



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(51) МПК

C07C 39/15 (2006.01)
C07C 47/575 (2006.01)
C07C 65/03 (2006.01)
C07C 211/29 (2006.01)
C07C 217/48 (2006.01)
C07D 207/267 (2006.01)
C07D 207/36 (2006.01)
C07D 207/408 (2006.01)
C07D 207/448 (2006.01)
C07D 209/48 (2006.01)

C07D 233/78 (2006.01)
C07D 261/14 (2006.01)
C07D 263/42 (2006.01)
C07D 263/44 (2006.01)
A61K 31/165 (2006.01)
A61K 31/192 (2006.01)
A61K 31/381 (2006.01)
A61K 31/42 (2006.01)
A61P 1/12 (2006.01)
(см. продолжение)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

C07C 39/15 (2019.08); C07C 47/575 (2019.08); C07C 65/03 (2019.08); C07C 211/29 (2019.08); C07C 217/48 (2019.08); C07D 207/267 (2019.08); C07D 207/408 (2019.08); C07D 207/448 (2019.08); C07D 209/48 (2019.08); C07D 233/78 (2019.08); C07D 261/14 (2019.08); C07D 263/42 (2019.08); C07D 263/44 (2019.08); C07D 207/36 (2019.08); A61K 31/165 (2019.08); A61K 31/192 (2019.08); A61K 31/381 (2019.08); A61K 31/42 (2019.08); A61P 1/12 (2019.08); A61P 9/10 (2019.08); A61P 13/12 (2019.08)

(21)(22) Заявка: 2017135950, 18.03.2016

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
18.03.2016

Дата регистрации:
24.01.2020

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
18.03.2015 AU 2015900979

(43) Дата публикации заявки: 18.04.2019 Бюл. № 11

(45) Опубликовано: 24.01.2020 Бюл. № 3

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 18.10.2017

(86) Заявка РСТ:
AU 2016/000095 (18.03.2016)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2016/145479 (22.09.2016)

Адрес для переписки:
191036, Санкт-Петербург, а/я 24,
"НЕВИНПАТ"

(72) Автор(ы):

ДАГГЭН Карен Аннетт (AU)

(73) Патентообладатель(и):

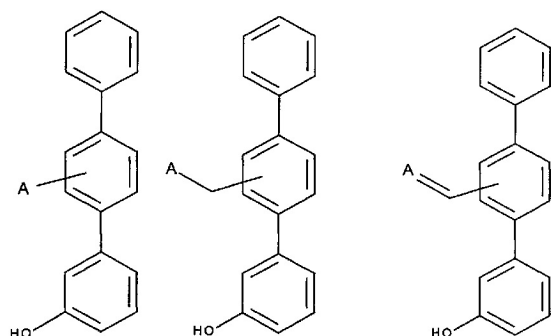
ВЕКТУС БАЙОСИСТЕМС ЛИМИТЕД
(AU)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: RU 2635564 C2, дата приоритета
17.09.2013. US 20110082109 A1, 07.04.2011. EA
16352 B1, 30.04.2012. Peters, M. et al. A Modular
Synthesis of Teraryl-Based α -Helix Mimetics,
Part 1: Synthesis of Core Fragments with Two
Electronically Differentiated Leaving Groups.
Chemistry A-European Journal, 2013, 19(7), 2442-
2449.

(54) Композиции для лечения фиброза и связанных с фиброзом состояний

(57) Реферат:

Настоящее изобретение относится к новому
соединению формулы:



или

или к его фармакологически приемлемой соли, применяемым для профилактического или терапевтического лечения фиброза. В указанных структурных формулах А выбирают из: частично насыщенного или ненасыщенного 5- или 6-членного гетероцикла, выбранного из пиррола, пиразола, имидазола, триазола, имидазолидина, пирролидина, пирролидинида, дигидропиррола, изоксазолил-дигидрооксазола, изоксазолидина, оксазолидина и оксазола, где указанный частично насыщенный или ненасыщенный 5- или 6-членный гетероцикл

необязательно замещен одним или несколькими заместителями, представляющими собой оксо, C₁₋₆алкил, amino, гидроксил или галоген; C₁₋₆алкоксиламина; C₁₋₆алкиламина, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, представляющими собой C₁₋₆алкил, C₁₋₆галогеналкил, гидроксил или галоген; C₀₋₆алкил-карбоновой кислоты; C₁₋₆алкилгидроксила; насыщенного или ненасыщенного C₀₋₆алкил-бициклического-гетероцикла, выбранного из индола, изоиндола, индолина и изоиндолина, где указанный насыщенный или ненасыщенный C₀₋₆алкил-бициклический-гетероцикл необязательно замещен одним или несколькими оксо; и насыщенного или ненасыщенного C₁₋₆алкоксил-бициклического-гетероцикла, выбранного из индола, изоиндола, индолина и изоиндолина, где указанный C₁₋₆алкоксил-бициклический-гетероцикл необязательно замещен одним или несколькими оксо. 11 н. и 16 з.п. ф-лы, 22 ил., 15 пр.

(51) МПК (продолжение)

A61P 9/10 (2006.01)

A61P 13/12 (2006.01)



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

C07C 39/15 (2006.01)
C07C 47/575 (2006.01)
C07C 65/03 (2006.01)
C07C 211/29 (2006.01)
C07C 217/48 (2006.01)
C07D 207/267 (2006.01)
C07D 207/36 (2006.01)
C07D 207/408 (2006.01)
C07D 207/448 (2006.01)
C07D 209/48 (2006.01)

C07D 233/78 (2006.01)
C07D 261/14 (2006.01)
C07D 263/42 (2006.01)
C07D 263/44 (2006.01)
A61K 31/165 (2006.01)
A61K 31/192 (2006.01)
A61K 31/381 (2006.01)
A61K 31/42 (2006.01)
A61P 1/12 (2006.01)
 (to be continued)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC

C07C 39/15 (2019.08); *C07C 47/575* (2019.08); *C07C 65/03* (2019.08); *C07C 211/29* (2019.08); *C07C 217/48* (2019.08); *C07D 207/267* (2019.08); *C07D 207/408* (2019.08); *C07D 207/448* (2019.08); *C07D 209/48* (2019.08); *C07D 233/78* (2019.08); *C07D 261/14* (2019.08); *C07D 263/42* (2019.08); *C07D 263/44* (2019.08); *C07D 207/36* (2019.08); *A61K 31/165* (2019.08); *A61K 31/192* (2019.08); *A61K 31/381* (2019.08); *A61K 31/42* (2019.08); *A61P 1/12* (2019.08); *A61P 9/10* (2019.08); *A61P 13/12* (2019.08)

(21)(22) Application: **2017135950, 18.03.2016**

(24) Effective date for property rights:
18.03.2016

Registration date:
24.01.2020

Priority:

(30) Convention priority:
18.03.2015 AU 2015900979

(43) Application published: **18.04.2019 Bull. № 11**(45) Date of publication: **24.01.2020 Bull. № 3**(85) Commencement of national phase: **18.10.2017**

(86) PCT application:
AU 2016/000095 (18.03.2016)

(87) PCT publication:
WO 2016/145479 (22.09.2016)

Mail address:
191036, Sankt-Peterburg, a/ya 24, "NEVINPAT"

(72) Inventor(s):

DUGGAN Karen Annette (AU)

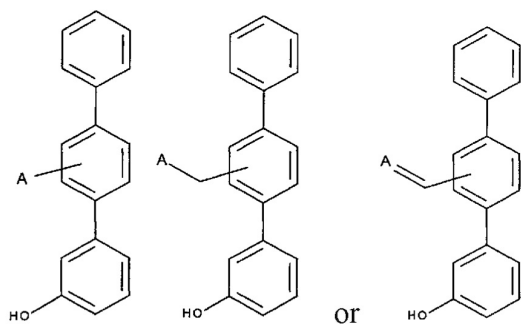
(73) Proprietor(s):

VECTUS BIOSYSTEMS LIMITED (AU)**(54) COMPOSITIONS FOR TREATING FIBROSIS AND FIBROSIS-RELATED CONDITIONS**

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: present invention relates to a novel
 compound of formula:



or to its pharmacologically acceptable salt. In said structural formulas A is selected from: partially saturated or unsaturated 5- or 6-member heterocyclyl selected from pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, triazolyl, imidazolidinyl, pyrrolidinyl, pyrrolidinylidene, dihydropyrrolyl, isoxazolyl-dihydrooxazolyl, isoxazolidinyl, oxazolidinyl and oxazolyl, where said partially saturated or unsaturated 5- or 6-member heterocyclyl is optionally substituted with one or more

oxo, C₁₋₆alkyl, amino, hydroxyl or halogen; C₁₋₆alkoxylamine; C₁₋₆alkylamine, optionally substituted with one or more substitutes, which are C₁₋₆alkyl, C₁₋₆haloalkyl, hydroxyl or halogen; C₀₋₆alkyl-carboxylic acid; C₁₋₆alkylhydroxyl; saturated or unsaturated C₀₋₆alkyl-bicyclic-heterocyclyl, selected from indolyl, isoindolyl, indolinyl and isoindolinyl, where said saturated or unsaturated C₀₋₆alkyl-bicyclic-heterocyclyl is optionally substituted with one or more oxo; and saturated or unsaturated C₁₋₆alkoxy-bicyclic-heterocyclyl, selected from indolyl, isoindolyl, indolinyl and isoindolinyl, where said C₁₋₆alkoxy-bicyclic-heterocyclyl is optionally substituted with one or more oxo.

EFFECT: compound is used for preventive or therapeutic treatment of fibrosis.

27 cl, 22 dwg, 15 ex

(51) Int. Cl.

A61P 9/10 (2006.01)

A61P 13/12 (2006.01)

R U 2 7 1 2 1 4 0 C 2

C 2 0 4 1 2 1 7 2 R U

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

[0001] Настоящее изобретение относится к новым соединениям и их применению при профилактическом и/или терапевтическом лечении фиброза и связанных с фиброзом состояний.

5 [0002] Настоящее изобретение было разработано в первую очередь для лечения фиброза и будет описано ниже в данном документе со ссылкой на настоящую заявку. Однако следует принимать во внимание, что настоящее изобретение не ограничено данной конкретной областью применения.

ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

10 [0003] Любое обсуждение уровня техники по всему настоящему описанию никоим образом не должно рассматриваться как допущение того, что такой уровень техники широко известен или образует часть общеизвестных знаний в данной области.

[0004] Репарация поврежденных тканей является основным биологическим процессом. Процесс репарации включает две различные стадии: регенеративную фазу, при которой пораженные клетки замещаются нормальными клетками того же типа; и фазу, известную как фиброз, при которой соединительная ткань замещает нормальную паренхиматозную ткань. В большинстве случаев обе стадии необходимы для замедления или устранения повреждения, вызванного повреждающим средством. Однако даже первоначально благоприятный процесс заживления может стать патогенным, если он продолжается

15 как фиброз, при которой соединительная ткань замещает нормальную паренхиматозную ткань. В большинстве случаев обе стадии необходимы для замедления или устранения повреждения, вызванного повреждающим средством. Однако даже первоначально благоприятный процесс заживления может стать патогенным, если он продолжается

20 бесконтрольно, вызывая существенное ремоделирование ткани и образование постоянной рубцовой ткани. Фиброзное рубцевание зачастую определяют как заживляющую раны реакцию, которая пошла не так.

[0005] Фиброзные изменения могут происходить во всех основных тканях и системах органов, в том числе в сердце, почке и печени, причем правительство США установило,

25 что 45% смертей в США можно объяснить фиброзными нарушениями (Wynn, Nat Rev Immunol, 2004, 4 (8): 583-594). Например:

- фиброзные изменения в сердце приводят в результате к утолщению сердечных клапанов и потере эластичности сердечной мышцы, что может вызвать сердечную недостаточность;
- 30 - фиброзные изменения в почке могут привести в результате к разрушению почечных канальцев и внутренних капилляров, вызывая прогрессирующую потерю почечной функции; и
- жировая болезнь печени (при которой большие вакуоли триглицерида накапливаются в клетках печени) приводит в результате к накоплению фиброзной
- 35 ткани в печени, вызывая цирроз, печеночную недостаточность и портальную гипертензию.

[0006] Существует необходимость в средствах, которые предотвращают или лечат фиброз и связанные с фиброзом состояния. В частности, существует необходимость в средствах, которые предотвращают, ослабляют или замедляют прогрессирование

40 фиброза, уменьшают развившийся фиброз, предотвращают, снижают степень или замедляют отмирание клеток почечных канальцев, предотвращают, снижают степень или замедляют накопление жира в печени и/или восстанавливают нормальную структуру ткани.

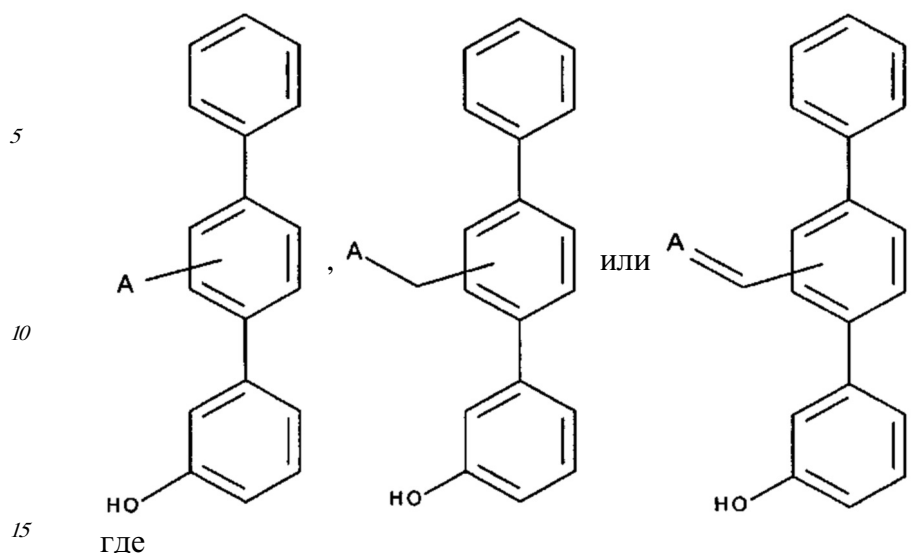
[0007] Целью настоящего изобретения является преодоление или устранение по

45 меньшей мере одного из недостатков уровня техники или предоставление полезной альтернативы.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0008] Согласно одному аспекту настоящее изобретение предусматривает соединение

формулы:



А выбран из обязательно замещенного насыщенного, частично насыщенного или ненасыщенного 5- или 6-членного гетероцикла; обязательно замещенного C₁₋₆алкоксиламина; обязательно замещенного C₁₋₆алкиламина; обязательно замещенной C₀₋₆алкил-карбоновой кислоты; обязательно замещенного C₁₋₆алкилгидроксила; обязательно замещенного насыщенного или ненасыщенного C₀₋₆алкил-бициклического-гетероцикла и обязательно замещенного насыщенного или ненасыщенного C₁₋₆алкоксил-бициклического-гетероцикла, или их фармакологически приемлемая соль, стереоизомер, диастереомер, энантиомер, рацемат, гидрат и/или сольват.

[0009] В одном варианте осуществления насыщенный, частично насыщенный или ненасыщенный 5- или 6-членный гетероцикл содержит один или несколько атомов N, S или O, обязательно замещенных одним или несколькими заместителями, представляющими собой оксо, C₁₋₆алкил, амина, гидроксил или галоген.

[0010] В одном варианте осуществления насыщенный, частично насыщенный или ненасыщенный 5- или 6-членный гетероцикл выбран из пирролила, пиразолила, имидазолила, триазолила, имидазолидинила, пирролидинила, пирролидиниленда, дигидропирролила, изоксазолил-дигидрооксазолила, изоксазолидинила, оксазолидинила и оксазолила, обязательно замещенных одним или несколькими заместителями, представляющими собой оксо, C₁₋₆алкил, амина, гидроксил или галоген.

[0011] В одном варианте осуществления C₁₋₆алкоксиламин представляет собой аминоксиметил.

[0012] В одном варианте осуществления C₁₋₆алкиламин обязательно замещен одним или несколькими из C₁₋₆алкила, C₁₋₆галогеналкила, гидроксила или галогена, предпочтительно моно-, ди- или тризамещенного галогеналкила, наиболее предпочтительно трифторметана.

[0013] В одном варианте осуществления C₀₋₆алкил-карбоновая кислота представляет собой карбоновую кислоту.

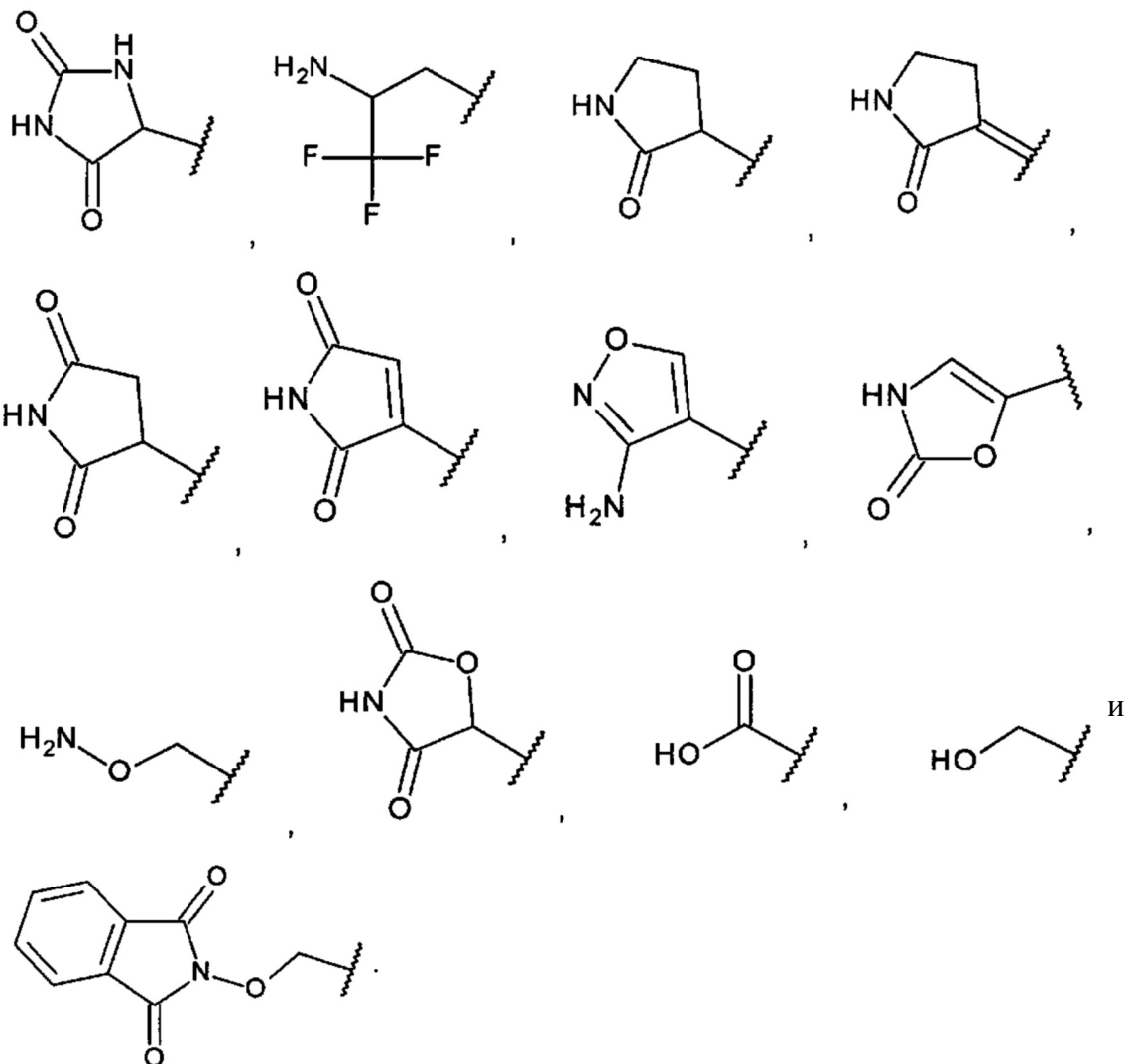
[0014] В одном варианте осуществления C₁₋₆алкилгидроксил представляет собой метилгидроксил.

[0015] В одном варианте осуществления C₀₋₆алкил-бициклический-гетероцикл

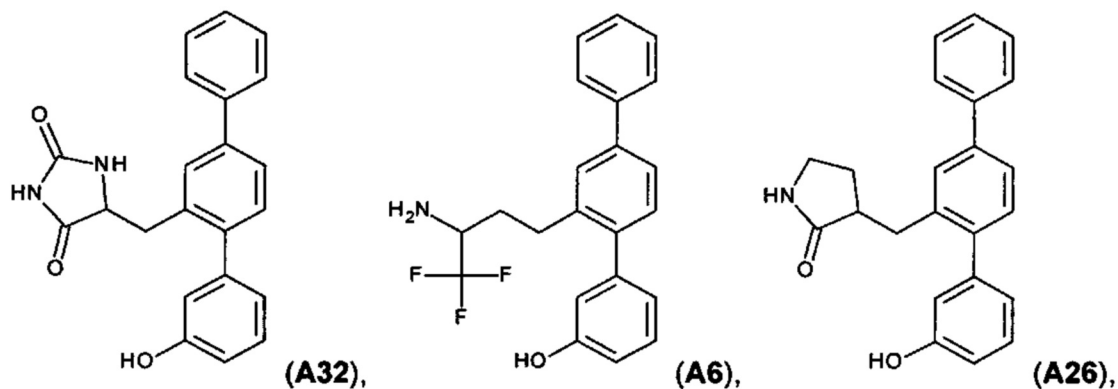
выбран из индолила, изоиндолила, индолинила и изоиндолинила, необязательно замещенных одним или несколькими оксо, предпочтительно диоксо.

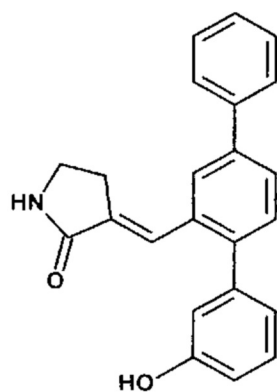
[0016] В одном варианте осуществления C_{1-6} алкоксил-бициклический-гетероцикл выбран из индолила, изоиндолила, индолинила и изоиндолинила, необязательно замещенных одним или несколькими оксо, и где C_{1-6} алкоксил представляет собой метокси или этокси.

[0017] В одном варианте осуществления А выбран из:

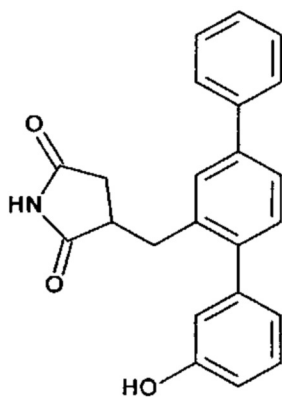


[0018] В одном варианте осуществления соединение выбрано из группы, состоящей из:

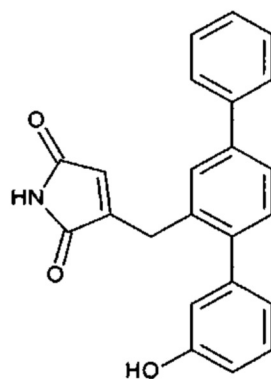




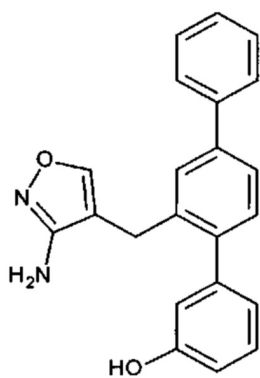
(A27),



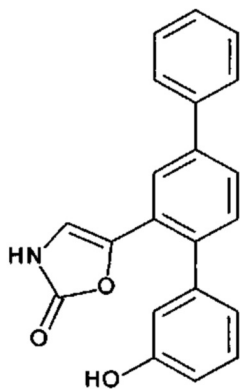
(A30),



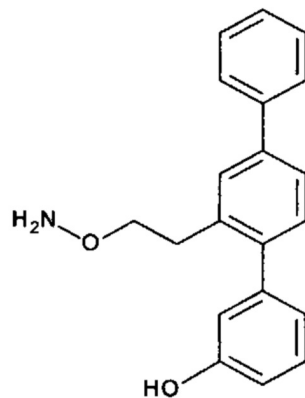
(A31),



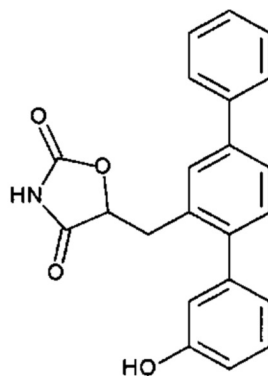
(A35),



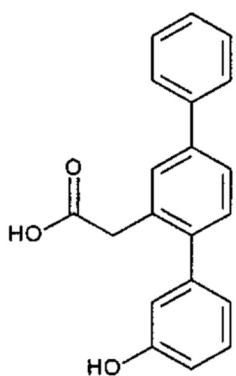
(A45),



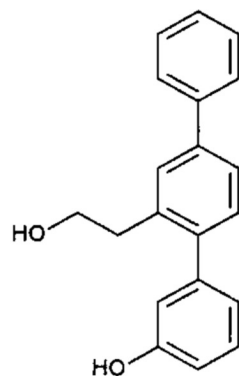
(A56),



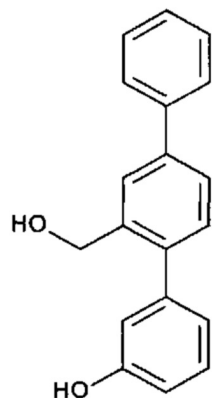
(A79),



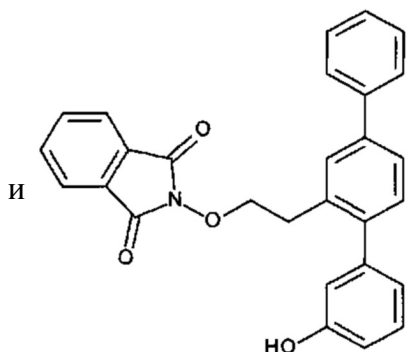
(A56k),



(A56f),



(A81)



(A56g)

или его фармакологически приемлемой соли, стереоизомера, диастереомера, энантиомера, рацемата, гидрата и/или сольвата.

[0019] Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение по настоящему изобретению и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

[0020] Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к способу терапевтического лечения фиброза у субъекта, включающему введение субъекту соединения или фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению.

5 [0021] Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к способу профилактического лечения фиброза у субъекта, включающему введение субъекту соединения или фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению.

[0022] Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к соединению или фармацевтической композиции по настоящему изобретению для применения в способе терапевтического лечения фиброза.

10 [0023] Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к соединению или фармацевтической композиции по настоящему изобретению для применения в способе профилактического лечения фиброза.

[0024] Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к применению соединения по настоящему изобретению для изготовления лекарственного препарата
15 для терапевтического лечения фиброза.

[0025] Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к применению соединения по настоящему изобретению для изготовления лекарственного препарата для профилактического лечения фиброза.

20 [0026] В одном варианте осуществления соединение, фармацевтическая композиция или лекарственный препарат по настоящему изобретению предотвращает, ослабляет или замедляет прогрессирование фиброза.

[0027] В одном варианте осуществления соединение, фармацевтическая композиция или лекарственный препарат по настоящему изобретению уменьшает развившийся фиброз.

25 [0028] В одном варианте осуществления соединение, фармацевтическая композиция или лекарственный препарат по настоящему изобретению восстанавливает нормальную структуру ткани.

[0029] В одном варианте осуществления фиброз представляет собой фиброз миокарда.

[0030] В одном варианте осуществления фиброз представляет собой фиброз почки.

30 [0031] В одном варианте осуществления фиброз представляет собой фиброз печени.

[0032] Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к способу предотвращения, снижения степени или замедления накопления жира в печени субъекта, включающему введение субъекту соединения или фармацевтической композиции
согласно настоящему изобретению.

35 [0033] Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к способу предотвращения, снижения степени или замедления отмирания клеток почечных канальцев у субъекта, включающему введение субъекту соединения или фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению.

40 [0034] Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к способу восстановления нормальной структуры ткани у субъекта, включающему введение субъекту соединения или фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению.

[0035] Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к соединению или фармацевтической композиции по настоящему изобретению для применения в
45 способе предотвращения, снижения степени или замедления накопления жира в печени.

[0036] Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к соединению или фармацевтической композиции по настоящему изобретению для применения в способе предотвращения, снижения степени или замедления отмирания клеток почечных

канальцев.

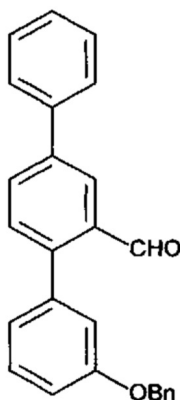
[0037] Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к соединению или фармацевтической композиции по настоящему изобретению для применения в способе восстановления нормальной структуры ткани.

[0038] Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к применению соединения по настоящему изобретению для изготовления лекарственного препарата для предотвращения, снижения степени или замедления накопления жира в печени.

[0039] Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к применению соединения по настоящему изобретению для изготовления лекарственного препарата для предотвращения, снижения степени или замедления отмирания клеток почечных канальцев.

[0040] Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к применению соединения по настоящему изобретению для изготовления лекарственного препарата для восстановления нормальной структуры ткани.

[0041] Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к соединению формулы:



[0042] Если контекст явно не требует иного, по всему описанию и формуле изобретения слова "содержит", "содержащий" и тому подобные должны быть истолкованы во включающем смысле в противоположность исключающему или исчерпывающему смыслу; то есть в смысле "включая без ограничения".

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0043] Фигура 1: схема синтеза A32.

[0044] Фигура 2: схема синтеза A6.

[0045] Фигура 3: схема синтеза A30.

[0046] Фигура 4: схема синтеза A56f, A56g и A56.

[0047] Фигура 5: схема синтеза A56k.

[0048] Фигура 6: схема синтеза промежуточного соединения A31-4.

[0049] Фигура 7: схема синтеза A26 и A27.

[0050] Фигура 8: схема синтеза A31.

[0051] Фигура 9: схема синтеза A35.

[0052] Фигура 10: схема синтеза A45.

[0053] Фигура 11: схема синтеза A79.

[0054] Фигура 12: схема синтеза A81.

[0055] Фигура 13: клеточный импеданс бычьих аортальных эндотелиальных клеток, обработанных тестовыми соединениями в 3 концентрациях, составляющих 62,5 мкМ (белые столбцы), 125 мкМ (серые столбцы) и 250 мкМ (черные столбцы).

[0056] Фигура 14: отмирание клеток для клеток проксимальных почечных канальцев человека, инкубированных с исключительно 5 мкг/мл цис-диамминдихлорплатины (III)

(цисплатина) (сплошные столбцы), 5 мкг/мл цисплатина и 32 мкМ А32 (заштрихованные столбцы), 5 мкг/мл цисплатина и 63 мкМ А32 (белые столбцы), и отмирание клеток для клеток проксимальных почечных канальцев крысы, инкубированных с исключительно 12,5 мкг/мл цисплатина (сплошные столбцы), 12,5 мкг/мл цисплатина и 32 мкМ А32 (заштрихованные столбцы), 12,5 мкг/мл цисплатина и 63 мкМ А32 (белые столбцы).
 5 Все инкубации длились 24 ч.

[0057] Фигура 15: эффект 500 пмоль/кг/мин. А32 в течение 4 недель на интерстициальный фиброз в почке у SHR на рационе с 2,2% соли и питьевом растворе с 5% этанола.

10 [0058] Фигура 16: эффект 500 пмоль/кг/мин. А32 в течение 4 недель на фиброз миокарда у SHR на рационе с 2,2% соли и питьевом растворе с 5% этанола.

[0059] Фигура 17: эффект 500 пмоль/кг/мин. А32 в течение 6 недель на фиброз печени у SHR на рационе с высоким содержанием жира и питьевом растворе с 10% этанола.

[0060] Фигура 18: срезы, окрашенные с применением трехцветного окрашивания по
 15 Массону, на которых видны портальные тракты контрольных крыс (А), а также крыс, обработанных А32 (В), А6 (С), А27 (D), А56 (Е) и А56f (F).

[0061] Фигура 19: срезы, окрашенные с применением трехцветного окрашивания по Массону, на которых видна ткань сердца контрольных крыс (А) и крыс, обработанных А32 (В).

20 [0062] Фигура 20: эффект тестовых соединений в отношении накопления жира в печени у SHR на солевом рационе с высоким содержанием жира после 6 недель обработки соединением в питьевом растворе (10% этанола) или только питьевым раствором.

[0063] Фигура 21: эффект обработки тестовым соединением в течение 6 недель на
 25 уровни аминотрансферазы (AST) в плазме крови у SHR на рационе с высоким содержанием жира и питьевом растворе с 10% этанола.

[0064] Фигура 22: Сравнение клеточного импеданса бычьих аортальных эндотелиальных клеток и уровня фиброза печени у SHR на рационе с высоким содержанием жира, обработанных тестовыми соединениями.

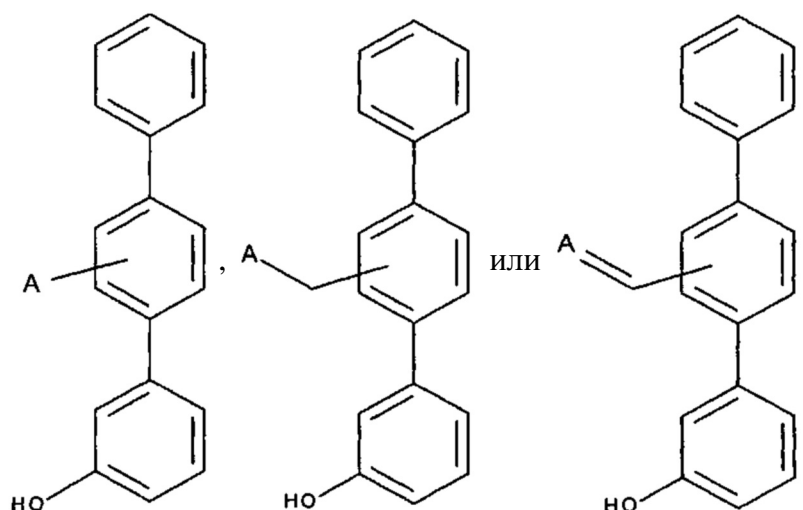
30 ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0065] Настоящее изобретение относится к соединениям, которые проявляют
 35 противofiброзные и родственные эффекты. Настоящее изобретение также относится к соединениям, которые эффективны в предотвращении, ослаблении или замедлении прогрессирования фиброза, уменьшении развившегося фиброза, предотвращении, снижении степени или замедлении отмирания клеток почечных канальцев, предотвращении, снижении степени или замедлении накопления жира в печени и/или восстановлении нормальной структуры ткани.

[0066] Соединения по настоящему изобретению представлены формулами:

40

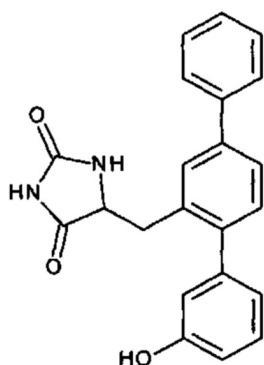
45



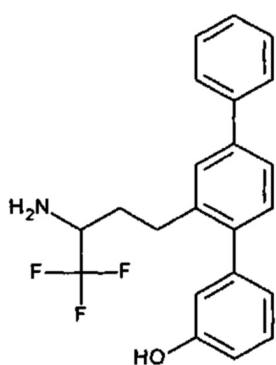
где

A выбран из необязательно замещенного насыщенного, частично насыщенного или ненасыщенного 5- или 6-членного гетероцикла; необязательно замещенного C₁₋₆алкоксиламина; необязательно замещенного C₁₋₆алкиламина; необязательно замещенной C₀₋₆алкил-карбоновой кислоты; необязательно замещенного C₁₋₆алкилгидроксила; необязательно замещенного насыщенного или ненасыщенного C₀₋₆алкил-бициклического-гетероцикла и необязательно замещенного насыщенного или ненасыщенного C₁₋₆алкоксил-бициклического-гетероцикла, или их фармакологически приемлемая соль, стереоизомер, диастереомер, энантиомер, рацемат, гидрат и/или сольват.

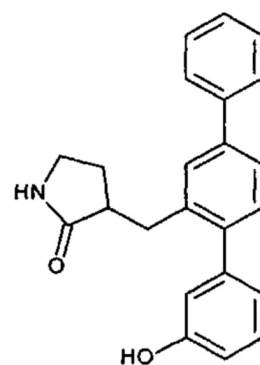
[0067] Следующие соединения являются конкретными, но не ограничивающими примерами соединений по настоящему изобретению:



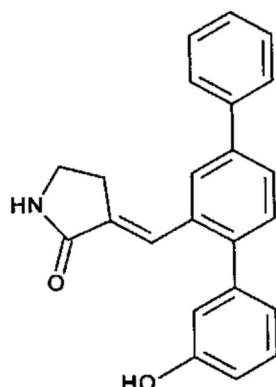
(A32),



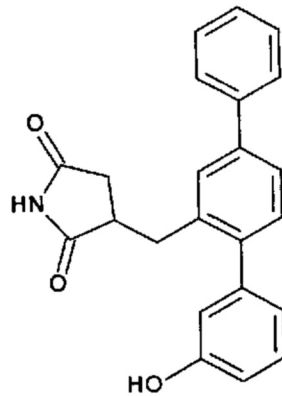
(A6),



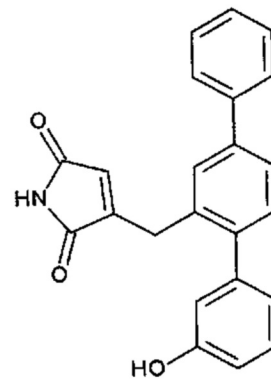
(A26),



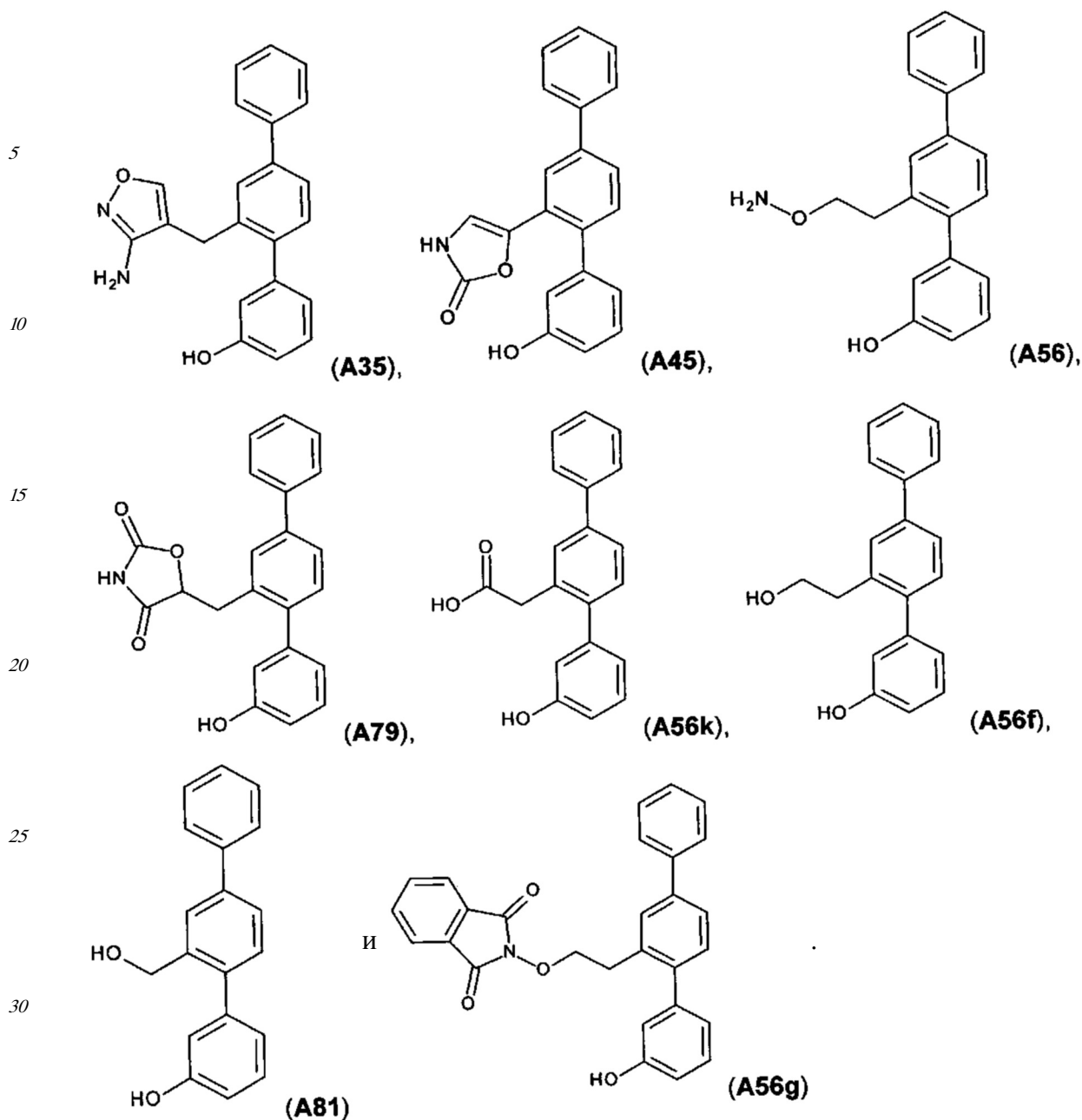
(A27),



(A30),



(A31),



[0068] Применяемый в данном документе термин "алкил", отдельно или в комбинации, означает алкильный радикал с прямой цепью или с разветвленной цепью формулы $-C_nH_{(2n+1)}$. Примеры алкилов включают метил, этил, н-пропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, изоамил, гексил, октил и т.п.

[0069] Применяемый в данном документе термин "алкокси", отдельно или в комбинации, означает алкил, связанный с кислородом, где термин "алкил" определен выше. Примеры алкокси включают метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, изо-бутокси, втор-бутокси, трет-бутокси и т.п.

[0070] Применяемый в данном документе термин "галоген" означает -F, -Cl, -Br или -I.

[0071] Применяемый в данном документе термин "гидроксид" означает -OH.

[0072] Применяемые в данном документе термины "амино" или "амин" означают $-NH_2$.

[0073] Применяемый в данном документе термин "карбоновая кислота" означает -C

(O)ОН.

[0074] Применяемый в данном документе термин "окси" означает -O-.

[0075] Применяемый в данном документе термин "оксо" означает =O.

[0076] Применяемые в данном документе аббревиатуры Me, Et, Ph, Ms представляют собой метил, этил, фенил и метансульфонил соответственно. Более полный перечень аббревиатур, используемых специалистами в области органической химии, представлен в первом выпуске каждого тома *Journal of Organic Chemistry*; этот перечень обычно представлен в таблице под названием "Стандартный перечень аббревиатур". Аббревиатуры, содержащиеся в упомянутом перечне, и все аббревиатуры, используемые специалистами в области органической химии, включены в данный документ с помощью ссылки.

[0077] Соединения по настоящему изобретению могут существовать в определенных геометрических или стереоизомерных формах. Настоящее изобретение предполагает все подобные соединения, включая цис- и трансизомеры, (R)- и (S)-энантиомеры, диастереомеры, (D)-изомеры, (L)-изомеры, их рацемические смеси и другие их смеси, как попадающие в объем настоящего изобретения. Все подобные изомеры, а также их смеси предназначены для включения в настоящее изобретение.

[0078] Если, например, необходим определенный энантиомер соединения по настоящему изобретению, его можно получить путем асимметричного синтеза или путем получения производного с хиральным вспомогательным средством, где разделяют полученную диастереомерную смесь и отщепляют вспомогательную группу с получением необходимых чистых энантиомеров. В качестве альтернативы, диастереомерные соли могут быть образованы с помощью подходящих оптически активных кислоты или основания с последующим разделением полученных таким образом диастереомеров фракционной кристаллизацией или хроматографическими средствами, хорошо известными из уровня техники, и последующим восстановлением чистых энантиомеров.

[0079] В целом, соединения по настоящему изобретению могут быть получены с помощью способов, проиллюстрированных на общих схемах реакций, как, например, описано ниже, или путем их модификаций с использованием легко доступных исходных веществ, реагентов и общепринятых методик синтеза. В данных реакциях также можно воспользоваться вариантами, которые сами по себе известны, но не упомянуты в данном документе.

[0080] Если не указано другое, способы синтеза соединения основаны на хорошо разработанных способах, описанных, например, в *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure* (2013) Micheal B. Smith; *Advanced Organic Chemistry, Part A: Structure and Mechanisms* (2008) и *Advanced Organic Chemistry: Part B: Reaction and Synthesis* (2010) Francis A. Carey and Richard J. Sunberg; и *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis* (2014) Peter G.M. Wuts.

[0081] Настоящее изобретение также предусматривает фармацевтически приемлемые соли соединений. Термин "фармацевтически приемлемая соль" включает соли присоединения как кислоты, так и основания и относится к солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства свободных оснований или кислот и которые не являются биологически или иным образом нежелательными. Фармацевтически приемлемые соли образуются с неорганическими или органическими кислотами или основаниям и могут быть получены *in situ* во время окончательного выделения и очистки соединений или путем отдельной реакции очищенного соединения в форме его свободных основания или кислоты с соответствующими органическими или неорганическими

кислотой или основанием и выделения образованной таким образом соли.

[0082] Термин "фиброз", применяемый в контексте настоящего изобретения, относится к образованию избыточной волокнистой соединительной ткани в органе или ткани и включает фиброз миокарда, фиброз почек и/или фиброз печени.

5 [0083] Все органы характеризуются специфическим, но различным, расположением тканей (структурой) для нормального функционирования. Заболевание и/или отложения фиброзной ткани могут приводить к дисфункции или недостаточному функционированию органа. Таким образом, восстановление нормальной структуры

10 [0084] В дополнение к лечению развившегося фиброза соединения по настоящему изобретению можно применять профилактически для субъектов с риском развития фиброза. В качестве примера субъектов из категории риска развития фиброза являются те, у которых имеются гипертензия, диабет, миокардит, ишемическая болезнь сердца, синдром Конна, феохромоцитома, злокачественные опухоли (как например, миелома

15 и лимфома), наследственная предрасположенность (синдром Альпорта, болезнь Вильсона, дефицит ингибитора трипсина α_1 , гемохроматоз), инфекции (гепатит В, гепатит С), которые находятся на диете с высоким содержанием соли и/или принимают лекарственные средства, используемые в химиотерапии рака (как например, даунорубин, цисплатин, блеомицин), для лечения гипомании (литий), отторжения

20 трансплантата (циклоsporин, такролимус), связанных с артритом состояний (NSAID, пеницилламин, золото), и те, которые подвержены воздействию тяжелых металлов, таких как свинец и кадмий. Термин "профилактический", применяемый в контексте настоящего изобретения, предназначен *inter alia* для охвата способов лечения, используемых для предотвращения или замедления развития фиброза у находящихся

25 в группе риска.

[0085] Настоящее изобретение также предусматривает фармацевтические композиции, которые включают соединения по настоящему изобретению в сочетании с приемлемыми фармацевтическими вспомогательными веществами. Термин "фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество", применяемый в контексте настоящего

30 изобретения, означает любой фармацевтически приемлемый неактивный компонент композиции. Как хорошо известно из уровня техники, вспомогательные вещества включают разбавители, буферы, связующие вещества, смазывающие вещества, разрыхлители, красящие вещества, антиоксиданты/консерванты, регуляторы pH и т.д. Вспомогательные вещества выбирают, исходя из необходимых физических аспектов

35 конечной формы: например, получение таблетки с необходимой твердостью и ломкостью, являющейся быстро диспергируемой и легко проглатываемой и т.д. Требуемая скорость высвобождения активного вещества из композиции после ее приема также играет определенную роль в выборе вспомогательных веществ. Фармацевтические композиции могут включать в себя любой тип лекарственной формы, такой как таблетки,

40 капсулы, порошки, жидкие составы, замедленного или длительного высвобождения, пластыри, средства для вдыхания через нос, назальные спреи и тому подобное. Физическая форма и содержимое предусмотренных фармацевтических композиций представляют собой традиционные препараты, которые могут быть составлены специалистом в области фармацевтических составов и основаны на хорошо

45 установленных принципах и композициях, описанных, например, в Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19th Edition, 1995; British Pharmacopoeia 2000, а также аналогичных текстах и руководствах по составам.

[0086] Например, если соединения или композиции подлежат введению перорально,

их можно составить в виде таблеток, капсул, гранул, порошков или сиропов; а если для парентерального введения, их можно составить в виде препаратов для инъекций (внутривенных, внутримышечных или подкожных), препаратов для капельного вливания или суппозиториев. Для применения через слизистую оболочку глаза их можно составить в виде глазных капель или глазных мазей. Эти составы можно получить с помощью обычных средств, и, если необходимо, активный ингредиент можно смешивать с любой традиционной добавкой, такой как вспомогательное вещество, связующее вещество, разрыхляющее средство, смазывающее вещество, модификатор лекарственных средств, солюбилизующее средство, суспендирующая добавка, эмульгирующее средство или покрывающее средство.

[0087] Когда соединение(-ия) по настоящему изобретению вводят в виде фармацевтических препаратов людям и животным, их можно принимать per se или в виде фармацевтической композиции, содержащей, например, от 0,1 до 99,5% (более предпочтительно от 0,5 до 90%) активного ингредиента в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем.

[0088] Дозу соединения и частоту введения, которые следует применять, также может легко определить практикующий врач для получения требуемой реакции.

[0089] Несмотря на то, что доза будет варьировать в зависимости от симптомов, возраста и массы тела пациента, природы и тяжести нарушения, подлежащего лечению или предотвращению, пути введения и формы лекарственного средства, в целом суточная доза от 0,0001 мг до 200 мг соединения по настоящему изобретению может быть подходящим эффективным количеством для взрослого пациента-человека, и ее можно вводить в виде одной дозы или в виде отдельных доз.

[0090] "Пациент" или "субъект", подлежащий лечению заявленным способом, может означать либо человека, либо субъекта, не относящегося к человеку.

[0091] "Эффективное количество" заявленного соединения, применительно к способу лечения, относится к количеству терапевтического средства в препарате, которое в случае применения в рамках требуемого режима дозирования обеспечивает пользу согласно клинически приемлемым стандартам лечения или профилактики определенного нарушения.

[0092] Настоящее изобретение далее будет описано более подробно со ссылкой на конкретные, но не ограничивающие примеры, в которых описаны конкретные композиции и способы применения. Однако следует понимать, что подробное описание конкретных процедур, композиций и способов включено исключительно для целей иллюстрации настоящего изобретения. В любом случае его не следует понимать в качестве ограничения обширного описания концепции изобретения, как изложено выше.

ПРИМЕРЫ

Пример 1. Синтез A32

[0093] Синтетический путь, применяемый для получения A32, показан на фигуре 1. Вкратце, 2-формиларилтрифлат 14 получали посредством реакции перекрестного сочетания Судзуки между 5-бром-2-гидроксibenзальдегидом и фенилбороновой кислотой с получением 2-гидрокси-5-фенилбензальдегида 13, затем осуществляли реакцию которого с N-фенилтрифламидом. В другой реакции Судзуки между 2-формиларилтрифлатом 14 и 3-бензилоксифенилбороновой кислотой получали терфенилальдегид 15, который подвергали реакции Хорнера-Уодсворта-Эммонса (HWE) с диэтил-5-гидантоилфосфонатом с образованием ненасыщенного гидантоина 16. В присутствии водорода и Pd/C соединение 16 подвергали одновременному восстановлению олефина и снятию защитной группы с фенола с получением A32.

Получение 2-гидрокси-5-фенилбензальдегида (13)

[0094] 5-Бромсалицилальдегид (2,49 г, 12,4 ммоль), фенилбороновую кислоту (1,51 г, 12,4 ммоль), ацетат палладия (II) (14 мг, 0,5 мол. %) и карбонат калия (5,14 г, 37,2 ммоль) перемешивали в дегазированной воде (75 мл) при температуре окружающей среды в течение 2 ч. в атмосфере аргона. Реакцию отслеживали при помощи TLC (1:1 дихлорметан/пентан). Добавляли воду (75 мл) и подкисляли реакционную смесь (pH 6) с помощью 10% HCl, затем экстрагировали этилацетатом **(3x)**. Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, затем высушивали и концентрировали. Неочищенный материал пропускали через короткую колонку силикагеля с элюированием смесью 1:1 дихлорметана/пентана, затем перекристаллизовывали из смеси этилацетата/пентана с получением 2-гидрокси-5-фенилбензальдегида (1,89 г, 77%) в виде темно-желтых кристаллов (при необходимости можно растирать в порошок с пентаном вместо перекристаллизации); т.пл. 100-101°C.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,99 (s, 1H); 9,97 (s, 1H); 7,78-7,73 (m, 2H); 7,56-7,52 (m, 2H); 7,47-7,41 (m, 2H); 7,37-7,32 (m, 1H); 7,09-7,04 (m, 1H). ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃) δ 196,9, 161,2, 139,6, 136,0, 133,6, 132,1, 129,2, 127,6, 126,8, 121,0, 118,4. EIMS: масса/заряд 198 [M]⁺. HRMS расщ. для C₁₃H₁₀O₂ 198,0675, найденное значение 198,0677.

Получение 3-формилбифенил-4-ил-трифторметансульфоната (14)

[0095] 2-Гидрокси-5-фенилбензальдегид (100 мг, 0,50 ммоль), N-фенилтрифлиимид (180,0 мг, 0,51 ммоль) и карбонат калия (209 мг, 1,51 ммоль) перемешивали в сухом THF в герметично закрытой пробирке и нагревали при 120°C в течение 6 мин. с помощью микроволнового излучения. Удаляли растворитель при пониженном давлении; добавляли воду и дихлорметан и разделяли слои. Водный слой дополнительно экстрагировали дихлорметаном **(2x)**. Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором **(ix)**, затем высушивали и концентрировали. Очищали с помощью радиальной хроматографии с элюированием смесью 1:1 дихлорметана/пентана с получением 3-формилбифенил-4-ил-трифторметансульфоната (143 мг, 86%) в виде прозрачного бесцветного масла. ¹H ЯМР (200 МГц, CDCl₃) δ 10,32 (s, 1H); 8,17 (d, 1H, J=2,4 Гц); 7,89 (dd, 1H, J=8,6, 2,5 Гц); 7,63-7,36 (m, 6H). ¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 186,5, 149,1, 142,3, 138,0, 134,1, 129,2, 129,1, 128,8, 128,6, 127,2, 122,9, 118,7 (q, J_{CF}=320,9 Гц). ¹⁹F ЯМР (188 МГц, CDCl₃) δ - 73,2. EIMS: масса/заряд 330 [M]⁺. HRMS расщ. для C₁₄H₉F₃O₂S 330,0168, найденное значение 330,0163.

Получение 2'-[3-бензилокси-(1,1':4',1''-терфенил)]карбальдегида (15)

[0096] 3-Формилбифенил-4-ил-трифторметансульфонат (153 мг, 0,463 ммоль), 3-бензилоксифенилбороновую кислоту (116 мг, 0,51 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин) палладий (0) (13 мг, 2,5 мол. %) и безводный фосфат калия (147 мг, 0,695 ммоль) помещали в колбу Шленка в атмосфере аргона. Добавляли дегазированный 1,4-диоксан (2 мл) и смесь продували аргоном. Реакционную смесь нагревали при 85°C до тех пор, пока не наблюдали полное превращение (отслеживаемое с помощью GCMS), обычно требующее времени реакции в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли бензолом (4 мл) и обрабатывали 30% водным раствором перекиси водорода (10 мл). Продукт экстрагировали диэтиловым эфиром **(3x)**; объединенные органические экстракты

промывали насыщенным соевым раствором, затем сушили и концентрировали. Очищали с помощью радиальной хроматографии с элюированием смесью 1:1 дихлорметана/пентана с получением 2'-[3-бензилокси-(1,1':4',1''-терфенил)]карбальдегида (122 мг, 72%) в виде прозрачного бесцветного вязкого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,02 (s, 1H); 8,24 (dd, 1H, $J=2,1, 0,3$ Гц); 7,86 (dd, 1H, $J=8,0, 2,1$ Гц); 7,68-7,64 (m, 2H); 7,56-7,30 (m, 10H); 7,08-7,02 (m, 2H); 7,01-6,97 (m, 1H); 5,11 (s, 2H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3) δ 192,6, 159,0, 144,8, 141,0, 139,7, 139,1, 136,9, 134,2, 132,2, 131,4, 129,8, 129,2, 128,9, 128,4, 128,2, 127,8, 127,3, 126,1, 123,2, 116,9, 114,9, 70,4. EIMS: масса/заряд 364 $[\text{M}]^+$. HRMS расщ. для $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{O}_2$ 364,1458, найденное значение 364,1450.

Получение (E/Z)-5-((3-(бензилокси)-[1,1':4',1''-терфенил]-2'-ил)метиленимидазолидин-2,4-диона (16)

[0097] 2,-[3-Бензилокси-(1,1':4',1''-терфенил)]карбальдегид (15) (978 мг, 2,7 ммоль), диэтил-5-гидантоилфосфонат (949 мг, 4,0 ммоль), порошкообразный гидроксид калия (301 мг, 5,4 ммоль), этанол (20 мл) и воду (0,5 мл) объединяли в 20 мл реакционной пробирке и нагревали при 150°C в течение 1 ч. с помощью микроволнового излучения (300 ватт). Смесь выливали в воду и твердое вещество собирали посредством фильтрации с использованием жесткой беззольной фильтровальной бумаги Whatman 542, тщательно промывая водой. Твердое вещество переносили в горячий этанол и повторно медленно выливали в воду при перемешивании с получением мелкодисперсного осадка. Твердое вещество собирали посредством фильтрации (жесткая беззольная фильтровальная бумага Whatman 542), промывали тщательно водой, затем сушили *in vacuo* при 40°C с получением (E/Z)-5-((3-(бензилокси)-[1,1':4',1''-терфенил]-2'-ил)метиленимидазолидин-2,4-диона (16) (1,04 г, 87%) в виде бледно-желтого твердого вещества. Дополнительная очистка не требовалась. ^1H ЯМР (200 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,99 (br s, 2H); 7,90-7,21 (m, 14H), 7,17-6,89 (m, 3H), 6,21 (s, 1H), 5,14 (s, 2H). ^{13}C ЯМР (50 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 165,5, 158,3, 155,9, 141,0, 140,5, 139,8, 139,6, 137,0, 131,2, 130,5, 129,5, 129,2, 128,8, 128,4, 127,8, 127,6 (два совпадающих сигнала), 127,1, 126,9, 122,1, 115,9, 114,2, 106,8, 69,4 (один сигнал не наблюдался). EIMS: масса/заряд Найденное значение: M^+ 446,1619, $\text{C}_{29}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$ необходимо 446,1625. EIMS: масса/заряд 446 (M^+ , 8%), 383 (5), 356 (15), 355 (57), 313 (10), 312 (42), 284 (13), 258 (6), 257 (24), 228 (6), 92 (8), 91 (100).

Получение 5-((3-гидрокси-[1,1':4',1''-терфенил]-2'-ил)метиленимидазолидин-2,4-диона (A32)

[0098] (E/Z)-5-((3-(Бензилокси)-[1,1':4',1''-терфенил]-2'-ил)метиленимидазолидин-2,4-дион (16) (1,02 г, 2,3 ммоль) и 10% палладий на угле (50 вес.% в H_2O , 200 мг) в метаноле (50 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода при 50 фунтах на кв. дюйм в течение 1 ч. Метанол удалял, остаток переносили в DCM и подвергали гравитационной фильтрации через бумагу GF. Очищали с помощью радиальной хроматографии (3:97 метанол:DCM $\rightarrow$ 5:95 метанол:DCM) и препаративной HPLC (соединение предварительно абсорбировали на диоксиде кремния Chromatorex C_{18} , 45% ACN/ H_2O , 80 мл/мин., 240 нм, 300×40 мм колонка Deltaprep C_{18}) с получением 5-((3-гидрокси-[1,1':4',1''-терфенил]-2'-ил)метиленимидазолидин-2,4-диона (A32) (285 мг, 35%) в виде мелкодисперсного белого порошка; т.пл. $214-216^\circ\text{C}$. ^1H ЯМР (200 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,59 (br s, 1H), 9,54 (br s, 1H), 7,90 (m, 1H), 7,80-7,31 (m, 7H), 7,30-7,15 (m, 2H), 6,84-

6,67 (m, 3H), 4,22 (m, 1H), 3,12 (dd, 1H, J 4,5, 14,6 Гц), 2,81 (dd, 1H, J 9,0, 14,6 Гц). ^{13}C ЯМР (50 МГц, DMSO- d_6) δ 175,4, 157,3, 157,1, 141,8, 141,3, 139,9, 139,1, 134,4, 130,3, 129,2, 128,8, 128,0, 127,4, 126,8, 124,8, 119,8, 116,0, 114,1, 57,9, 34,8. EIMS: масса/заряд Найденное значение: M^+ 358,1306, $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$ необходимо 358,1312. EIMS: масса/заряд 358 (M^+ , 50%), 260 (23), 259 (100). HPLC чистота (40% ACN/ H_2O , 263 нм): 99,26%.

Пример 2. Синтез А6

[0099] Синтетический путь, применяемый для получения А6, показан на фигуре 2.

Получение диэтил[2-амино-3,3,3-трифторпроп-1-ен-1-ил]фосфоната

[0100] Раствор диэтилметилфосфоната (1,000 г, 6,57 ммоль) в безводн. тетрагидрофуране (33 мл) получали в атмосфере азота и охлаждали в охлаждающей ванне при -80°C . Добавляли по каплям 1,21 М раствор метиллития в диэтиловом эфире (5,5 мл, 6,6 ммоль). Смесь перемешивали при -80°C в атмосфере азота в течение 1 ч.

[00100] Добавляли по каплям трифторуксусную кислоту (0,71 мл, 9,6 ммоль) к безводн.

пиридину (11,7 мл, 145 ммоль) в атмосфере азота. Мутные пары становились прозрачными в потоке азота. Круглодонную колбу на 50 мл наполняли трифторацетамидом (3,177 г, 33,4 ммоль) и растворяли в смеси пиридина/трифторуксусной кислоты в атмосфере азота. В свободное пространство над данным раствором помещали канюлю, другой конец канюли помещали в фосфонатный раствор.

Триметилацетилхлорид (7,3 мл, 59,3 ммоль) добавляли по каплям к раствору трифторацетамида в течение периода 80 мин. Во время добавления фосфонатный раствор перемешивали при -80°C , затем еще в течение 4 ч., после чего давали возможность нагреться до комнатной температуры в течение ночи.

[0101] Реакционную смесь разделяли между дихлорметаном (20 мл) и водой (60 мл).

Фазы разделяли. Водный слой экстрагировали дихлорметаном (10 мл). Объединенные слои дихлорметана промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводн. сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (этилацетат/гексаны) с получением

указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого порошка (638 мг, 39%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) 5,71 (br. s, 2H), 4,46 (d, J=8,6 Гц, 1H), 3,98-4,15 (m, 4H), 1,34 (t, J=7,0 Гц, 6H). [Ссылка: F. Palacios et al., J. Org. Chem. 2004, 69, 8767-8774].

Получение 1,1,1-трифтор-4-[3-(бензилокси)-1,1':4',1"-терфенил-2'-ил]бут-3-ен-2-амина

[0102] Растворы диэтил[2-амино-3,3,3-трифторпроп-1-ен-1-ил]фосфоната (638 мг, 2,58 ммоль) в безводн. тетрагидрофуране (7,7 мл) и 3-(бензилокси)-1,1':4',1"-терфенил-2'-карбальдегида (944 мг, 2,59 ммоль) в безводн. тетрагидрофуране (7,7 мл) получали в атмосфере азота. Фосфонатный раствор охлаждали до -5°C . Добавляли по каплям 1,47 М раствор бутиллития в гексанах (1,8 мл, 2,65 ммоль). Смесь перемешивали при -5°C в атмосфере азота в течение 1 ч. При помощи шприца добавляли по каплям раствор альдегида. Смесь перемешивали в атмосфере азота при -5°C в течение 15 мин., затем при комнатной температуре в течение 70 мин.

[0103] Реакционную смесь охлаждали до -78°C . Добавляли боргидрид натрия (196 мг, 5,18 ммоль) с последующим добавлением по каплям метанола (15 мл). Смесь перемешивали при -78°C в течение 80 мин., затем давали возможность нагреться до комнатной температуры в течение ночи.

[0104] Осторожно добавляли хлористоводородную кислоту (1 М, 5 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 45 мин., регулировали pH до 11 (универсальный индикатор) путем добавления гидроксида натрия (253 мг, 6,33 ммоль) и экстрагировали этилацетатом (30 мл). Водный слой разделяли между этилацетатом

(10 мл) и водой (10 мл) и разделяли фазы. Объединенные слои этилацетата промывали соевым раствором (2×20 мл), сушили над безводн. сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (дихлорметан) с получением смеси указанного в заголовке соединения (72 мол. %) и бензилового спирта в результате восстановления исходного альдегида (28 мол. %) (467 мг, 39%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃); выбранные резонансы); указанное в заголовке соединение C(3)H: 6,14 (dd, J=15,8, 6,8 Гц, 1H), бензиловый спирт ArCH₂OH: 4,65 (d, J=5,7 Гц, 2H).

Получение 2'-(3-амино-4,4,4-трифторбутил)-1,1':4',1''-терфенил-3-ола (A6)

[0105] Раствор неочищенного 1,1,1-трифтор-4-[3-(бензилокси)-1,1':4',1''-терфенил-2'-ил]бут-3-ен-2-амин (576 мг, 1,25 ммоль) в уксусной кислоте (20 мл) добавляли к 10% палладия на угле (131 мг, 0,12 ммоль относительно Pd). Смесь гидрировали при 2,1 бар в течение 18 ч. Смесь фильтровали через целит. Осадок на фильтре промывали уксусной кислотой (2×20 мл). Объединенные фильтраты выпаривали до сухого состояния. Остаток разделяли между этилацетатом (20 мл) и насыщ. раствором гидрокарбоната натрия (20 мл). Слой этилацетата промывали насыщ. раствором гидрокарбоната натрия (20 мл) и соевым раствором (20 мл), сушили над безводн. сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (этилацетат/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения в виде бледного оранжево-коричневого масла, которое затвердевало при отстаивании (323 мг, 69%). Продукт суспендировали в смеси 7,5% дихлорметана/гексанов и выделяли посредством фильтрации с получением грязно-белого порошка. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) 7,58-7,67 (m, 2H), 7,42-7,55 (m, 4H), 7,33-7,40 (m, 1H), 7,27-7,33 (m, 2H), 6,88-6,95 (m, 1H), 6,79-6,87 (m, 2H), 5,26 (br. s, 1H), 2,93-3,08 (m, 2H), 2,69-2,82 (m, 1H), 1,85-1,98 (m, 1H), 1,48-1,61 (m, 1H), 1,17 (br. s, 2H); HPLC (градиент вода/ACN+0,1% TFA) 99,40% при 220 нм; LCMS [M+H]⁺=372,2.

Пример 3. Синтез A30

[0106] Синтетический путь, применяемый для получения A30, показан на фигуре 3.

Получение 3-(трифенил-Г⁵-фосфанилидин)пирролидин-2,5-диона

[0107] Суспензию малеимида (3,17 г, 32,7 ммоль) и трифенилфосфина (8,56 г, 32,6 ммоль) в ацетоне (165 мл) нагревали при температуре возврата флегмы в атмосфере азота в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Осадок на фильтре промывали ацетоном (3×20 мл) и сушили под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения в виде белого порошка (7,21 г, 61%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) 9,73 (br. s, 1H), 7,66-7,75 (m, 3H), 7,53-7,65 (m, 12H), 2,89 (s, 2H).

[0108] Фильтраты вышеуказанного объединяли и концентрировали с удалением прибл. 120 мл растворителя. Оставшийся материал нагревали при температуре возврата флегмы в атмосфере азота в течение 2 ч., давали возможность охладиться до комнатной температуры и фильтровали. Осадок на фильтре промывали ацетоном (3×10 мл) и сушили под вакуумом с получением дополнительной порции указанного в заголовке соединения в виде белого порошка (2,63 г, 22%). [Ссылка: G. Brackman et al., Bioorg. Med. Chem. 2013, 21, 660-667].

Получение 3-{[3-(бензилокси)-1,1':4',1''-терфенил-2'-ил]метилен}пирролидин-2,5-диона

[0109] Смесь 3-{[3-(бензилокси)-1,1':4',1''-терфенил-2'-карбальдегида (1,71 г, 4,69

ммоль) и 3-(трифенил- Γ^5 -фосфанилидин)пирролидин-2,5-диона (1,69 г, 4,69 ммоль) в метаноле (15 мл) нагревали при температуре возврата флегмы в атмосфере азота в течение 1,5 ч. Реакционную смесь фильтровали теплой. Осадок на фильтре промывали метанолом (2×25 мл) и сушили на воздухе с получением указанного в заголовке

соединения в виде желтого порошка (1,05 г, 50%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) 8,18 (s, 1H), 7,67-7,69 (m, 3H), 7,61 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,33-7,51 (m, 10H), 7,02 (dd, $J=8,0$, 2,0 Гц, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,92 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 5,10 (s, 2H), 3,56 (s, 2H); LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+=446,3$, $[\text{M}+\text{Na}]^+=468,2$, $[\text{M}-\text{H}]^-=444,2$.

Получение 3-[(3-гидрокси-1,1':4',1''-терфенил-2'-ил)метил]пирролидин-2,5-диона (A30) [00101] Смесь 3-{[3-(бензилокси)-1,1':4',1''-терфенил-2'-ил]метилен}пирролидин-2,5-диона (2,25 г, 5,05 ммоль), этилацетата (200 мл) и триэтиламина (40 капель) дегазировали путем барботирования азота (2 л) через смесь в течение периода, составляющего 5-10 мин. Добавляли 10% палладий на угле (0,23 г) в атмосфере азота. Смесь гидрировали при атмосферном давлении при температуре возврата флегмы в течение ночи. Горячую реакционную смесь фильтровали через целит и осадок на фильтре промывали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные фильтраты выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (этилацетат/гексаны). Продукт концентрировали из этанола (100 мл) и сушили под высоким вакуумом в течение 3 дней с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного

стеклообразного вещества (1,61 г, 89%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) 7,89 (br. s, 1H), 7,61 (d, $J=6,8$ Гц, 2H), 7,53 (dd, $J=8,0$, 2,0 Гц, 1H), 7,44-7,48 (m, 3H), 7,37 (t, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,31 (t, $J=7,2$ Гц, 2H), 6,81-6,90 (m, 3H), 5,40 (br. s, 1H), 3,51 (dd, $J=14,0$, 4,8 Гц, 1H), 3,01 (m, 1H), 2,87 (dd, $J=14,0$, 10,4 Гц, 1H), 2,56 (dd, $J=18,4$, 9,2 Гц, 1H), 2,25 (dd, $J=18,4$, 5,6 Гц, 1H); HPLC 99,01% при 220 нм; LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+=358,2$, $[\text{M}+\text{Na}]^+=380,1$, $[\text{M}-\text{H}]^-=356,2$.

Пример 4. Синтез A56f, A56g и A56

[0110] Синтетический путь, используемый для получения A56f, A56g и A56, показан на фигуре 4.

Получение 2-[3-(бензилокси)-1,1':4',1''-терфенил-2'-ил]-1-(метилсульфанил) этенилметилсульфоксида

[0111] 3-(Бензилокси)-1,1':4',1''-терфенил-2'-карбальдегид (5,330 г, 14,6 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (65 мл). Добавляли метил(метилсульфинил) метилсульфид (2,745 г, 22,1 ммоль) и гидроксид натрия (654 мг, 16,4 ммоль). Смесь нагревали при температуре возврата флегмы в атмосфере азота в течение ночи. Реакционную смесь разделяли между этилацетатом (400 мл) и водой (200 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (2×200 мл). Объединенные слои этилацетата промывали водой (2×200 мл) и солевым раствором (200 мл), сушили над безводн. сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (этилацетат/дихлорметан) с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-оранжевого масла (3,733 г, 54%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) 8,14 (d, $J=1,4$ Гц, 1H), 7,62-7,72 (m, 4H), 7,42-7,53 (m, 5H), 7,39 (t, $J=7,3$ Гц, 3H), 7,29-7,36 (m, 2H), 6,90-7,01 (m, 3H), 5,10 (s, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,28 (s, 3H).

Получение этил[3-(бензилокси)-1,1':4',1''-терфенил-2'-ил]ацетата [0112] 2-[3-(Бензилокси)-1,1':4',1''-терфенил-2'-ил]-1-(метилсульфанил) этенилметилсульфоксид (3,733 г, 7,93 ммоль) растворяли в этаноле (70 мл). Добавляли конц. хлористоводородную кислоту (6,6 мл) и смесь нагревали при температуре возврата

флегмы в течение 5 дней. Реакционную смесь разделяли между этилацетатом (500 мл) и водой (250 мл). Слой этилацетата промывали водой (200 мл) и соевым раствором (200 мл), сушили над безводн. сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (дихлорметан) с получением указанного в заголовке соединения в виде желто-оранжевого масла (2,129 г, 64%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) 7,60-7,68 (m, 2H), 7,59 (br. s, 1H), 7,55 (dd, $J=8,0$, 1,6 Гц, 1H), 7,42-7,50 (m, 4H), 7,29-7,42 (m, 6H), 6,92-7,04 (m, 3H), 5,09 (s, 2H), 4,10 (q, $J=7,0$ Гц, 2H), 3,65 (s, 2H), 1,21 (t, $J=7,1$ Гц, 3H); LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+=423,1$.

Получение 2-[3-(бензилокси)-1,1':4',1''-терфенил-2'-ил]этанола [0113] Этил[3-(бензилокси)-1,1':4',1''-терфенил-2'-ил]ацетат (2,129 г, 5,04 ммоль) растворяли в безводн. тетрагидрофуране (20 мл) в атмосфере азота. Получали суспензию алюмогидрида лития (306 мг, 8,06 ммоль) в безводн. тетрагидрофуране (10 мл) в атмосфере азота и охлаждали в водяной ванне со льдом. В суспензию алюмогидрида лития добавляли по каплям раствор сложного эфира. Смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали в водяной ванне со льдом. Избыточный алюмогидрид лития гасили путем добавления по каплям воды (0,37 мл), 15% раствора гидроксида натрия (0,37 мл) и воды (1,5 мл). Смесь перемешивали в течение 30 мин. Добавляли этилацетат (60 мл) и смесь фильтровали через целит. Осадок на фильтре промывали этилацетатом (2×30 мл). Объединенные фильтраты выпаривали до сухого состояния с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-оранжевого масла (2,046 г, 107%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) 7,59-7,67 (m, 2H), 7,55 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,50 (dd, $J=7,9$, 1,9 Гц, 1H), 7,43-7,48 (m, 4H), 7,28-7,42 (m, 6H), 6,92-7,03 (m, 3H), 5,11 (s, 2H), 3,66-3,74 (m, 2H), 2,92 (t, $J=6,8$ Гц, 2H), 1,21 (t, $J=5,9$ Гц, 1H); LCMS $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+=363,3$, $[\text{2M}+\text{H}]^+=761,6$.

Получение 2-{2-[3-(бензилокси)-1,1':4',1''-терфенил-2'-ил]этокси}-1H-изоиндол-1,3(2H)-диона

[0114] Смесь 2-[3-(бензилокси)-1,1':4',1''-терфенил-2'-ил]этанола (2,046 г, 5,38 ммоль), трифенилфосфина (1,707 г, 6,51 ммоль) и N-гидроксифталимида (1,053 г, 6,45 ммоль) суспендировали в безводном тетрагидрофуране (30 мл) в атмосфере азота. Смесь охлаждали в водяной ванне со льдом. Добавляли по каплям диэтилазодикарбоксилат (1,130 г, 6,49 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (дихлорметан/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого воскообразного твердого вещества (2,509 г, 89%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) 7,75-7,82 (m, 2H), 7,69-7,74 (m, 2H), 7,61-7,68 (m, 3H), 7,43-7,53 (m, 5H), 7,32-7,43 (m, 4H), 7,28 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,21 (t, $J=7,9$ Гц, 1H), 6,86-6,96 (m, 2H), 6,79 (dd, $J=8,3$, 1,9 Гц, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,26 (t, $J=7,6$ Гц, 2H), 3,19 (t, $J=7,5$ Гц, 2H).

Получение 0-{2-[3-(бензилокси)-1,1':4',1''-терфенил-2'-ил]этил}гидроксиламина [0115] 2-{2-[3-(Бензилокси)-1,1':4',1''-терфенил-2'-ил]этокси}-1H-изоиндол-1,3(2H)-дион (1,769 г, 3,37 ммоль) суспендировали в абс. этаноле (65 мл). Добавляли гидразин-гидрат (230 мкл, 3,69 ммоль) и смесь нагревали при 65°C в атмосфере азота в течение 8 ч., затем давали возможность отстаиваться при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали. Осадок на фильтре промывали этанолом (2×30 мл). Объединенные фильтраты выпаривали до сухого состояния. Остаток суспендировали в дихлорметане (60 мл) и смесь фильтровали. Осадок на фильтре промывали дихлорметаном (2×30 мл). Объединенные фильтраты выпаривали до сухого

состояния. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (этилацетат/дихлорметан) с получением указанного в заголовке соединения в виде прозрачного масла (1,317 г, 99%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) 7,59-7,68 (m, 2H), 7,55 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,42-7,52 (m, 5H), 7,27-7,42 (m, 6H), 6,93-7,03 (m, 3H), 5,22 (br. s, 2H), 5,11 (s, 2H), 3,77 (t, $J=6,9$ Гц, 2H), 2,96 (t, $J=6,9$ Гц, 2H).

Получение 2'-(2-гидроксиэтил)-1,1':4',1''-терфенил-3-ола (A56f)

[0116] Раствор О-{2-[3-(бензилокси)-1,1':4',1''-терфенил-2'-ил]этил}гидроксиламина (1,317 г, 3,33 ммоль) в этилацетате (40 мл) добавляли к 10% палладию на угле (346 мг, 0,33 ммоль относительно Pd). Смесь гидрировали при 2,1 бар в течение 65 ч. Смесь фильтровали через целит. Осадок на фильтре промывали этилацетатом (2×40 мл). Объединенные фильтраты выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (метанол/дихлорметан) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого порошка (864 мг, 89%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) 7,59-7,68 (m, 2H), 7,53-7,58 (m, 1H), 7,41-7,53 (m, 3H), 7,33-7,40 (m, 1H), 7,26-7,33 (m, 2H), 6,88-6,96 (m, 1H), 6,79-6,87 (m, 2H), 5,14 (br. s, 1H), 3,71-3,84 (m, 2H), 2,97 (t, $J=6,8$ Гц, 2H), 1,35-1,48 (m, 1H); HPLC (градиент вода/ACN + 0,1% TFA) 99,19% при 220 нм; LCMS $[\text{M}+\text{H}_2\text{O}]^+=273,2$, $[\text{M}+\text{Na}]^+=313,2$.

Получение 2-[2-(3-гидрокси-1,1':4',1''-терфенил-2'-ил)этокси]-1H-изоиндол-1,3(2H)-диона (A56g)

[0117] Смесь 2'-(2-гидроксиэтил)-1,1':4',1''-терфенил-3-ола (864 мг, 2,98 ммоль), трифенилфосфина (946 мг, 3,61 ммоль) и N-гидроксифталимида (587 мг, 3,60 ммоль) суспендировали в безводном тетрагидрофуране (30 мл) в атмосфере азота. Смесь охлаждали в водяной ванне со льдом. Добавляли по каплям диэтилазодикарбоксилат (626 мг, 3,59 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (этилацетат/дихлорметан) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого порошка (1,265 г, 98%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) 7,79-7,88 (m, 2H), 7,71-7,79 (m, 2H), 7,56-7,68 (m, 3H), 7,41-7,54 (m, 3H), 7,31-7,40 (m, 2H), 7,23 (t, $J=7,9$ Гц, 1H), 6,93-7,00 (m, 1H), 6,88 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,75 (dd, $J=8,1, 2,1$ Гц, 1H), 5,72 (s, 1H), 4,40 (t, $J=7,7$ Гц, 2H), 3,21 (t, $J=7,7$ Гц, 2H); HPLC (градиент вода/ACN + 0,1% TFA) 98,52% при 220 нм; LCMS $[\text{M}+\text{Na}]^+=458,1$.

Получение 2'-[2-(аминоокси)этил]-1,1':4',1''-терфенил-3-ола (A56)

[0118] 2-[2-(3-Гидрокси-1,1':4',1''-терфенил-2'-ил)этокси]-1H-изоиндол-1,3(2H)-дион (999 мг, 2,29 ммоль) суспендировали в абс. этаноле (45 мл). Добавляли гидразин-гидрат (150 мкл, 2,40 ммоль). Смесь нагревали при 65°C в течение 4 ч. в атмосфере азота, затем давали возможность отстояться при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали. Осадок на фильтре промывали этанолом (2×20 мл). Объединенные фильтраты выпаривали до сухого состояния. Остаток суспендировали в дихлорметане (40 мл) и смесь фильтровали. Осадок на фильтре промывали дихлорметаном (2×20 мл). Объединенные фильтраты выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (метанол/дихлорметан) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого порошка (648 мг, 92%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) 7,60-7,66 (m, 2H), 7,54 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,41-7,51 (m, 3H), 7,33-7,39 (m, 1H), 7,26-7,32 (m, 2H), 6,89-6,96 (m, 1H), 6,79-6,87 (m, 2H), 5,29 (br. s, 3H), 3,82 (t, $J=6,9$ Гц, 2H), 2,98 (t, $J=7,0$ Гц, 2H); HPLC (градиент вода/ACN + 0,1% TPA) 95,36% при

220 нм; LCMS $[M+H]^+=306,2$, $[M+Na]^+=328,1$.

Пример 5. Синтез A56k

[0119] Синтетический путь, применяемый для получения A56k, показан на фигуре 5.

Получение 2-[3-(бензилокси)-1,1':4',1''-терфенил-2'-ил]-1-(метилсульфанил)

этилметилсульфоксида

[0120] 3-(Бензилоксин)-1,1':4'1''-терфенил-2'-карбальдегид (5,330 г, 14,6 ммоль)

растворяли в тетрагидрофуране (65 мл). Добавляли метил(метилсульфинил) метилсульфид (2,745 г, 22,1 ммоль) и гидроксид натрия (654 мг, 16,4 ммоль). Смесь нагревали при температуре возврата флегмы в атмосфере азота в течение ночи.

Реакционную смесь разделяли между этилацетатом (400 мл) и водой (200 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (2×200 мл). Объединенные слои этилацетата промывали водой (2×200 мл) и солевым раствором (200 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (этилацетат/дихлорметан) с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-оранжевого масла (3,733 г, 54%). 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 8,14 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,62-7,72 (m, 4H), 7,42-7,53 (m, 5H), 7,39 (t, J=7,3 Гц, 3H), 7,29-7,36 (m, 2H), 6,90-7,01 (m, 3H), 5,10 (s, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,28 (s, 3H).

Получение этил[3-(бензилокси)-1,1':4',1''-терфенил-2'-ил]ацетата

[0121] 2-[3-(Бензилокси)-1,1':4',1''-терфенил-2'-ил]-1-(метилсульфанил)

этилметилсульфоксид (3,733 г, 7,93 ммоль) растворяли в этаноле (70 мл). Добавляли конц. хлористоводородную кислоту (6,6 мл) и смесь нагревали при температуре возврата флегмы в течение 5 дней. Реакционную смесь разделяли между этилацетатом (500 мл) и водой (250 мл). Слой этилацетата промывали водой (200 мл) и солевым раствором (200 мл), сушили над безводн. сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (дихлорметан) с получением указанного в заголовке соединения в виде желто-оранжевого масла (2,129 г, 64%). 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 7,60-7,68 (m, 2H), 7,59 (br. s, 1H), 7,55 (dd, J=8,0, 1,6 Гц, 1H), 7,42-7,50 (m, 4H), 7,29-7,42 (m, 6H), 6,92-7,04 (m, 3H), 5,09 (s, 2H), 4,10 (q, J=7,0 Гц, 2H), 3,65 (s, 2H), 1,21 (t, J=7,1 Гц, 3H); LCMS $[M+H]^+=423,1$.

Получение [3-(бензилокси)-1,1':4',1''-терфенил-2'-ил]уксусной кислоты

[0122] Этил[3-(бензилокси)-1,1':4',1''-терфенил-2'-ил]ацетат (414 мг, 0,98 ммоль)

растворяли в этаноле (15 мл). Добавляли раствор гидроксида натрия (1 М, 3 мл, 3 ммоль) и смесь нагревали при 70°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разделяли между этилацетатом (45 мл) и хлористоводородной кислотой (1 М, 15 мл). Слой этилацетата промывали водой (15 мл) и солевым раствором (15 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат выпаривали до сухого состояния с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-коричневого порошка (350 мг, 91%). 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 7,59-7,65 (m, 2H), 7,53-7,59 (m, 2H), 7,40-7,48 (m, 4H), 7,27-7,39 (m, 6H), 6,96-7,02 (m, 2H), 6,91-6,96 (m, 1H), 5,08 (s, 2H), 3,68 (s, 2H).

Получение (3-гидрокси-1,1':4',1''-терфенил-2'-ил)уксусной кислоты (A56k)

[0123] [3-(Бензилокси)-1,1':4',1''-терфенил-2'-ил]уксусную кислоту (350 мг, 0,89 ммоль) суспендировали в уксусной кислоте (9 мл) и конц. хлористоводородной кислоте (2,2 мл). Смесь нагревали при 100°C в течение 2,25 ч. Реакционную смесь выливали в воду (60 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (60 мл). Слой этилацетата промывали водой (2×30 мл) и солевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат выпаривали до сухого состояния. Остаток суспендировали

в толуоле (20 мл) и выпаривали до сухого состояния. Данный процесс повторяли. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (этилацетат/дихлорметан) с получением указанного в заголовке соединения в виде воскообразного коричневого твердого вещества (189 мг, 70%). Продукт суспендировали в смеси 7,5% дихлорметана/гексанов и выделяли посредством фильтрации с получением бледно-бежевого порошка.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) 7,58-7,65 (m, 2H), 7,51-7,58 (m, 2H), 7,40-7,48 (m, 2H), 7,31-7,39 (m, 2H), 7,26-7,30 (m, 1H), 6,87-6,92 (m, 1H), 6,79-6,86 (m, 2H), 3,69 (s, 2H); HPLC (градиент вода/ACN + 0,1% TFA) 95,58% при 220 нм; LCMS [M-H]⁻=303,1, [2M-H]⁻=607,3.

Пример 6. Синтез промежуточного соединения А31-4

[0124] Синтетический путь, применяемый для получения А31-4, показан на фигуре 6.

Получение метил-2-бром-5-иодбензоата

[0125] Смесь 2-бром-5-иодбензойной кислоты (20,070 г, 61,4 ммоль) и карбоната калия (12,698 г, 91,9 ммоль) суспендировали в ОМР (45 мл). Добавляли подметан (11,373 г, 80,1 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разделяли между диэтиловым эфиром (400 мл) и водой (250 мл). Слой простого эфира промывали водой (2×120 мл) и соевым раствором (120 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат выпаривали до сухого состояния с получением указанного в заголовке соединения в виде оранжевого масла (20,451 г, 98%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) 8,10 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,62 (d, J=8,4, 2,1 Гц, 1H), 7,38 (d, J=8,2 Гц, 1H), 3,93 (s, 3H). [Ссылка: WO 2004/048314].

Получение метил-4-бромбифенил-3-карбоксилата

[0126] Метил-2-бром-5-иодбензоат (10,019 г, 29,4 ммоль), фенилбороновую кислоту (3,571 г, 29,3 ммоль) и карбонат калия (8,112 г, 58,7 ммоль) растворяли в смеси толуола (200 мл), абс. этанола (50 мл) и воды (25 мл). Реакционную колбу продували азотом и азот барботировали через смесь в течение 30 мин. Добавляли тетракис(трифенилфосфин) палладий (3,401 г, 2,94 ммоль) в потоке азота. Азот барботировали через реакционную смесь в течение 15 мин. Смесь нагревали при температуре возврата флегмы в течение 12 ч., затем давали возможность отстаиваться при комнатной температуре. Реакционную смесь разделяли между толуолом (100 мл) и водой (300 мл). Водный слой экстрагировали толуолом (100 мл). Объединенные слои толуола промывали соевым раствором (150 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (дихлорметан/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения в виде оранжевого масла (8,092 г, 84%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) 8,01 (d, J=2,3 Гц, 1H), 7,72 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,52-7,60 (m, 3H), 7,43-7,49 (m, 2H), 7,36-7,42 (m, 1H), 3,96 (s, 3H).

Получение (4-бромбифенил-3-ил)метанола

[0127] Получали раствор метил-4-бромбифенил-3-карбоксилата (6,992 г, 24,0 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (80 мл) в атмосфере азота. Получали суспензию алюмогидрида лития (692 мг, 18,2 ммоль) в безводн. тетрагидрофуране (60 мл) в атмосфере азота и охлаждали в водяной ванне со льдом. Раствор сложного эфира переносили в суспензию алюмогидрида лития с помощью канюли. Смесь перемешивали в водяной ванне со льдом в течение 40 мин. Избыточный алюмогидрид лития гасили путем добавления по каплям воды (1,75 мл), 15% раствора гидроксида натрия (1,75 мл) и воды (7 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 40 мин. Добавляли этилацетат (290 мл) и смесь фильтровали через целит. Осадок на фильтре

промывали этилацетатом (2×140 мл). Объединенные фильтраты выпаривали до сухого состояния. Остаток объединяли с неочищенными продуктами подобных реакций с метил-4-бромбифенил-3-карбоксилатом (1,024 г, 3,51 ммоль) и смесь очищали с помощью флэш-хроматографии (дихлорметан/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-оранжевого масла, которое затвердевало при отстаивании (6,729 г, 93%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) 7,71 (d, J=2,1 Гц, 1H), 7,53-7,64 (m, 3H), 7,41-7,48 (m, 2H), 7,32-7,41 (m, 2H), 4,82 (d, J=6,4 Гц, 2H), 2,01 (t, J=6,4 Гц, 1H).

Получение 4-бромбифенил-3-карбальдегида (A31-4)

[0128] Активированный оксид марганца (IV) (19,279 г, 222 ммоль) добавляли в раствор (4-бромбифенил-3-ил)метанола (5,844 г, 22,2 ммоль) в толуоле (90 мл). Смесь перемешивали при 60°C в атмосфере азота в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит. Осадок на фильтре промывали толуолом (2×20 мл). Объединенные фильтраты выпаривали до сухого состояния с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого масла, которое затвердевало при отстаивании (4,782 г, 82%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) 10,41 (s, 1H), 8,14 (d, J=2,1 Гц, 1H), 7,70-7,74 (m, 1H), 7,65-7,70 (m, 1H), 7,56-7,63 (m, 2H), 7,43-7,51 (m, 2H), 7,36-7,43 (m, 1H).

Пример 7. Синтез A26 и A27

[0129] Синтетический путь, применяемый для получения A26 и A27, показан на фигуре 7.

Стадия 1 - i) тетрафторборат 1-карбоэтоксиклопропилтрифенилфосфония, DMF, 2 ч., 80°C, ii) A31-4, 18 ч., 80°C (по материалам Chung et al Org. Letts, 2011 Vol. 13, No. 19, 5338-5341).

Стадия 2 - TFA, DCM (по материалам WO2009/89359).

Стадия 3 - 3-гидроксибензолбороновая кислота, K₂CO₃, H₂O, 1,4-диоксан, Pd(PPh₃)₄, 18 ч., 75°C.

Стадия 4 - H₂ (атмосфера), 5 мол. % Pd/C в MeOH, 18 ч., 50°C (по материалам WO 2005/90300).

Пример 8. Синтез A31

[0130] Синтетический путь, применяемый для получения A31, показан на фигуре 8.

Стадия 1 - N-ацилглицин, Ac₂O, AcONa, нагрев, 6 ч.

Стадия 2 - 3 M HCl, нагрев.

Стадия 3 - **Mel**, DBU, DMF, нагрев.

Стадия 5 - метоксикарбонилметилтрифенилфосфоран, толуол, получение смеси E- и Z-изомеров.

Стадия 5 - NaOH, нагрев

(стадии 1-5 по материалам Wong et al, Synthesis, 1992, 793-797 и **Queffe'lec** et al, Eur. J. Chem., 2008, 43 (10), 2268-2271).

Стадия 6 - мочевины, толуол, нагрев (E-изомер оставался непрореагировавшим - как описано в WO 2008/15139).

Стадия 7 - 3-гидроксибензолбороновая кислота, K₂CO₃, H₂O, 1,4-диоксан, Pd(PPh₃)₄, 18 ч., 75°C.

Пример 9. Синтез A35

[0131] Синтетический путь, применяемый для получения A35, показан на фигуре 9.

Стадия 1 - NaBH₄, MeOH, к.т.

Стадия 2 - PBr₃, THF (как описано в Yu et al, Org. Letts, 2009, vol. 11(2), 469-472).

Стадия 3 - (4-формил-5-метилизоксазол-3-ил)-карбаминовой кислоты третбутиловый сложный эфир, $n\text{BuLi}$, THF (как описано в Konoike et al Tet. Letts, Vol. 37, No. 19, 3339-3342, 1996).

Стадия 4 - TFA, DCM, к. т.

5 Стадия 5 - 3-гидроксибензолбороновая кислота, K_2CO_3 , H_2O , 1,4-диоксан, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, 18 ч., 75°C .

Пример 10. Синтез A45

[0132] Синтетический путь, применяемый для получения A45, показан на фигуре 10.

Стадия 1 - HNMeOMe.HCl , CDI, DIPEA, DCM (по материалам WO 2011/119518).

10 Стадия 2 - бензолбороновая кислота, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, K_2CO_3 , толуол : этанол : вода, нагрев, 12 ч.

Стадия 3 - MeMgBr , THF, 0°C (как описано в EP 2455380).

Стадия 4 - Br_2 , EtOH, к. т.(как описано в WO 2008/157726).

15 Стадия 5 - 1,3-тиазолидин-2,4-дион, K_2CO_3 , TBAI, DMF, к.т., 2 ч. (по материалам Nagarapu et al, Euro. J. Med. Chem. 71, (2014), 91-97).

Стадия 6 - NaOH в MeOH или NEt_3 в EtOH) (по материалам Shvaika et al, J. Org. Chem. USSR, 1983, vol. 19, #8, 1533-1543).

20 Стадия 7 - 3-гидроксибензолбороновая кислота, K_2CO_3 , H_2O , 1,4-диоксан, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, 18 ч., 75°C .

Пример 11. Синтез A79

[0133] Синтетический путь, применяемый для получения A79, показан на фигуре 11.

Стадия 1 - 4-оксазолидинон-2-тион, NaOAc, HOAc.

25 Стадия 2 - **Mel**, $(i\text{-Pr})_2\text{NEt}$.

Стадия 3 - HCl, EtOH, H_2O

(стадии 1-3 по материалам Unangst et al, J. Med. Chem. 1994, 37, 322-328).

Стадия 4 - 3-гидроксибензолбороновая кислота, K_2CO_3 , H_2O , 1,4-диоксан, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, 18 ч., 75°C .

30 Стадия 5 - H_2 (атмосфера), 5 мол. % Pd/C в MeOH, 18 ч., 50°C .

Пример 12. Синтез A81

[0134] Синтетический путь, применяемый для получения A81, показан на фигуре 12.

Стадия 1.

35 i) Из 5,02 г A31-3 получали требуемый продукт A31-4 (5,027 г, выход 96%).

ii) Из 20,1 г, мол. A31-3 получали требуемый продукт A31-4 (20,451 г, выход 98%).

Стадия 2.

i) 0,984 г A31-4 (1,0 экв. $\text{PhB}(\text{OH})_2$, 0,05 экв. $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$, 2 экв. K_2CO_3 , диоксан/этанол/ вода, 85°C , 16 ч.). При помощи TLC наблюдали полное расщепление A31-4.

40 Неочищенный продукт разделяли на фракции колоночной хроматографией. Чистых образцов не получили, но благодаря ^1H ЯМР анализу выявляли по меньшей мере 4 продукта, в том числе бифенил, соответствующие A31-5.

ii) Из 10 г A31-4 получали требуемый продукт A31-5 (8,1 г, 84%).

Стадия 3.

45 i) Из 0,809 г A31-5 (1,5 экв. LiAlH_4 , к.т., 16 ч.) получали требуемый продукт A31-6 (0,340 г, 47%) и нежелательное des-бромосоединение (бифенил-3-илметанол): 0,208 г, 41%.

ii) Из 0,510 г A31-5 (1,5 экв. LiAlH_4 , 0°C , 50 мин.) получали требуемый продукт

(неочищенный) A31-6 (0,435 г, 95%). Согласно ¹H ЯМР в нем содержалось 10 мол. % des-бромосоединения. Очистка в составе предстоящей более крупной партии.

iii) Из 0,514 г A31-5 (0,75 экв. LiAlH₄, 0°C, 50 мин.) получали требуемый продукт (неочищенный) A31-6 (0,453 г, 98%). Согласно ¹H ЯМР в нем содержалось 5,5 мол. % des-бромосоединения.

iv) Из 6,992 г A31-5 (0,75 экв. LiAlH₄, 0°C, 40 мин.) получали неочищенный продукт A31-6 (6,183 г), который согласно ¹H ЯМР содержал 5,5 мол. % des-бромосоединения. Объединяли его с продуктами двух экспериментальных реакций и очищали при помощи колоночной хроматографии с получением A31-6 (6,729 г, 93%).

Стадия 4.

Из 0,102 г A31-6 (1,2 экв. 3-(HO)C₆H₄B(OH)₂, 0,1 экв. Pd(PPh₃)₄, 3 экв. K₂CO₃, смеси толуола/этанола/воды, Δ, 17 ч.) получали требуемый продукт A81 (0,054 г, выход 50%).

Пример 13. Скрининг соединений *in vitro*

[0135] Систему xCELLigence SP (Roche) использовали для измерения изменений клеточного импеданса (клеточного индекса) после обработки бычьих аортальных эндотелиальных клеток (Европейская коллекция клеточных культур) тестовым соединением. В этой *in vitro* клеточной экспериментальной системе отрицательный профиль импеданса коррелирует со снижением артериального давления у крыс - снижение импеданса связано с вазодилатацией, и увеличение импеданса связано с вазоконстрикцией (Stallaert W., Dorn J.F., van der Westhuizen E., Audet M. & Bouvier M. Impedance responses reveal β-adrenergic signaling pluridensitometry and allow classification of ligands with distinct signalling profiles, PLoS ONE 2012; 7 (1): e29420, doi: 10.1371 /journal.pone.0029420).

[0136] Вкратце, 50 мкл среды для культивирования клеток (DMEM с низким уровнем глюкозы, дополненная 15% фетальной бычьей сыворотки при 37°C) добавляли в каждую лунку E-Plate 96 (Roche) и измеряли фоновый импеданс в каждой лунке. Затем 50 мкл суспензии бычьих аортальных эндотелиальных клеток (10000 клеток/лунка) добавляли в соответствующие лунки E-Plate 96. Отслеживали клеточный индекс каждой лунки E-Plate 96 при помощи установки RTCA SP внутри инкубатора для культивирования клеток. После инкубации в течение ночи на протяжении 16-20 часов при 5% CO₂ и влажности 95% 100 мкл раствора тестового соединения (тестовые соединения готовили в DMSO и разбавляли средой для культивирования клеток до концентрации, составляющей 62,5 мкМ, 125 мкМ или 250 мкМ тестового соединения, с конечной концентрацией DMSO 0,25%) добавляли в соответствующие лунки E-Plate 96 и значения клеточного индекса измеряли сразу же после обработки соединением через каждые 20 секунд в течение 3 часов. Значение клеточного индекса корректировали относительно исходного уровня путем вычитания клеточного индекса обработанных носителем клеток и нормализовали путем деления на клеточный индекс в момент времени непосредственно перед добавлением соединения. Нормализованный относительно исходного уровня клеточный индекс в зависимости от времени наносили на график с помощью программного обеспечения Roche RTCA.

[0137] Реакции с отрицательным импедансом для бычьих аортальных эндотелиальных клеток, которые наблюдали с A6, A26, A27, A30, A32, A35, A56, A56f, A56g, A56k и A81 (фигура 13), указывали на то, что эти соединения являются вазодилататорами.

[0138] Клетки проксимальных почечных канальцев человека (НРСТ-wt-05) и крысы (NRK-52E) (выращенные в среде II для кератиноцитов + добавка для роста кератиноцитов + 5 нг/мл рекомбинантного эпидермального фактора роста человека + 5% FBS + 2

мМ глутамин или DMEM + 10% FBS + 1% NEAA + 2 мМ глутамин соответственно) помещали в 96-луночные планшеты в концентрации, составляющей 10000 клеток/луночка, и инкубировали при 37°C с 5% CO₂ в течение ночи. Тестовые соединения в

концентрациях, составляющих 32 мкМ или 63 мкМ, инкубировали с клетками проксимальных почечных канальцев человека или крысы в течение 2 часов при 37°C и 5% CO₂. Затем добавляли цис-диамминдихлорплатину (III) (цисплатин) в концентрации, составляющей 5 мкг/мл для клеток человека и 12,5 мкг/мл для клеток крысы. Далее каждую клеточную популяцию инкубировали в течение 24 часов при 37°C с 5% CO₂.

Придерживались изначальных концентраций тестового соединения A32. Для оценки цитотоксических эффектов цисплатина на клетки проксимальных почечных канальцев человека и крысы использовали имеющую высокую растворимость в воде тетразолиевую соль, WST-8, которая восстанавливается при помощи дегидрогеназ в клетках с образованием формазана, водорастворимого, имеющего желтый цвет индикаторного красителя, следуя инструкциям изготовителя (в частности, анализ с набором 8 для определения количества клеток (ССК-8) от Sigma). Степень абсорбции в планшетах реагента WST-8 (ССК-8) затем измеряли при 450 нм с помощью считывающего устройства для планшетов Thermo Scientific Multiskan EX.

[0139] Показатель клеточной смерти, индуцированной цисплатином, который снижался в культурах клеток проксимальных почечных канальцев человека и крысы, обработанных 32 мкМ или 63 мкМ A32 в течение 24 часов (фигура 14), указывал на то, что это соединение снижает степень отмирания клеток проксимальных почечных канальцев.

Пример 14. Скрининг соединений in vivo

[0140] Четырнадцатинедельных SHR на рационе с 2,2% соли (Glen Forrest Stockfeeders) случайным образом распределяли в контрольную группу в начальный момент времени, группу обработки тестовым соединением (500 пкмоль/кг/мин.) в питьевом растворе или контрольным питьевым раствором (5% этанола в деионизированной дистиллированной воде (в каждой группе n=5). Крыс, распределенных в контрольную группу в начальный момент времени (крысы возрастом 14 недель), анестезировали и собирали их почки и сердца, в то время как крыс, распределенных в группы для обработки контролем и тестовым соединением, взвешивали дважды в неделю и отслеживали их потребление питьевого раствора, чтобы обеспечить регулирование концентрации тестового соединения в питьевом растворе для поддержания постоянной дозы в течение 4-недельного периода исследования (крысы возрастом 18 недель). По завершению периода исследования крыс анестезировали и собирали их почки и сердца.

[0141] Четырнадцатинедельных SHR на рационе с высоким содержанием жира (Glen Forrest Stockfeeders) случайным образом распределяли в группы питьевого раствора с тестовым соединением (500 пкмоль/кг/мин. тестового соединения в 10% этаноле в деионизированной дистиллированной воде) или контрольного питьевого раствора (10% этанола в деионизированной дистиллированной воде). Через 4 недели крыс анестезировали, брали образцы крови для анализа уровней аминотрансферазы (AST) в плазме крови и собирали печенки.

[0142] Для количественной оценки фиброза тканей и/или содержания жира срезы тканей толщиной ≤3 мм фиксировали в 10% забуференном формалине в течение 24 часов, обрабатывали и заливали в парафин. Поперечные срезы толщиной три микрометра окрашивали с использованием трехцветного окрашивания по Массону. Минимум 20 случайных полей при **x20** увеличении с поперечных срезов (5 на каждом

из 2 уровней) оцифровывали и определяли степень фиброза как процент от площади поля каждого оцифрованного изображения с использованием Image-Pro Plus V.7 (Media Cybernetics, Бетесда, Мэриленд, США), затем усредняли для определения уровня фиброза и/или содержания жира для каждой крысы.

5 [0143] Уровни AST в плазме крови измеряли при помощи аппарата RefloVET Plus (Roche) с использованием расходных пластинок с магнитными идентификаторами анализа, узнаваемыми аппаратом. Калибровочный стандарт использовали в аппарате перед каждым применением и устройство эксплуатировали согласно инструкциям изготовителя. Результаты представлены в виде международных единиц на литр (IU/L).

10 [0144] Степень проявления фиброза в почке через 4 недели лечения с помощью 500 пмоль/кг/мин. A32, которая снижалась по сравнению с контрольными крысами возрастом 18 недель (фигура 15), указывала на то, что это соединение предотвращает развитие фиброза почек.

15 [0145] Степень проявления фиброза миокарда через 4 недели лечения с помощью 500 пмоль/кг/мин. A32, которая снижалась по сравнению с контрольными крысами возрастом 14 и 18 недель (фигура 16), указывала на то, что это соединение предотвращает развитие фиброза миокарда и способствует устранению развившегося фиброза миокарда.

20 [0146] Степень проявления фиброза печени через 6 недель лечения с помощью 500 пмоль/кг/мин. A6, A27, A32 и A56f, которая снижалась по сравнению с контрольными крысами (фигура 17, * $p < 0,025$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,005$), указывала на то, что эти соединения предотвращают развитие фиброза печени.

25 [0147] На срезах, окрашенных с применением трехцветного окрашивания по Массону, где видны портальные тракты, можно видеть, что фиброзные тяжи тянутся от портальных трактов (стрелки) и нарушают структуру ткани контрольной крысы (фигура 18A). На срезах, полученных от крыс, обработанных с помощью A32 (фигура 18B), A6 (фигура 18C), A27 (фигура 18D), A56 (фигура 18E) и A56f (фигура 18F), была восстановлена нормальная структура ткани.

30 [0148] На срезах, окрашенных с применением трехцветного окрашивания по Массону, на которых видна ткань сердца, полученная от контрольных крыс (фигура 19A), фиброзная ткань присутствует на всем срезе, при этом находится между мышечными волокнами, а в некоторых случаях окружает и заменяет мышечные волокна (стрелки). На секциях, на которых видна ткань сердца, полученная от крыс, обработанных с помощью A32 (фигура 19B), присутствует минимальное количество фиброзной ткани, 35 и была восстановлена нормальная структура ткани.

[0149] Количество жира в печени через 4 недели лечения с помощью 500 пмоль/кг/мин. A27, A32 и A56, которое снижалось по сравнению с контрольными крысами возрастом 18 недель (фигура 20, * $p < 0,05$), указывало на то, что эти соединения снижают степень накопления жира в печени.

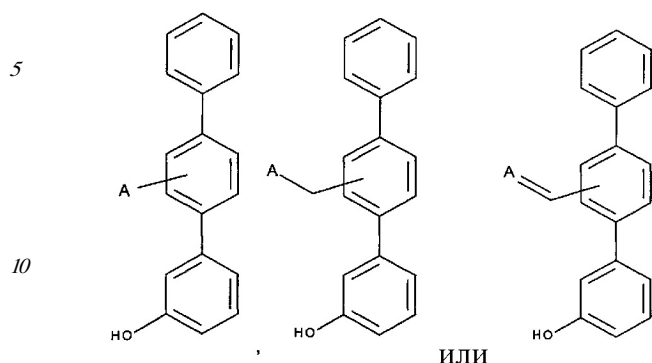
40 [0150] Уровни AST в плазме крови, которые снижались у крыс, обработанных с помощью A32 и A56f, по сравнению с контрольными крысами (фигура 21, * $p < 0,025$), указывали на то, что эти соединения предотвращают повреждение печени.

Пример 15. Сравнение скрининга соединений *in vitro* и *in vivo*

45 [0151] Сравнение клеточного импеданса бычьих аортальных эндотелиальных клеток и уровня фиброза печени у SHR, обработанных различными тестовыми соединениями, показало, что анализ *in vitro* указывает на способность тестовых соединений уменьшать фиброз в печени (фигура 22, $R^2=0,925$).

(57) Формула изобретения

1. Соединение формулы:



где

А выбран из:

15 частично насыщенного или ненасыщенного 5- или 6-членного гетероцикла, выбранного из пирролила, пиразолила, имидазолила, триазолила, имидазолидинила, пирролидинила, пирролидиниленна, дигидропирролила, изоксазолил-дигидрооксазолила, изоксазолидинила, оксазолидинила и оксазолила, где указанный частично насыщенный или ненасыщенный 5- или 6-членный гетероцикл необязательно

20 замещен одним или несколькими заместителями, представляющими собой оксо, C_{1-6} алкил, амина, гидроксил или галоген;

 C_{1-6} алкоксиламина;

25 C_{1-6} алкиламина, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, представляющими собой C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, гидроксил или галоген;

 C_{0-6} алкил-карбоновой кислоты; C_{1-6} алкилгидроксила;

насыщенного или ненасыщенного C_{0-6} алкил-бициклического-гетероцикла, выбранного из индолила, изоиндолила, индолинила и изоиндолинила, где указанный насыщенный или ненасыщенный C_{0-6} алкил-бициклический-гетероцикл необязательно

30 замещен одним или несколькими оксо; и

насыщенного или ненасыщенного C_{1-6} алкоксил-бициклического-гетероцикла, выбранного из индолила, изоиндолила, индолинила и изоиндолинила, где указанный насыщенный или ненасыщенный C_{1-6} алкоксил-бициклический-гетероцикл

35 необязательно замещен одним или несколькими оксо, или его фармакологически приемлемая соль.

2. Соединение по п. 1, где C_{1-6} алкоксиламин представляет собой аминоксиметил.

40 3. Соединение по п. 1, где C_{1-6} алкиламин необязательно замещен моно-, ди- или тризамещенным галогеналкилом, наиболее предпочтительно трифторметаном.

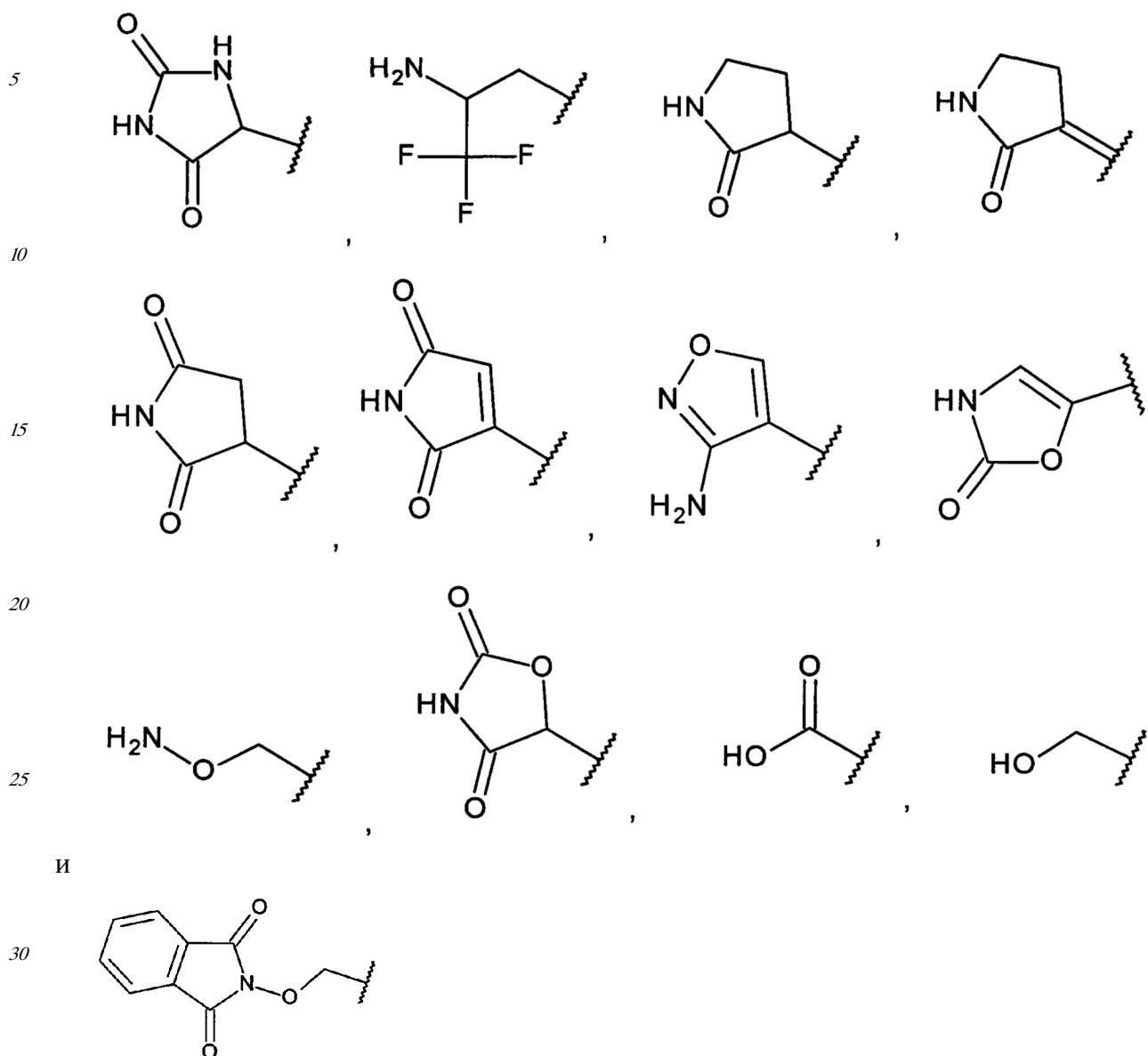
4. Соединение по п. 1, где C_{0-6} алкил-карбоновая кислота представляет собой карбоновую кислоту.5. Соединение по п. 1, где C_{1-6} алкилгидроксил представляет собой метилгидроксил.

45 6. Соединение по п. 1, где C_{0-6} алкил-бициклический-гетероцикл необязательно замещен диоксо.

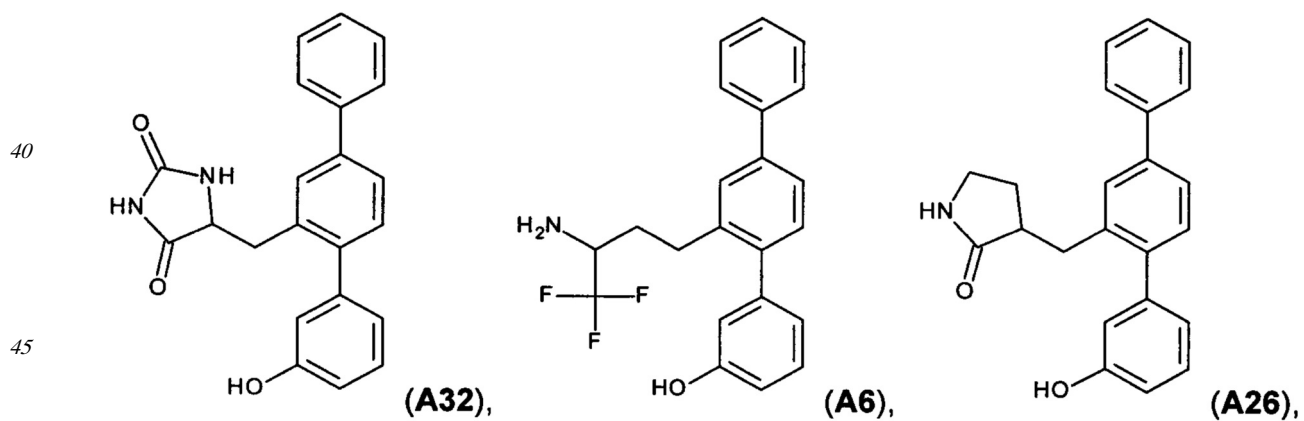
7. Соединение по п. 1, где C_{1-6} алкоксил-бициклический-гетероцикл представляет

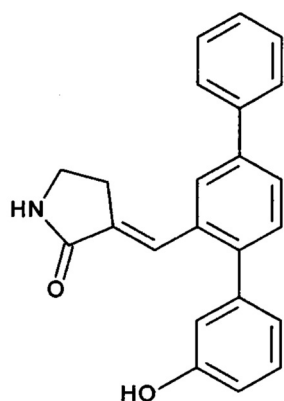
с собой метокси- или этокси-бициклический-гетероцикл.

8. Соединение по п. 1, где А выбран из:

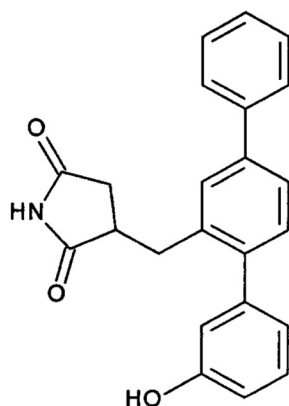


9. Соединение по любому из пп. 1-8, где соединение выбрано из группы, состоящей из:

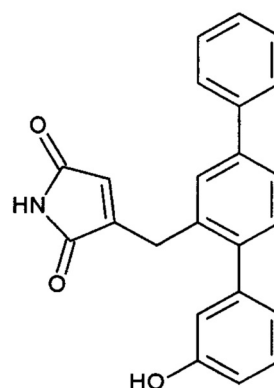




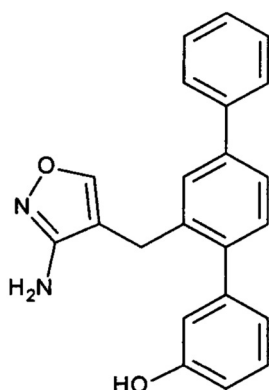
(A27),



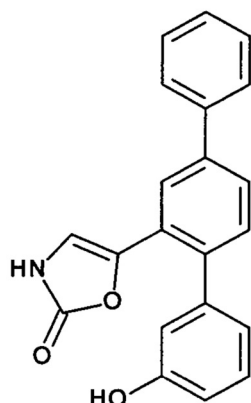
(A30),



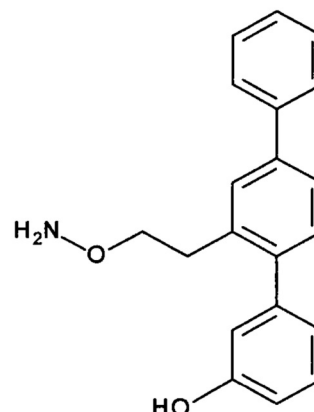
(A31),



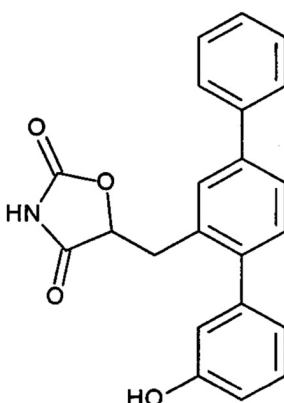
(A35),



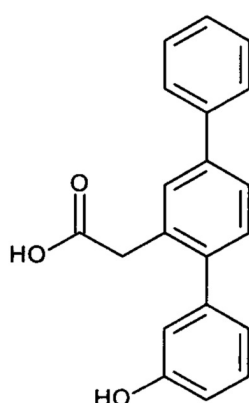
(A45),



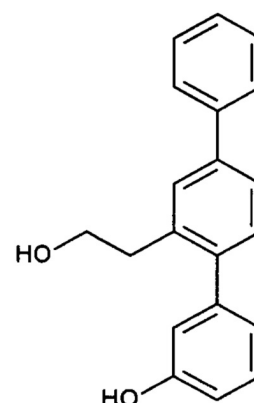
(A56),



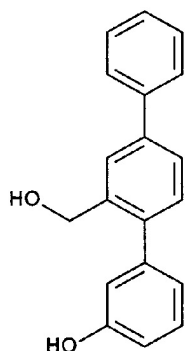
(A79),



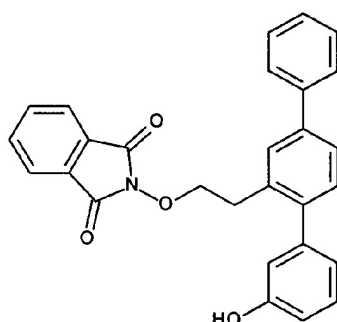
(A56k),



(A56f),



(A81) и



(A56g),

или его фармакологически приемлемая соль.

10. Фармацевтическая композиция, содержащая эффективное количество соединения по любому из пп. 1-9 и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, для

профилактического или терапевтического лечения фиброза.

11. Способ профилактического или терапевтического лечения фиброза у субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества соединения по любому из пп. 1-9.

5 12. Способ по п. 11, где лечение предотвращает, ослабляет или замедляет прогрессирование фиброза.

13. Способ по п. 11, где лечение уменьшает развившийся фиброз.

14. Способ по п. 11, где лечение восстанавливает нормальную структуру ткани.

10 15. Способ по любому из пп. 11-13, где фиброз представляет собой фиброз миокарда, фиброз почек и/или фиброз печени.

16. Применение соединения по любому из пп. 1-9 для изготовления лекарственного средства для лечения фиброза.

17. Применение по п. 16, где лекарственное средство предотвращает, ослабляет или замедляет прогрессирование фиброза.

15 18. Применение по п. 16, где лекарственное средство уменьшает развившийся фиброз.

19. Применение по п. 16, где лекарственное средство восстанавливает нормальную структуру ткани.

20. Применение по любому из пп. 16-18, где фиброз представляет собой фиброз миокарда, фиброз почек и/или фиброз печени.

20 21. Способ предотвращения, снижения степени или замедления накопления жира в печени субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества соединения по любому из пп. 1-9.

22. Способ предотвращения, снижения степени или замедления отмирания клеток почечных канальцев у субъекта, включающий введение субъекту эффективного
25 количества соединения по любому из пп. 1-9.

23. Способ восстановления нормальной структуры ткани у субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества соединения по любому из пп. 1-9.

24. Применение соединения по любому из пп. 1-9 для изготовления лекарственного средства для предотвращения, снижения степени или замедления накопления жира в
30 печени.

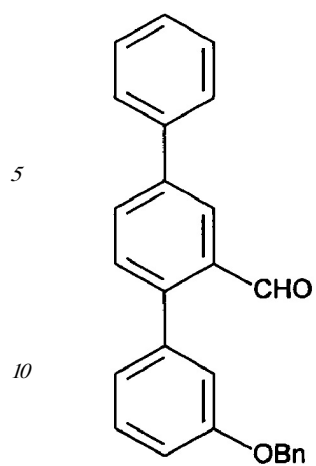
25. Применение соединения по любому из пп. 1-9 для изготовления лекарственного средства для предотвращения, снижения степени или замедления отмирания клеток почечных канальцев.

26. Применение соединения по любому из пп. 1-9 для изготовления лекарственного
35 средства для восстановления нормальной структуры ткани.

27. Соединение формулы:

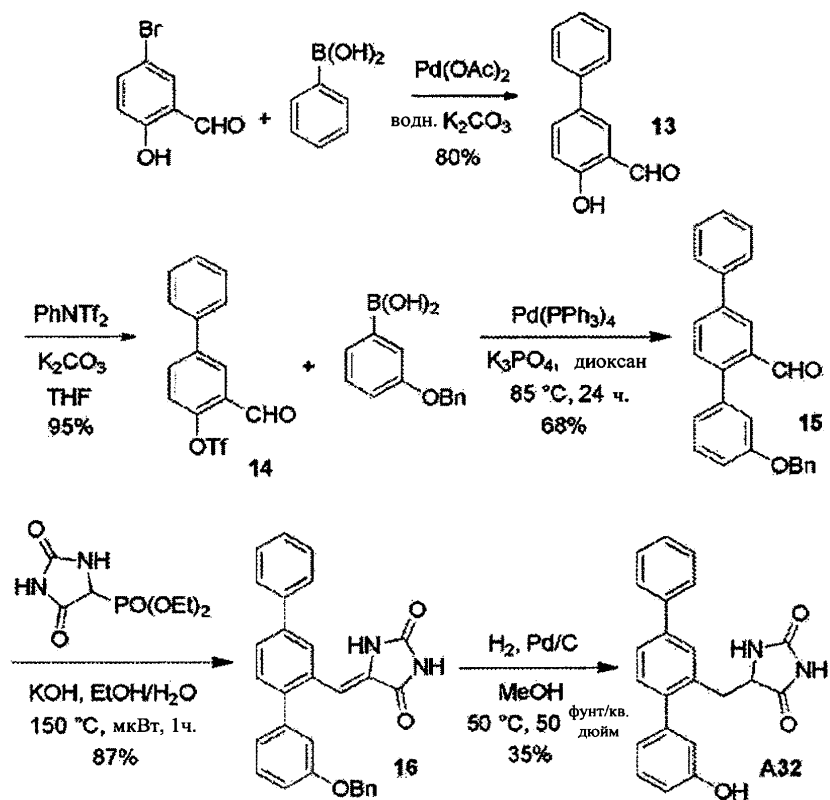
40

45



1

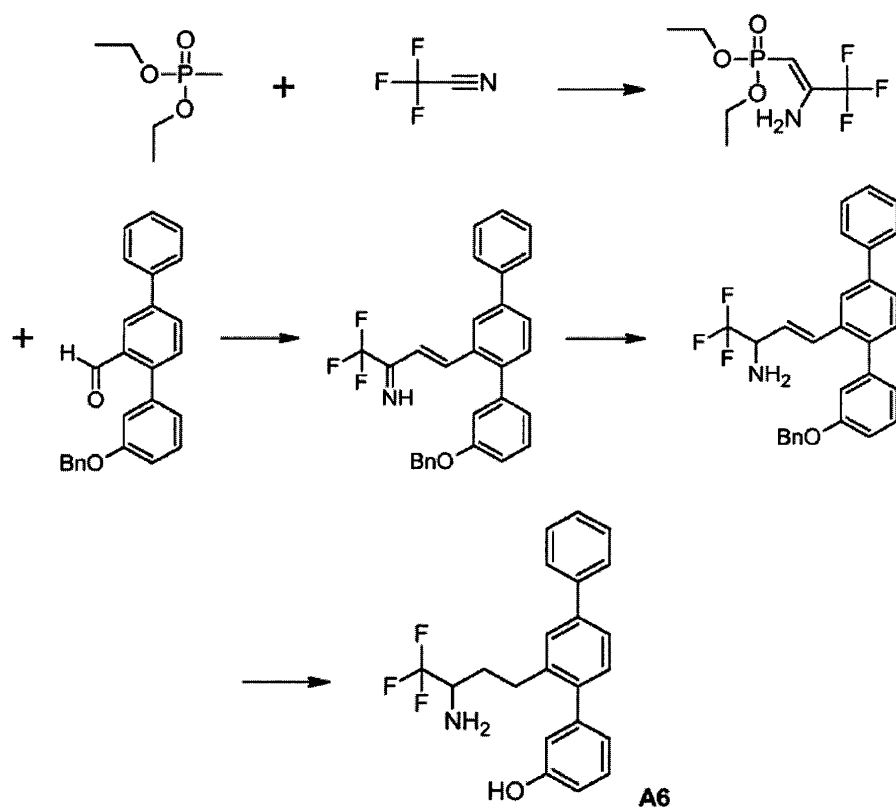
1/15



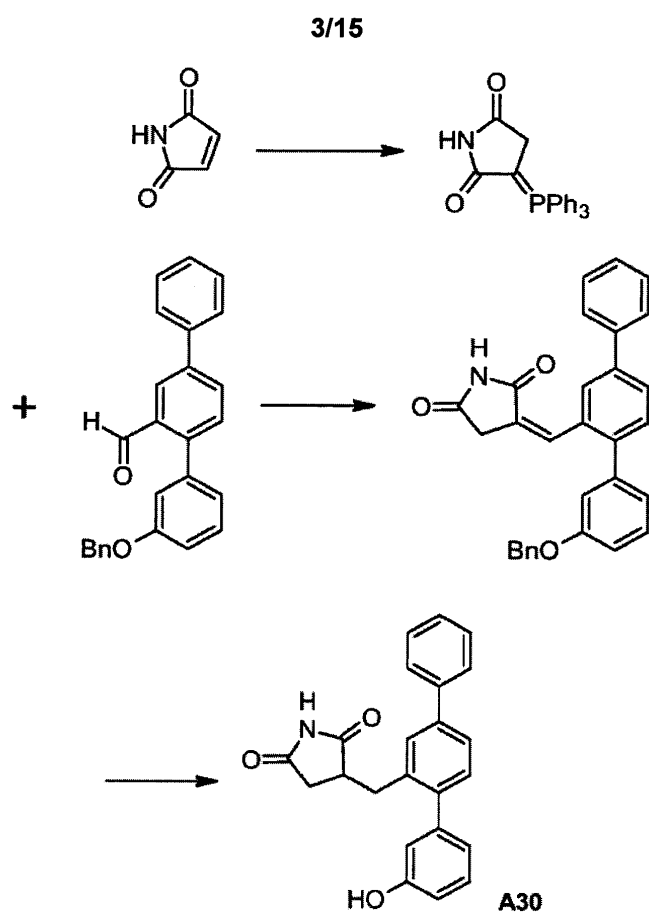
Фигура 1

2

2/15



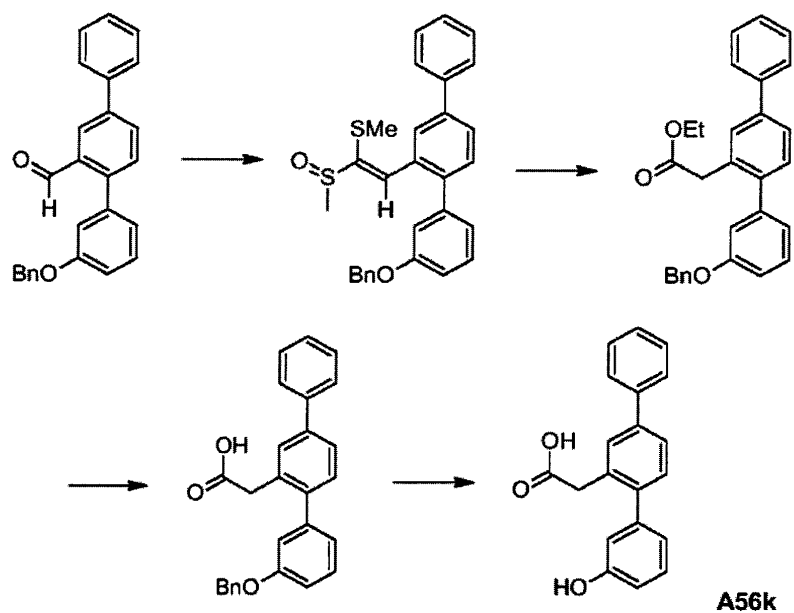
Фигура 2



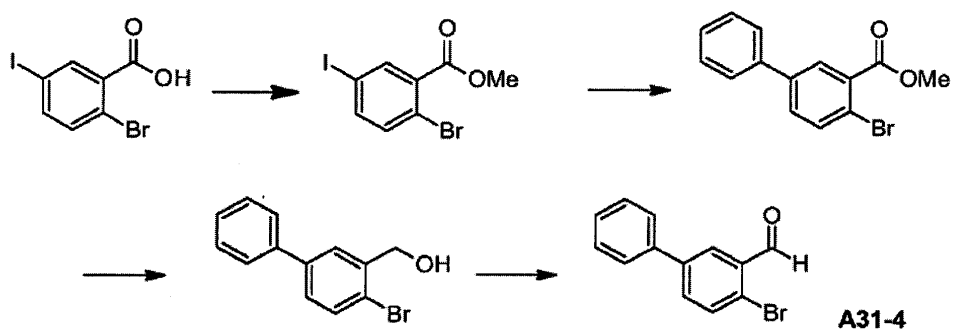
Фигура 3



5/15

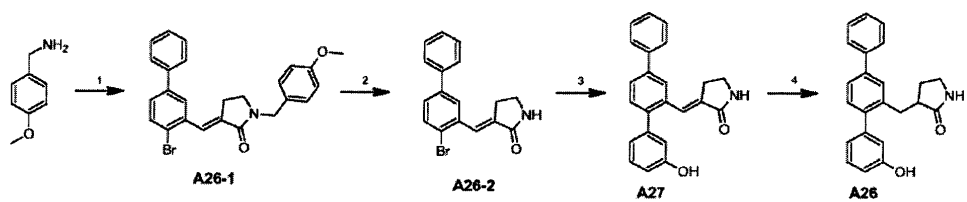


Фигура 5

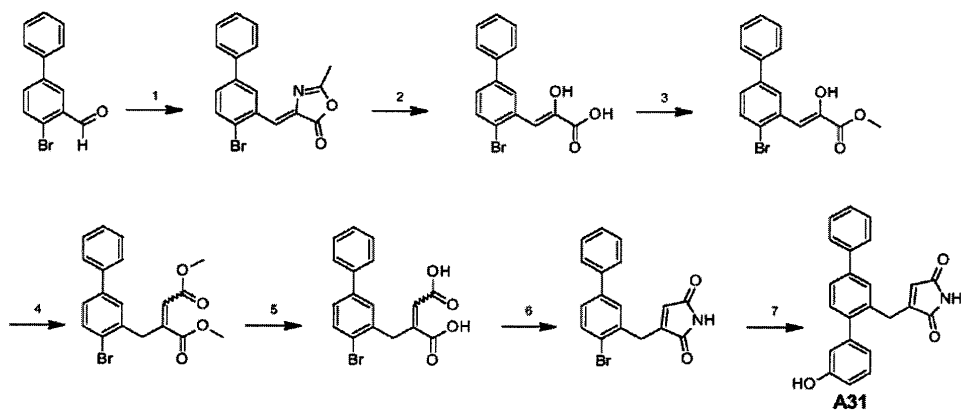


Фигура 6

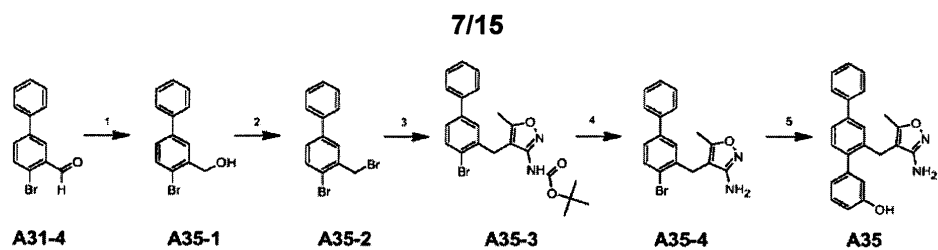
6/15



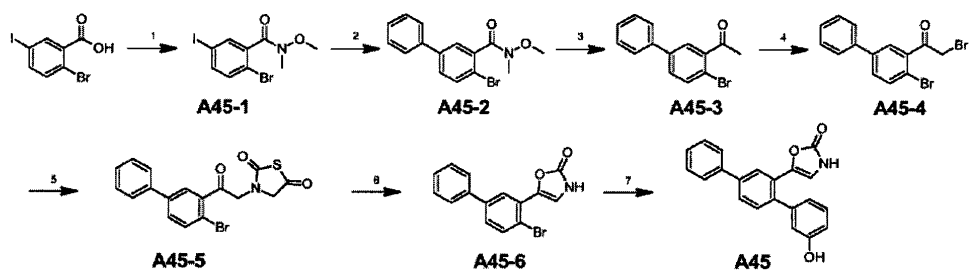
Фигура 7



Фигура 8

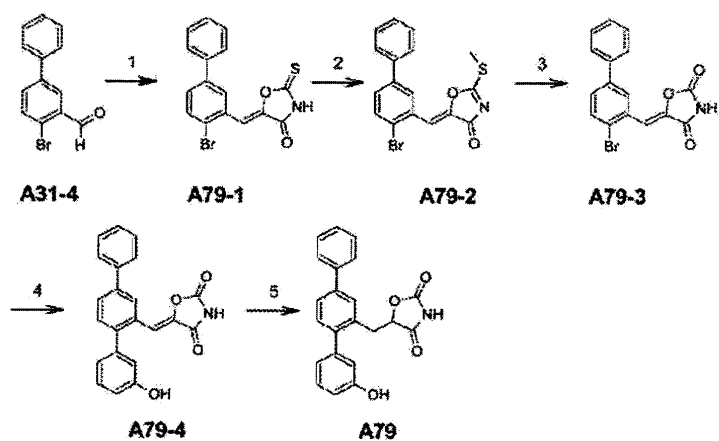


Фигура 9

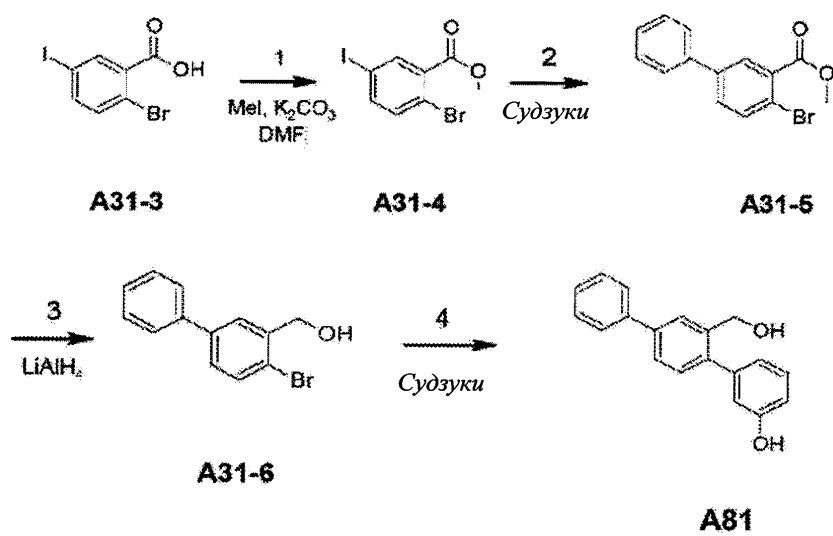


Фигура 10

8/15

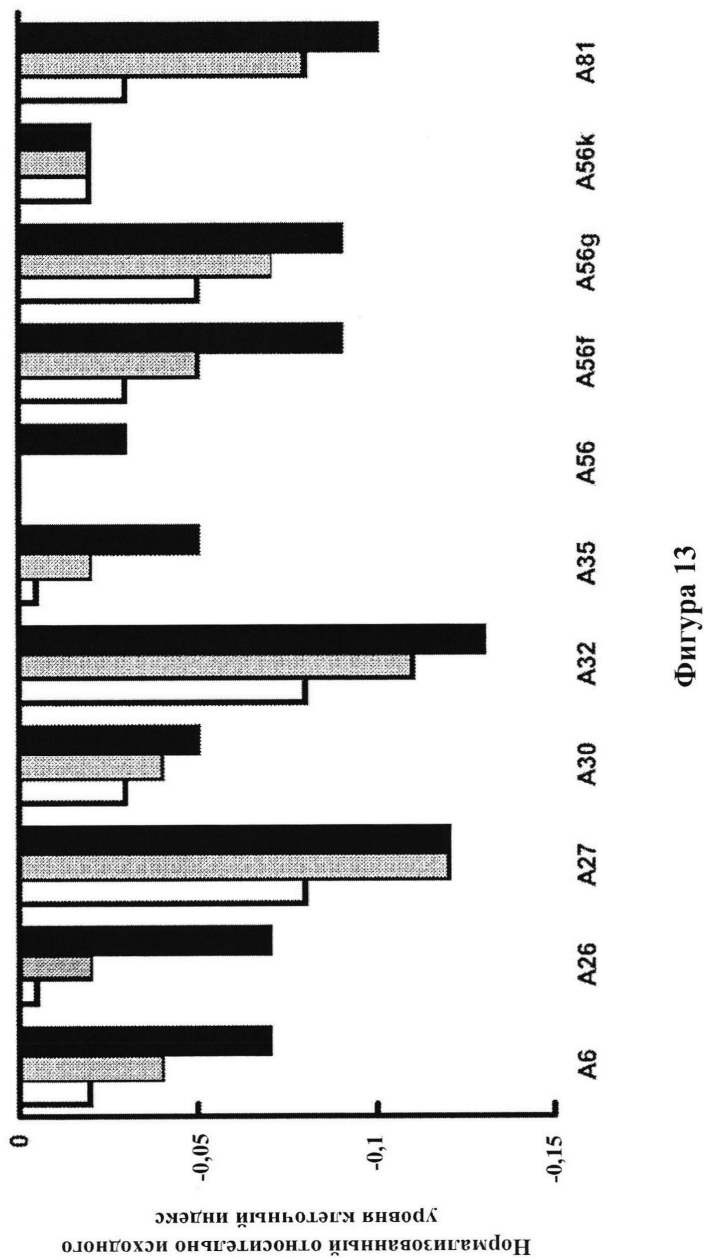


Фигура 11

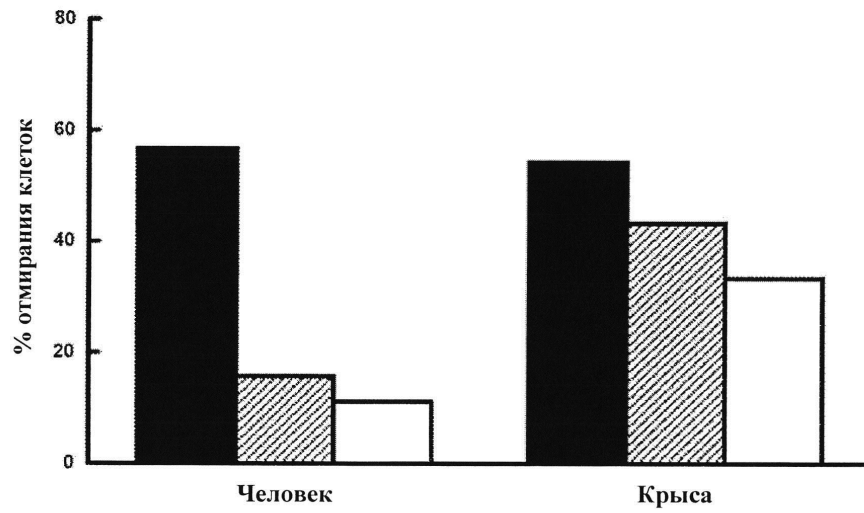


Фигура 12

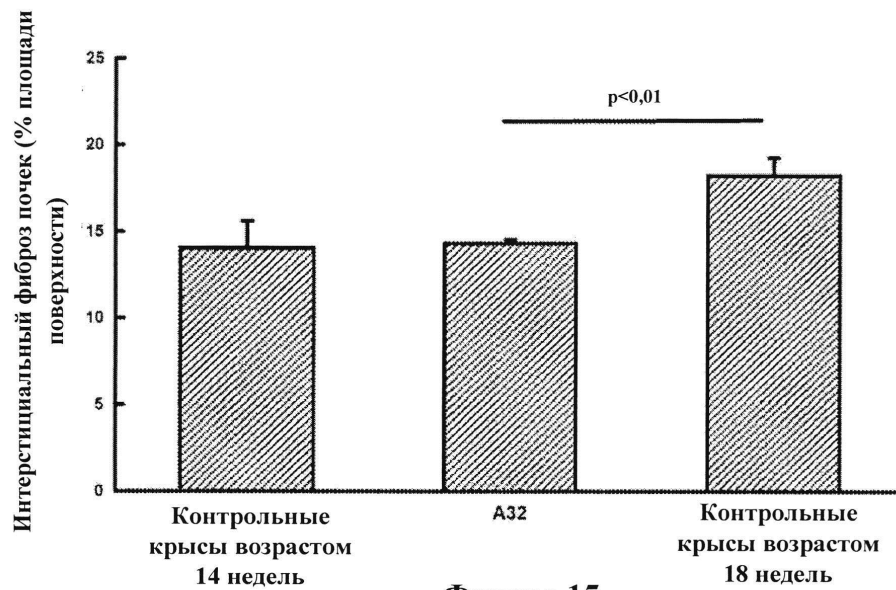
9/15



10/15

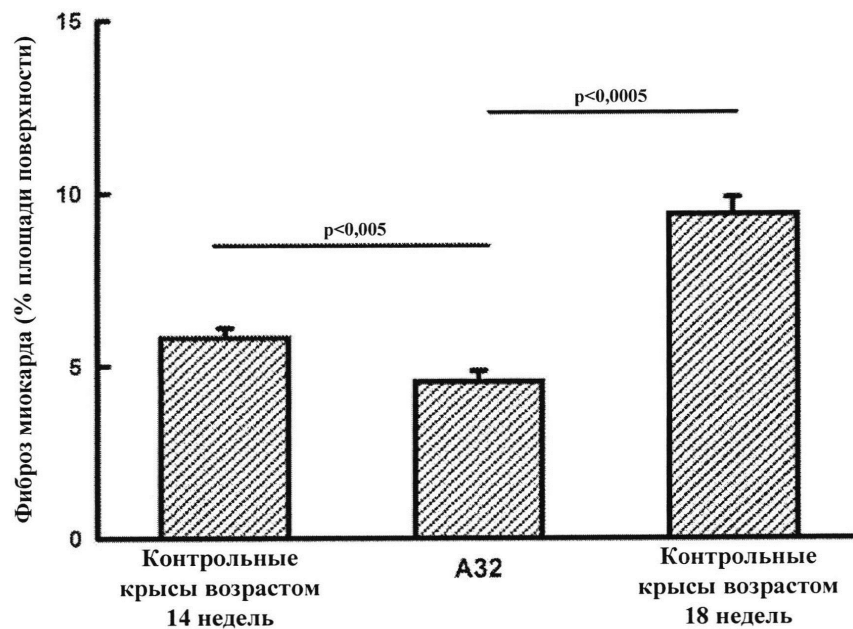


Фигура 14

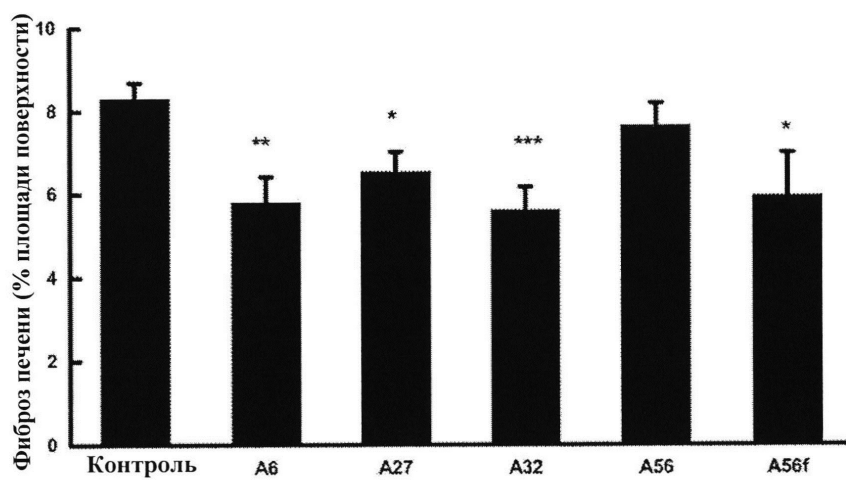


Фигура 15

11/15

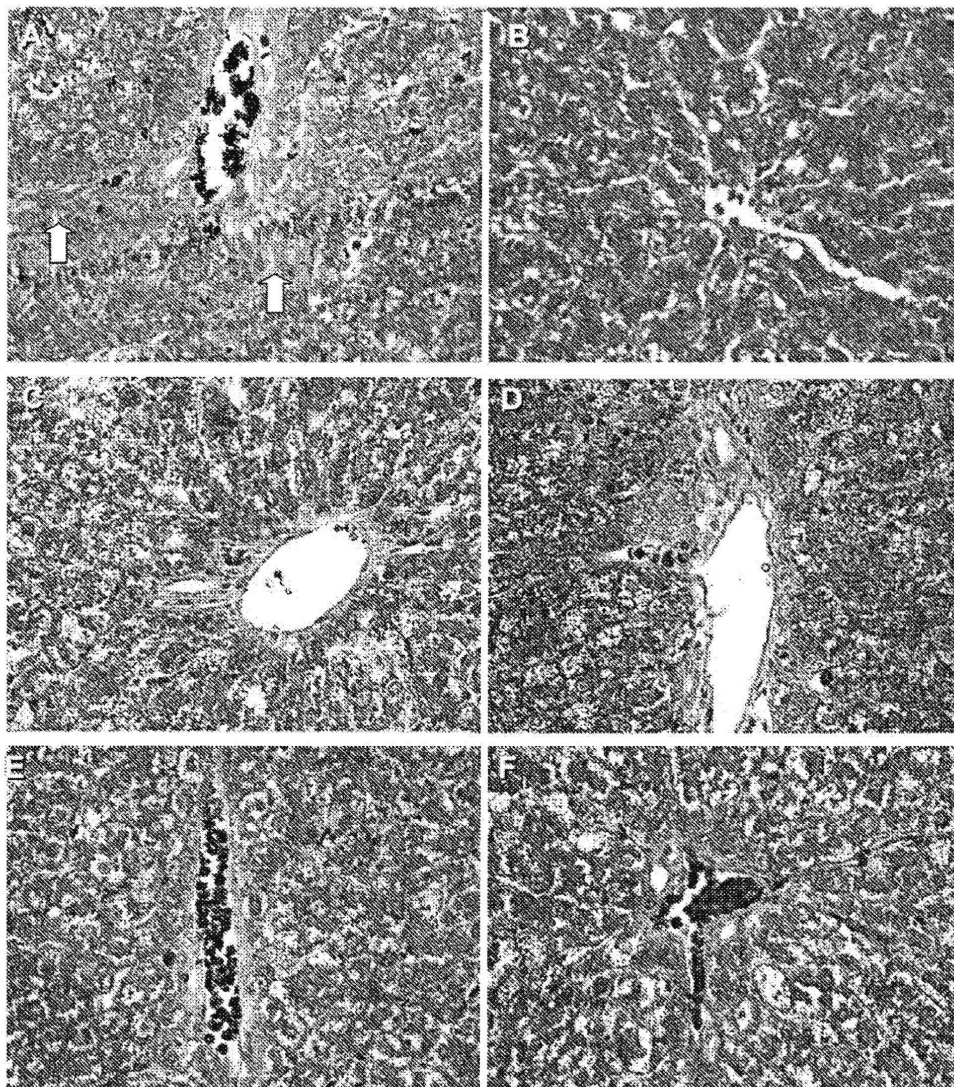


Фигура 16



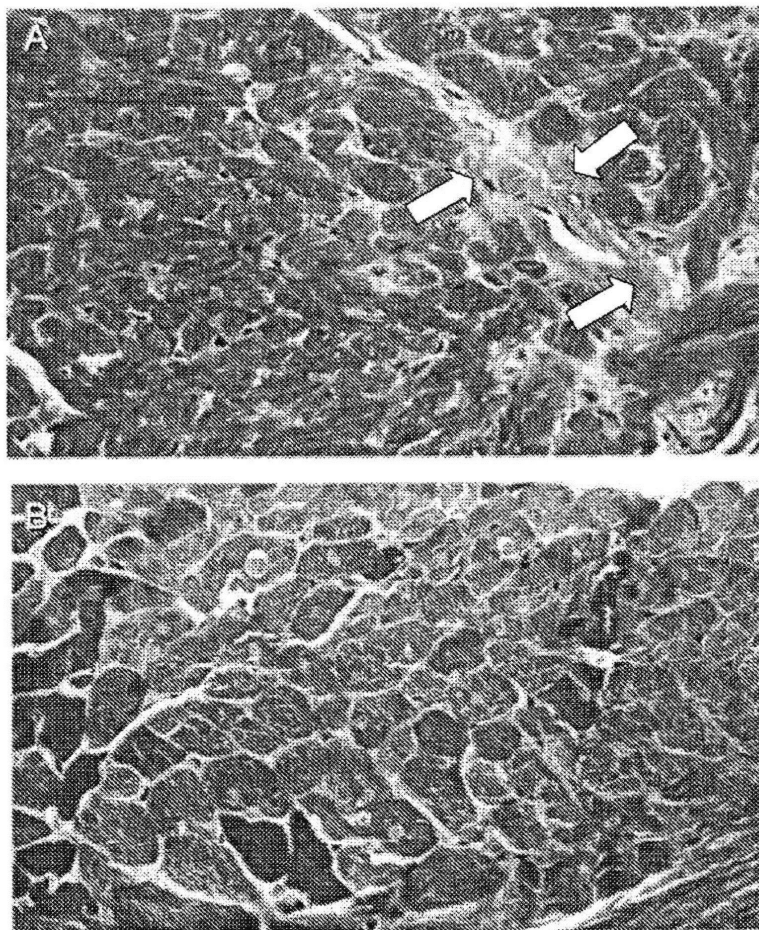
Фигура 17

12/15

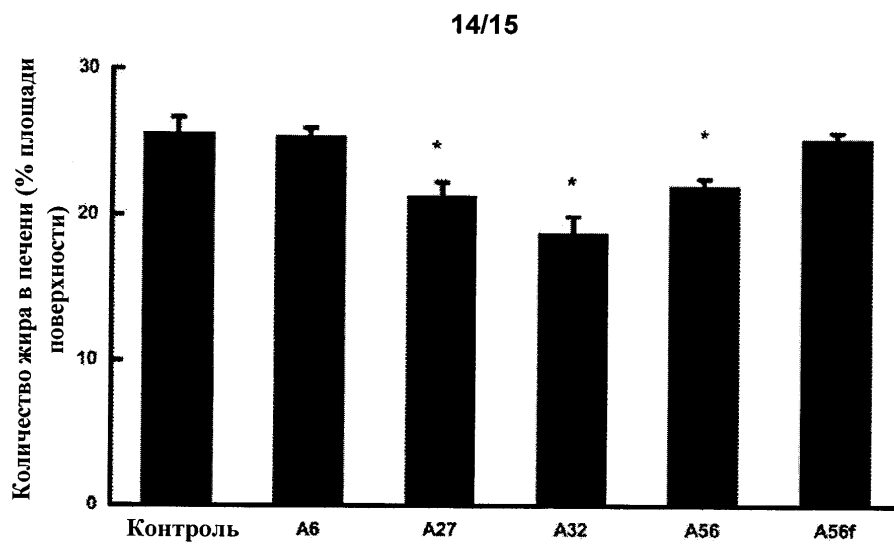


Фигура 18

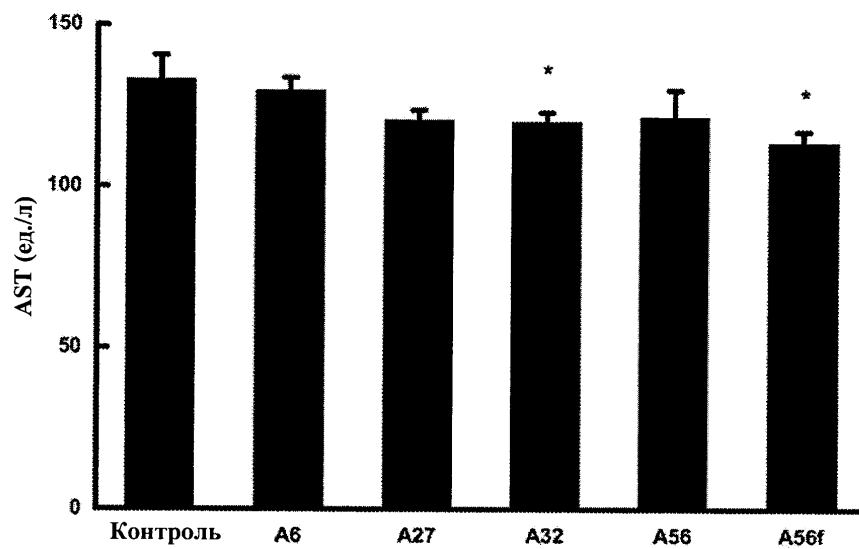
13/15



Фигура 19

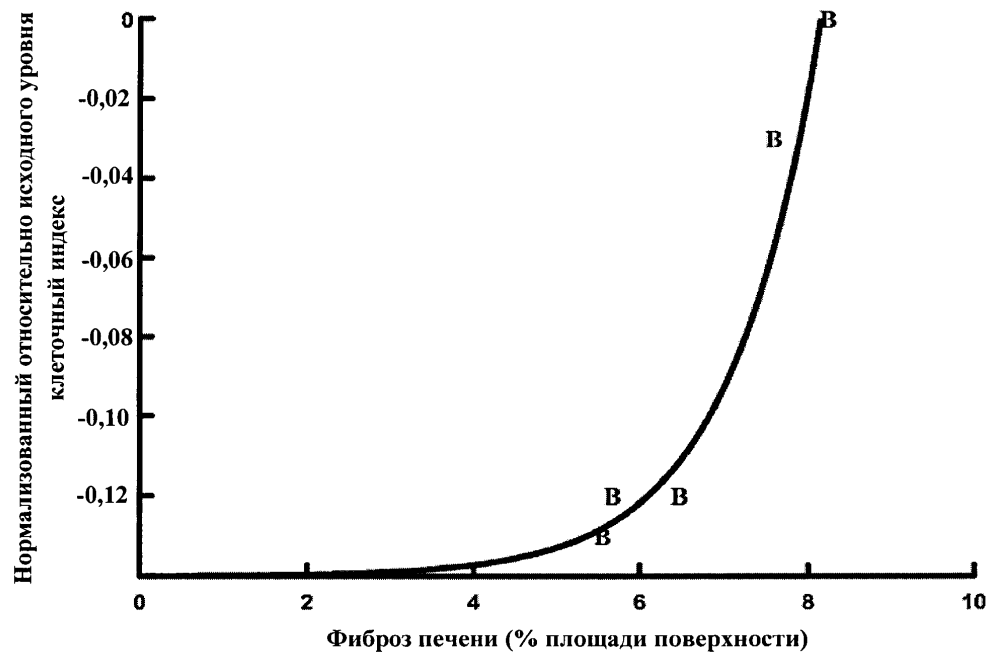


Фигура 20



Фигура 21

15/15



Фигура 22