб очей і засобів для лікування алергій і станів та захворювань, пов'язаних із запаленням.

15 17. Сполука за будь-яким з пп. 1-12 або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування як лікарського засобу.

18. Сполука за будь-яким з пп. 1-12 або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування у способі профілактики хвороб очей, алергій і/або станів і захворювань, пов'язаних із запаленням.

20 19. Сполука для застосування за п. 18, де хвороби очей, які підлягають профілактиці, вибирають із групи, що складається з діабетичного набряку жовтої плями, сухої та вологої вікової дегенерації жовтої плями, географічної атрофії і неексудативної хоріоїдальної неоваскуляризації.

25 20. Сполука для застосування за п. 18, де алергії і/або стани і захворювання, пов'язані із запаленням, які підлягають профілактиці, вибирають із групи, що складається з уртикарії і NASH.

21. Сполука за будь-яким з пп. 1-12 або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування у способі лікування хвороб очей, алергій і/або станів і захворювань, пов'язаних із запаленням.

30 22. Сполука для застосування за п. 21, де хвороби очей, які підлягають лікуванню, вибирають із групи, що складається з діабетичного набряку жовтої плями, сухої та вологої вікової дегенерації жовтої плями, географічної атрофії і неексудативної хоріоїдальної неоваскуляризації.

23. Сполука для застосування за п. 21, де алергії і/або стани і захворювання, пов'язані із запаленням, які підлягають лікуванню, вибирають із групи, що складається з уртикарії і NASH.