



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(51) МПК

C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 513/04 (2006.01)
C07D 495/04 (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01)
A61K 31/4162 (2006.01)
A61K 31/4155 (2006.01)
A61K 31/541 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 7/06 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

C07D 403/12 (2018.08); C07D 401/14 (2018.08); C07D 403/14 (2018.08); C07D 471/04 (2018.08); C07D 513/04 (2018.08); C07D 495/04 (2018.08); A61K 31/404 (2018.08); A61K 31/4162 (2018.08); A61K 31/4155 (2018.08); A61K 31/541 (2018.08); A61P 9/00 (2018.08); A61P 27/00 (2018.08); A61P 19/02 (2018.08); A61P 13/12 (2018.08); A61P 11/00 (2018.08); A61P 7/06 (2018.08)

(21)(22) Заявка: 2016137832, 25.02.2015

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
25.02.2015

Дата регистрации:
23.10.2019

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
05.09.2014 US 62/046,783;
10.07.2014 US 62/022,916;
25.02.2014 US 61/944,189

(43) Дата публикации заявки: 02.04.2018 Бюл. № 10

(45) Опубликовано: 23.10.2019 Бюл. № 30

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 26.09.2016(86) Заявка РСТ:
US 2015/017609 (25.02.2015)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2015/130854 (03.09.2015)

Адрес для переписки:

119019, Москва, Гоголевский б-р, 11, этаж 3,
"Гоулинг ВЛГ (Интернэшнл) Инк.", Строкова
Ольга Владимировна

(72) Автор(ы):

ФАДКЕ Авинаш С. (US),
ВАН Сянчжу (US),
ЧЭНЬ Давей (US),
ХАШИМОТО Акихиро (US),
ГАДХАЧАНДА Венкат Рао (US),
ПЭЙС Годвин (US),
ВАН Цюпин (US),
АГАРВАЛ Атул (US),
ДЕШПАНДЕ Милинд (US),
ВАЙЛС Джейсон Аллан (US)

(73) Патентообладатель(и):

АЧИЛЛИОН ФАРМАСЬЮТИКАЛС,
ИНК. (US)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: WO 2012093101 A1, 12.07.2012. WO
2014002057 A1, 03.01.2014. Cole LB et al.,
STRUCTURE OF 3,4-
DICHLOROISOCOUMARIN-INHIBITED
FACTOR-D, Acta crystallographica. Section D,
Biological crystallography, 54, 1998, pp. 711-717.
EA 14245 B1, 29.10.2010.

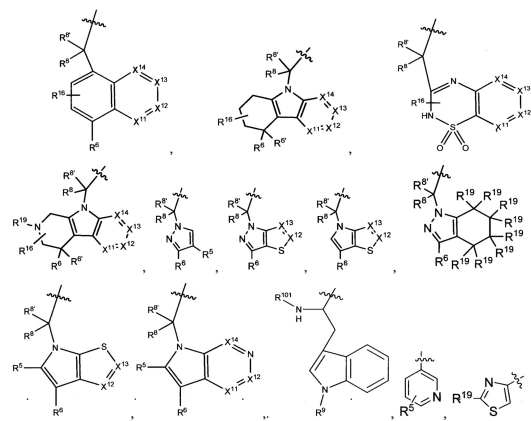
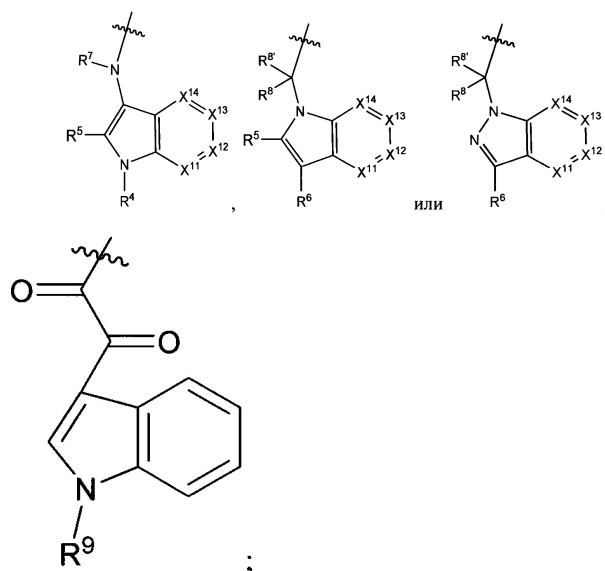
(54) СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОПОСРЕДОВАННЫХ КОМПЛЕМЕНТОМ НАРУШЕНИЙ

(57) Реферат:

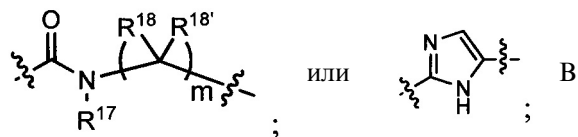
Изобретение относится к соединениям формулы I, обладающим свойствами ингибитора фактора D системы комплемента, фармацевтической композиции на их основе, их применению и способу лечения нарушений,

опосредованных фактором D системы комплемента, такими как дегенерация сетчатки, офтальмологическое заболевание, рассеянный склероз, артрит, COPD, респираторное заболевание, сердечно-сосудистое заболевание и

др. В общей формуле I Q¹ представляет собой C(R¹R^{1'}); Q² представляет собой C(R²R^{2'}); Q³ представляет собой C(R³R^{3'}); (a) X¹ и X² независимо представляют собой N или CH, или (b) X¹ и X² вместе образуют C=C; A представляет собой группу, выбранную из



L представляет собой связь или



представляет собой 3-7-членную моноциклическую или бициклическую карбоциклическую группу или 4-6-членную моноциклическую или бициклическую гетероциклическую группу, имеющую 1 или 2 атома N, или В представляет собой -(C₀-C₄алкил) (фенил), -(C₀-C₄алкил)(5 или 6-членный гетероарил с 1 или 2 гетероатомами, независимо выбранными из N, О и S), или -(C₀-C₄алкил) (бифенил); каждый из В является незамещенным или замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из (w) и (х), и 0 или 1 заместителем, выбранным из (z). Значения других заместителей указано в формуле изобретения. 7 н. и 42 з.п. ф-лы, 1 табл., 9 пр.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 513/04 (2006.01)
C07D 495/04 (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01)
A61K 31/4162 (2006.01)
A61K 31/4155 (2006.01)
A61K 31/541 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 7/06 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

C07D 403/12 (2018.08); *C07D 401/14* (2018.08); *C07D 403/14* (2018.08); *C07D 471/04* (2018.08); *C07D 513/04* (2018.08); *C07D 495/04* (2018.08); *A61K 31/404* (2018.08); *A61K 31/4162* (2018.08); *A61K 31/4155* (2018.08); *A61K 31/541* (2018.08); *A61P 9/00* (2018.08); *A61P 27/00* (2018.08); *A61P 19/02* (2018.08); *A61P 13/12* (2018.08); *A61P 11/00* (2018.08); *A61P 7/06* (2018.08)

(21)(22) Application: 2016137832, 25.02.2015

(24) Effective date for property rights:
25.02.2015Registration date:
23.10.2019

Priority:

(30) Convention priority:
 05.09.2014 US 62/046,783;
 10.07.2014 US 62/022,916;
 25.02.2014 US 61/944,189

(43) Application published: 02.04.2018 Bull. № 10

(45) Date of publication: 23.10.2019 Bull. № 30

(85) Commencement of national phase: 26.09.2016

(86) PCT application:
 US 2015/017609 (25.02.2015)

(87) PCT publication:
 WO 2015/130854 (03.09.2015)

Mail address:
 119019, Moskva, Gogolevskij b-r, 11, etazh 3,
 "Gouling VLG (Interneshnl) Ink.", Strokovna Olga
 Vladimirovna

(72) Inventor(s):

PHADKE Avinash S. (US),
 WANG Xiangzhu (US),
 CHEN Dawei (US),
 HASHIMOTO Akihiro (US),
 GADHACHANDA Venkat Rao (US),
 PAIS Godwin (US),
 WANG Qiuping (US),
 AGARWAL Atul (US),
 DESHPANDE Milind (US),
 WILES Jason Allan (US)

(73) Proprietor(s):

ACHILLION PHARMACEUTICALS, INC.
 (US)

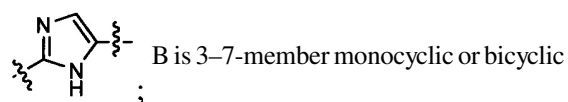
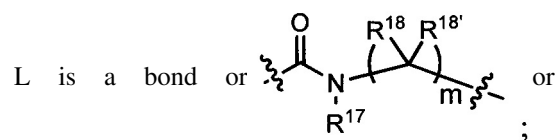
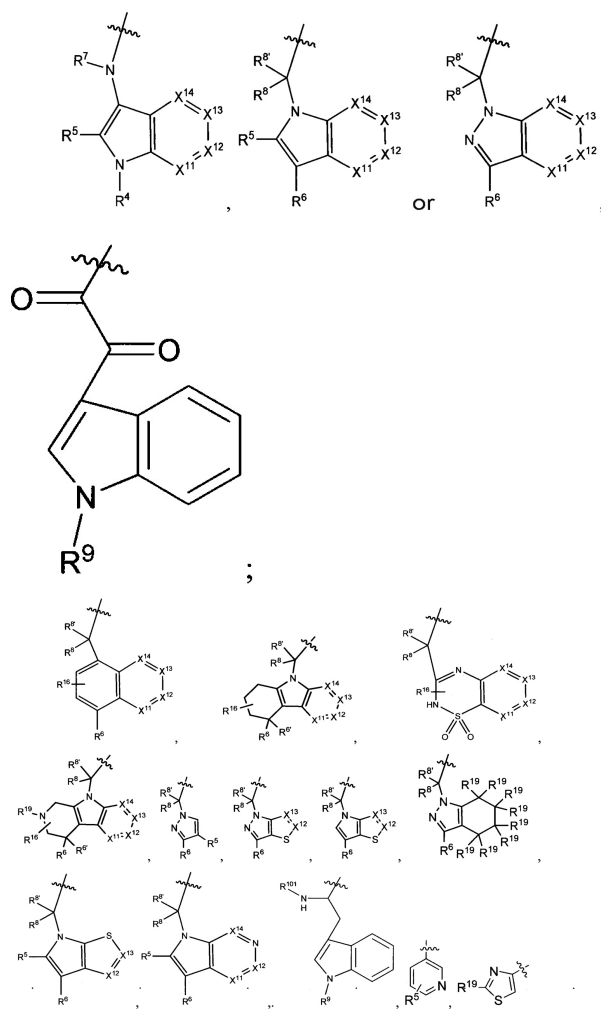
(54) **COMPOUNDS FOR TREATING COMPLEMENT-MEDIATED DISORDERS**

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention refers to compounds of formula I possessing the properties of a complement factor D factor inhibitor, a pharmaceutical composition based thereon and use thereof. In general formula IQ¹ is C(R¹R^{1'}); Q² is C(R²R^{2'}); Q³ is C(R³R^{3'}); (a) X¹ and

X² independently represent N or CH, or (b) X¹ and X² together form C = C; A represents a group selected from



carbocyclic group or 4-6-member monocyclic or bicyclic heterocyclic group, having 1 or 2 N atoms, or B is -(C₀-C₄alkyl)(phenyl), -(C₀-C₄alkyl)(5 or 6-member heteroaryl with 1 or 2 heteroatoms independently selected from N, O and S), or -(C₀-C₄alkyl) (biphenyl); each of B is unsubstituted or substituted with one or more substitutes independently selected from (w) and (x), and 0 or 1 substitute selected from (z). Values of other substitutes are specified in the claim.

EFFECT: treating disorders mediated by factor D complement system, such as retinal degeneration, ophthalmic disease, multiple sclerosis, arthritis, COPD, respiratory disease, cardiovascular disease, and so forth.

49 cl, 1 tbl, 9 ex

Ссылка на родственные заявки

В соответствии с настоящей заявкой испрашивается приоритет согласно предварительной заявке на выдачу патента США 61/944189, поданной 25 февраля 2014, предварительной заявке на выдачу патента США 62/022916, 10 июля 2014 года, и
 5 предварительной заявке на выдачу патента США 62/046783, поданной 5 сентября 2014 года. Полное содержание каждой из этих заявок, таким образом, включено посредством отсылки во всех отношениях.

Уровень техники

Система комплемента является врожденной иммунной системой, которая не
 10 адаптируется к изменениям в течение жизни организма, но задействуется и используется адаптивной иммунной системой. Например, она содействует способности антител и фагоцитов устранять патогены или дополняет ее. Такой сложно устроенный регуляторный путь делает возможной быструю реакцию на патогенные механизмы, при этом защищая клетки организма от разрушения. Систему комплемента составляют
 15 более тридцати белков и фрагментов белков. Эти белки выполняют свои функции посредством опсонизации (усиления фагоцитоза антигенов), хемотаксиса (привлечения макрофагов и нейтрофилов), клеточного лизиса (разрушения мембран чужеродных клеток) и агглютинации (агрегации и связывания патогенов друг с другом).

Система комплемента имеет три пути: классический, альтернативный и лектиновый.
 20 Фактор D комплемента играет раннюю и центральную роль в активации альтернативного пути каскада реакций комплемента. Активация альтернативного пути активации комплемента инициируется спонтанным гидролизом тиоэфирной связи в C3 с образованием C3(H₂O), который ассоциируется с фактором В с образованием
 25 комплекса C3(H₂O)В. Фактор D комплемента выполняет свою функцию путем расщепления фактора В в комплексе C3(H₂O)В с образованием В_a и В_b. Фрагмент В_b остается ассоциированным с C3(H₂O), образуя C3(H₂O)В_b-конвертазу альтернативного пути C3. Кроме того, C3b, образующийся под действием любой из C3-конвертаз, также ассоциируется с фактором В с формированием C3bВ, который расщепляет фактор D с
 30 образованием C3bВ_b-конвертазы последующей стадии альтернативного пути C3. Такая последняя форма C3-конвертазы альтернативного пути может обеспечивать важное последующее усиление во всех трех обозначенных путях активации комплемента, что приведет в конечном итоге к задействованию и сборке дополнительных факторов в пути каскада реакций комплемента, включая расщепление C5 на C5a и C5b. C5b
 35 принимает участие в сборке факторов C6, C7, C8 и C9 в мембраноатакующий комплекс, который может уничтожить патогенные клетки путем лизиса клетки.

Нарушение функции или избыточная активация комплемента связана с некоторыми аутоиммунными, воспалительными и нейродегенеративными заболеваниями, а также ишемически-реперфузионным повреждением и злокачественной опухолью. Например,
 40 активация альтернативного пути каскада реакций комплемента способствует образованию C3a и C5a, оба из которых являются сильными анафилотоксинами, которые также играют роль в ряде воспалительных нарушений. Таким образом, в некоторых случаях необходимо снижения ответа с помощью пути активации комплемента, в том числе альтернативного пути активации комплемента. Некоторые
 45 примеры нарушений, опосредованных путем активации комплемента, включают возрастную дегенерацию макулы (AMD), ночную пароксизмальную гемоглобинурию (PNH), рассеянный склероз и ревматоидный артрит.

Возрастная дегенерация макулы (AMD) является основной причиной потери зрения

в промышленно развитых странах. Исходя из результатов ряда генетических исследований, существует очевидность связи между каскадом реакций комплемента и дегенерацией макулы. Индивидуумы с мутациями в гене, кодирующем фактор Н комплемента, подвержены в пять раз более высокому риску развития дегенерации макулы, и индивидуумы с мутациями в генах других факторов комплемента также подвержены повышенному риску развития AMD. Индивидуумы с мутантным фактором Н также имеют повышенные уровни С-реактивного белка, маркера воспаления. Без функционирующего надлежащим образом фактора Н чрезмерно активируется альтернативный путь каскада реакций комплемента, что приводит к повреждению клеток. Поэтому необходимо ингибирование альтернативного пути.

Ночная пароксизмальная гемоглобинурия (PNH) является незлокачественным нарушением со стороны кроветворной системы, характеризующимся размножением гематопозитических стволовых клеток и зрелых гемоцитов-потомков, у которых отсутствуют некоторые поверхностные белки. PNH-эритроциты не способны модулировать активацию комплемента на своей поверхности, что приводит к типичной отличительной особенности PNH - хронической активации опосредованной комплементом внутрисосудистой анемии. К настоящему моменту в США для лечения PNH был одобрен лишь один продукт - моноклональное антитело к C5 под названием экулизумаб. Тем не менее многие пациенты, которые проходили лечение экулизумабом, остаются анемичными, а многие пациенты продолжают нуждаться в переливаниях крови. В дополнение к этому, при лечении экулизумабом необходимы долгосрочные внутривенные инъекции. Таким образом, существует неудовлетворенная потребность в разработке новых ингибиторов пути активации комплемента.

Фактор D является привлекательной целью для ингибирования или регуляции каскада реакций комплемента в связи с его ранней и важной ролью в альтернативном пути активации комплемента и его возможной ролью в усилении сигнала в классическом и лектиновом путях активации комплемента. Ингибирование фактора D эффективно прерывает такой путь и ослабляет формирование мембраноатакующего комплекса.

Несмотря на то, что уже были предприняты изначальные попытки в разработке ингибиторов фактора D, в настоящее время не существует низкомолекулярных ингибиторов фактора D, которые находятся на стадии клинических испытаний. Примеры ингибиторов фактора D или пропиловых соединений описаны в приведенных далее раскрытиях.

В выданном Biocryst Pharmaceuticals патенте США №6653340 под заголовком «Соединения, пригодные в путях активации комплемента, коагулянтном и калликреиновом путях, и способы их получения (Compounds useful in the complement, coagulat and kallikrein pathways and method for their preparation)» описаны бициклические конденсированные кольцевые соединения, которые являются сильными ингибиторами фактора D. Разработку ингибитора фактора D BCX1470 прервали в связи с недостатком специфичности и коротким периодом полувыведения соединения.

В патентной публикации РСТ, от компании Novartis, WO 2012/093101 под заголовком «Соединения индола и его аналоги, пригодные для лечения возрастной дегенерации макулы (Indole compounds or analogues thereof useful for the treatment of возрастная дегенерация макулы)» описаны некоторые ингибиторы фактора D.

В патентной публикации РСТ, от компании Novartis, WO 2014/002057 под заголовком «Производные пирролидина и их применение в качестве модуляторов пути активации комплемента (Pyrrolidine derivatives and their use as complement pathway modulators)» и WO 2014/009833 под заголовком «Модуляторы пути активации комплемента и их применения

(Complement pathway modulators and uses thereof)» описаны дополнительные ингибиторы фактора D с гетероциклическими заместителями. Дополнительные ингибиторы фактора D описаны в патентных публикациях РСТ, от компании Novartis, WO 2014/002051, WO 2014/002052, WO 2014/002053, WO 2014/002054, WO 2014/002058, WO 2014/002059 и WO 2014/005150.

В патентной публикации РСТ, от компании Bristol-Myers Squibb, WO 2004/045518 под заголовком «Открытоцепочечные пролилмочевинные модуляторы функции андрогеновых рецепторов (Open chain prolyl urea-related modulators of androgen receptor function)» описаны открытоцепочечные пролилмочевинные и пролилтиомочевинные соединения для лечения состояний, связанных с андрогеновым рецептором, таких как возрастные заболевания, например, саркопения.

В патентной публикации РСТ, от компании Japan Tobacco Inc., WO 1999/048492 под заголовком «Амидные производные и антагонисты ноцицептина (Amide derivatives and nociceptin antagonists)» описаны соединения с пролин-подобной центральной частью и ароматическими заместителями, присоединенными к пролиновой центральной части с помощью амидных связей, пригодные для лечения боли.

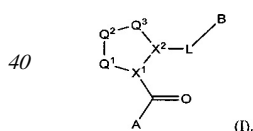
В патентной публикации РСТ, от компаний Ferring B.V. и Yamanouchi Pharmaceutical Co. LTD., WO 1993/020099 под заголовком «Лиганды рецепторов ССК и/или гастрина (ССК and/or gastrin receptor ligands)» описаны соединения с пролин-подобной центральной частью и гетероциклическими заместителями, присоединенными к пролину при помощи амидных связей, для лечения, например, нарушений функций желудка или боли в желудке.

В патентной публикации РСТ, от компании Alexion Pharmaceuticals, WO 1995/029697 под заголовком «Способы и композиции для лечения гломерулонефрита и других воспалительных заболеваний (Methods and compositions for the treatment of glomerulonephritis and other inflammatory diseases)» раскрыты антитела к C5 пути активации комплемента для лечения гломерулонефрита и воспалительных состояний, включающих патологическую активацию системы комплемента. Антитело к C5 под названием экулизумаб от компании Alexion Pharmaceutical (Soliris®) в настоящее время является единственным комплемент-специфичным антителом на рынке и является первым и единственным одобренным средством лечения ночной пароксизмальной гемоглобинурии (PNH).

Необходимы соединения, которые опосредуют путь активации комплемента и, например, выступают в качестве ингибиторов фактора D, для лечения нарушений в организме, в том числе человека, связанных с нарушением регуляции каскада реакций комплемента.

Сущность изобретения

В соответствии с настоящим изобретением предложено соединение формулы I:



а также его фармацевтически приемлемые соли и композиции на их основе. Формулу I можно рассматривать как содержащее центральное ядро, заместитель L-B и заместитель (C=O)A. Было открыто, что соединение формулы I, или его фармацевтически приемлемая соль, или композиция на их основе являются превосходным ингибитором фактора D комплемента, и поэтому их можно применять в виде эффективного количества для лечения организма, нуждающегося в модулировании фактора D комплемента. Как

описано ниже, настоящее изобретение относится к соединениям формулы I, где любой X^2 представляет собой азот, или присутствует по меньшей мере одно из (d), (e), (g), (i), (l), (n), (p), (s), (v), (x) и (y), определение которым дано ниже. Также раскрыты фармацевтические композиции, содержащие соединение или соль формулы I вместе с фармацевтически приемлемым носителем.

В соответствии с одним вариантом осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения нарушения, связанного с дисфункцией, в том числе повышенной активностью, пути активации комплемента, который предусматривает введение эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, необязательно в фармацевтически приемлемом носителе, которые более подробно описаны ниже.

В соответствии с одним вариантом осуществления нарушение связано с альтернативным путем каскада реакций комплемента. В соответствии с другим вариантом осуществления нарушение связано с классическим путем активации комплемента. В соответствии со следующим вариантом осуществления нарушение связано с лектиновым путем активации комплемента. Таким образом, предлагаемые в настоящем документе ингибиторы фактора D могут тормозить или ингибировать пагубную активность комплемента в организме в результате введения эффективного количества подходящим способом нуждающемуся в том организму.

Конкретные варианты осуществления настоящего изобретения относятся к определенным показаниям для лечения заболевания. В соответствии с одним вариантом осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения ночной пароксизмальной гемоглобинурии (PNH), который предусматривает введение эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, необязательно в фармацевтически приемлемом носителе. В соответствии с другим вариантом осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения возрастной дегенерации макулы (AMD), который предусматривает введение эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, необязательно в фармацевтически приемлемом носителе. В соответствии с другим вариантом осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения ревматоидного артрита, который предусматривает введение эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, необязательно в фармацевтически приемлемом носителе. В соответствии с другим вариантом осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения рассеянного склероза, который предусматривает введение эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, необязательно в фармацевтически приемлемом носителе.

В соответствии с другими вариантами осуществления настоящего изобретения предлагаемое настоящим изобретением активное соединение можно применять для лечения или предупреждения нарушения в организме, опосредованного фактором D комплемента или избыточным или пагубным уровнем C3-петли усиления пути активации комплемента. Например, настоящее изобретение относится к способам лечения или предупреждения связанных с комплементом нарушений, которые индуцируются антитело-антигенными взаимодействиями, компонентом иммунного или аутоиммунного нарушения или ишемическим повреждением. Настоящее изобретение также относится к способам снижения воспаления или иммунного ответа, в том числе аутоиммунного ответа, которые опосредуются или вызваны фактором D.

Формула I содержит переменные, например, A, B, L, X^1 , X^2 , Q^1 , Q^2 и Q^3 , со

следующими определениями.

Q^1 представляет собой $N(R^1)$ или $C(R^1R^1')$.

Q^2 представляет собой $C(R^2R^2')$, $C(R^2R^2')-C(R^2R^2')$, S, O, $N(R^2)$ или $C(R^2R^2')O$.

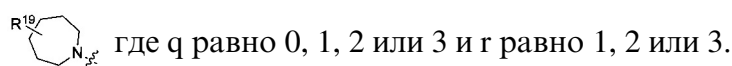
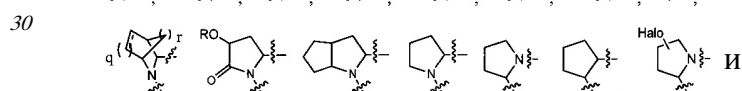
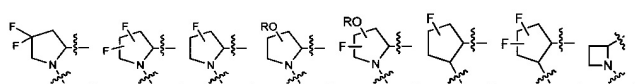
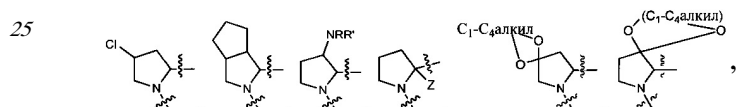
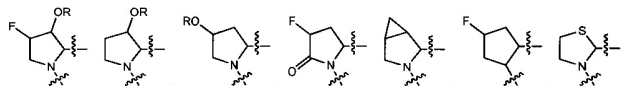
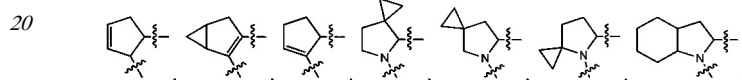
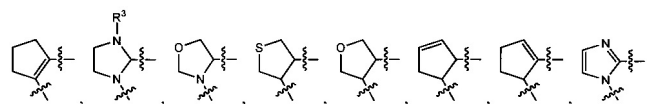
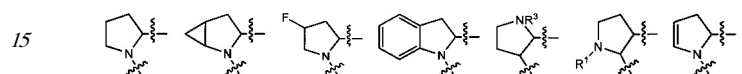
5 Q^3 представляет собой $N(R^3)$, S или $C(R^3R^3')$.

(а) X^1 и X^2 независимо представляют собой N, CH или CZ, или (b) X^1 и X^2 вместе образуют $C=C$.

Q^1 , Q^2 , Q^3 , X^1 и X^2 выбраны таким образом, что образуется стабильное соединение.

10 Неограничивающие примеры  кольца представлены ниже (любое из которых

может быть иным образом замещено R , R^1 , R^2 , R^2' , R^3 и R^3'), как описано более подробно ниже.



35 R и R' (независимо выбраны из H, алкила, циклоалкила, алкилциклоалкила, циклоалкилалкила, гетероцикла, гетероциклоалкила, арила, аралкила, гетероарила, гетероарилалкила, причем каждая группа необязательно может быть замещена, или любой другой замещающей группы представленного описания, которая обеспечивает требуемые свойства. Согласно некоторым вариантам осуществления кольцо включает в себя один или несколько хиральных атомов углерода. Настоящее изобретение

40 включает в себя варианты осуществления, в которых хиральный атом углерода может быть обеспечен в виде энантиомера или смесей энантиомеров, включая рацемическую смесь. Если кольцо включает в себя более одного стереоцентра, все энантиомеры и диастереомеры включены в настоящее изобретение в виде отдельных соединений.

45 Z представляет собой F, Cl, NH_2 , CH_3 , CH_2D , CHD_2 или CD_3 .

R^1 , R^1' , R^2 , R^2' , R^3 и R^3' (независимо в каждом случае выбраны из (с) и (d):

(с) водород, галоген, гидроксил, нитро, циано, amino, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_1 - C_6 алкокси, C_2 - C_6 алкинил, C_2 - C_6 алканоил, C_1 - C_6 тиоалкил, гидроксис- C_1 - C_6 алкил,

аминоC₁-C₆алкил, -C₀-C₄алкилNR⁹R¹⁰, -C(O)OR⁹, -OC(O)R⁹, -NR⁹C(O)R¹⁰, -C(O)NR⁹R¹⁰,
-OC(O)NR⁹R¹⁰, -O(гетероарил), -NR⁹C(O)OR¹⁰, C₁-C₂галогеналкил и

C₁-C₂галогеналкокси, где R⁹ и R¹⁰ независимо в каждом случае выбраны из водорода,
C₁-C₆алкила и (C₃-C₇циклоалкил)C₀-C₄алкила;

(d) -C₀-C₄алкил(C₃-C₇циклоалкил) и -O-C₀-C₄алкил(C₃-C₇циклоалкил).

Согласно альтернативным вариантам осуществления может присутствовать любое из колец (e), (f), (g), (h), (i) или (j):

(e) R¹ и R^{1'} (или R³ и R^{3'} могут быть взяты вместе с образованием 3-6-членного карбоциклического спирокольца или 3-6-членного гетероциклического спирокольца, содержащего 1 или 2 гетероатома, независимо выбранные из N, O или S;

(f) R² и R^{2'} могут быть взяты вместе с образованием 3-6-членного карбоциклического спирокольца,

(g) R² и R^{2'} (могут быть взяты вместе с образованием 3-6-членного гетероциклического спирокольца,

каждое из спироколец (e), (f) и (g) является незамещенным или замещено 1 или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена (и в частности F),
гидроксид, циано, -COOH, C₁-C₄алкила (включая в частности метил), C₂-C₄алкенила, C₂-C₄алкинила, C₁-C₄алкила, C₂-C₄алканоила, гидроксидC₁-C₄алкила, (моно- и ди-C₁-C₄алкиламино)C₀-C₄алкила, -C₀-C₄алкил(C₃-C₇циклоалкил),
-O-C₀-C₄алкил(C₃-C₇циклоалкил), C₁-C₂галогеналкила и C₁-C₂галогеналкокси.

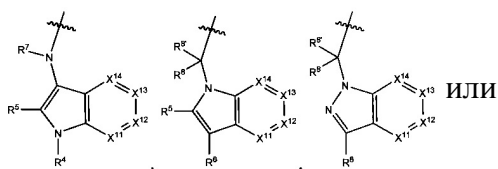
(h) R¹ и R² могут быть взяты вместе с образованием 3-членного карбоциклического кольца;

(i) R¹ и R² могут быть взяты вместе с образованием 4-6-членного карбоциклического кольца или 4-6-членного гетероциклического кольца, содержащего 1 или 2 гетероатома, независимо выбранные из N, O и S.

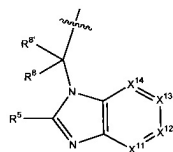
(j) R² и R³, если связаны со смежными атомами углерода, могут быть взяты вместе с образованием 3-6-членного карбоциклического кольца или 3-6-членного гетероциклического кольца; каждое из колец (h), (i) и (j) может быть незамещенным или замещено 1 или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена (и в частности F), гидроксид, циано, -COOH, C₁-C₄алкила (включая в частности метил), C₂-C₄алкенила, C₂-C₄алкинила, C₁-C₄алкокси, C₂-C₄алканоила, гидроксидC₁-C₄алкила, (моно- и ди-C₁-C₄алкиламино)C₀-C₄алкила, -C₀-C₄алкил(C₃-C₇циклоалкил),
-O-C₀-C₄алкил(C₃-C₇циклоалкил), C₁-C₂галогеналкила и C₁-C₂галогеналкокси.

Согласно альтернативным вариантам осуществления R¹ и R^{1'}, R² и R^{2'} или R³ и R^{3'} (могут быть взяты вместе с образованием карбонильной группы. Согласно альтернативным вариантам осуществления R¹ и R² или R² и R³ могут быть взяты вместе с образованием двойной связи углерод-углерод.

A представляет собой группу, выбранную из (k) и (l), где (k) представляет собой

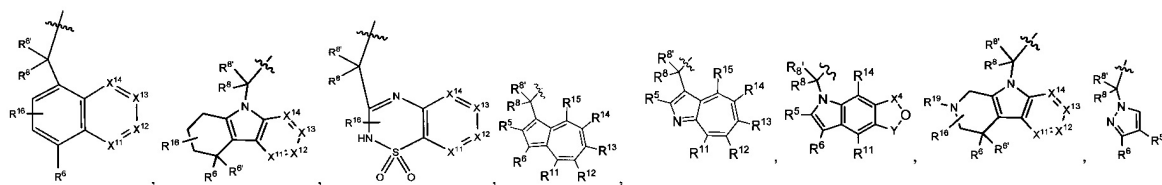


5

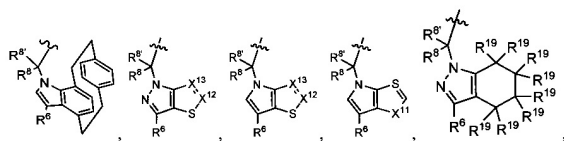


10

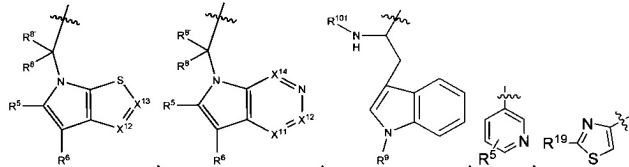
и (I) представляет собой



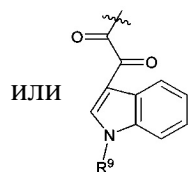
15



20



25



ИЛИ

X^4 представляет собой $V(OH)$ и Y представляет собой CHR^9 ; или X^4 представляет собой CHR^9 и Y представляет собой $V(OH)$.

30

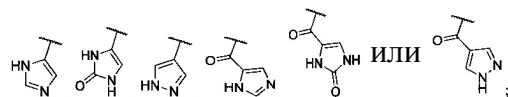
R^{101} представляет собой водород, алкил, карбокси.

R^4 равно (m) или (n)

(m) $-CHO$, $-CONH_2$ или C_2-C_6 алканойл, включая $C(O)C_3-C_7$ циклоалкил;

35

(n) водород, $-SO_2NH_2$, $-C(CH_2)_2F$, $-CH(CF_3)NH_2$, C_1-C_6 алкил, $-C_0-C_4$ алкил(C_3-C_7 циклоалкил), $-C(O)C_0-C_2$ алкил(C_3-C_7 циклоалкил),



40

каждый из R^4 , отличный от водорода, $-CHO$ и $-CONH_2$, является незамещенным или замещен одним или несколькими из amino, имино, галогена, гидроксила, циано, цианоимино, C_1-C_2 алкила, C_1-C_2 алкокси, $-C_0-C_2$ алкил(моно- и ди- C_1-C_4 алкиламино), C_1-C_2 галогеналкила и C_1-C_2 галогеналкокси.

45

R^5 и R^6 независимо выбраны из (o) и (p).

(o) $-CHO$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(CH_3)$ или C_2-C_6 алканойл;

(p) водород, гидроксил, галоген, циано, нитро, $-COOH$, $-SO_2NH_2$, $-C(NH_2)C_1-C_3$ алкил,

-C(NH₂)C₁-C₃галогеналкил, -CF(C=CH₂), -C(=NCN)C₁-C₆алкил, C₁-C₆алкил, C₂-C₆алкенил, C₁-C₆алкокси, -C₀-C₄алкил(C₃-C₇циклоалкил), -C(O)C₀-C₄алкил(C₃-C₇циклоалкил), -P(O)(OR⁹)₂, -OC(O)R⁹, -C(O)OR⁹, -C(O)N(CH₂CH₂R⁹)(R¹⁰), -NR⁹C(O)R¹⁰, фенил или 5-6-членный гетероарил.

каждый R⁵ и R⁶, отличный от водорода, гидроксила, циано и -COOH, является незамещенным или необязательно замещенным. Например, R⁵ и R⁶, отличные от водорода, гидроксила, циано и -COOH, могут быть замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксила, amino, imino, циано, цианоimino, C₁-C₂алкила, C₁-C₄алкокси, -C₀-C₂алкил(моно- и ди-C₁-C₄алкиламино), C₁-C₂галогеналкила, C₁-C₂галогеналкокси C(O)алкила, C(O)циклоалкила, C(O)арила, C(O)гетероцикла и C(O)гетероарила.

R⁶ представляет собой водород, галоген, гидроксил, C₁-C₄алкил или C₁-C₄алкокси; или R⁶ и R⁶ (могут быть взяты вместе с образованием оксо, винила или иминогруппы).

R⁷ представляет собой водород, C₁-C₆алкил или -C₀-C₄алкил(C₃-C₇циклоалкил).

Согласно альтернативному варианту осуществления две A группы могут быть связаны вместе с образованием димера через подходящую связующую группу, что достигает требуемой цели. Примеры связующих групп включают в себя без ограничения мочевины, амид, -C(O)-C(O)-, карбамат и кетон. Согласно одному варианту осуществления два гетероарильных кольца, например, два индольных кольца, связаны через мочевины с образованием димера.

R⁸ и R^{8'} (независимо выбраны из водорода, галогена, гидроксила, C₁-C₆алкила, C₁-C₆алкокси и (C₁-C₄алкиламино)C₀-C₂алкила, или R⁸ и R^{8'} взяты вместе с образованием оксогруппы или могут быть взяты вместе с атомом углерода, с которым они связаны, с образованием 3-членного карбоциклического кольца.

R¹⁶ содержит 0 или 1 или несколько заместителей, независимо выбранных из галогена, гидроксила, нитро, циано, C₁-C₆алкила, C₂-C₆алкенила, C₂-C₆алканоила, C₁-C₆алкокси, -C₀-C₄алкил(моно- и ди-C₁-C₆алкиламино), -C₀-C₄алкил(C₃-C₇циклоалкил), C₁-C₂галогеналкила и C₁-C₂галогеналкокси.

R¹⁹ представляет собой водород, C₁-C₆алкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алканоил, -SO₂C₁-C₆алкил, (моно- и ди-C₁-C₆алкиламино)C₁-C₄алкил, -C₀-C₄алкил(C₃-C₇циклоалкил), -C₀-C₄алкил(C₃-C₇гетероциклоалкил), -C₀-C₄алкил(арил), C₀-C₄алкил(гетероарил) и -C(O)(CH₂)₁₋₂C(O)OR⁹, каждый из R¹⁹, отличный от водорода, замещен 0 или 1 или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксила, amino, -COOH и -C(O)OC₁-C₄алкила.

X¹¹ представляет собой N или CR¹¹.

X¹² представляет собой N или CR¹².

X¹³ представляет собой N или CR¹³.

X¹⁴ представляет собой N или CR¹⁴.

Не более чем два из X¹¹, X¹², X¹³ и X¹⁴ представляют собой N.

R^{11} , R^{14} и R^{15} независимо в каждом случае выбраны из водорода, галогена, гидроксила, нитро, циано, $-NR^9C(O)R^{10}$, $C(O)NR^9R^{10}$, $-O(PO)(OR^9)_2$, $-(PO)(OR^9)_2$, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкенил(арил), C_2 - C_6 алкенил(циклоалкил), C_2 - C_6 алкенил(гетероцикл), C_2 - C_6 алкенил(гетероарил), C_2 - C_6 алкинила, C_2 - C_6 алкинил(арил), C_2 - C_6 алкинил(циклоалкил), C_2 - C_6 алкинил(гетероцикл), C_2 - C_6 алкинил(гетероарил), C_2 - C_6 алканоила, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 тиоалкила, $-C_0$ - C_4 алкил(моно- и ди- C_1 - C_6 алкиламины), $-C_0$ - C_4 алкил(C_3 - C_7 циклоалкил), (фенил) C_0 - C_4 алкила, (4-7-членный гетероциклоалкил) C_0 - C_4 алкила, содержащего 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранные из N, O и S, и (5- или 6-членный ненасыщенный гетероцикл или гетероарил) C_0 - C_4 алкила, содержащего 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранные из N, O и S), $-C_0$ - C_4 алкокси(C_3 - C_7 циклоалкил), C_1 - C_2 галогеналкила и C_1 - C_2 галогеналкокси.

Альтернативно, R^{13} и R^{14} могут вместе образовывать мостиковую связь, которая необязательно может быть замещена циклоалкильным, гетероциклильным или гетероарильным кольцом.

R^{12} и R^{13} независимо в каждом случае выбраны из (q), (r) и (s).

(q) водород, галоген, гидроксил, нитро, циано, amino, $-COOH$, C_1 - C_2 галогеналкил, C_1 - C_2 галогеналкокси;

(r) C_1 - C_6 алкил, $-C_0$ - C_4 алкил(C_3 - C_7 циклоалкил), C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алканоил, C_1 - C_6 алкокси, C_2 - C_6 алкенилокси, $-C(O)OR^9$, C_1 - C_6 тиоалкил, $-C_0$ - C_4 алкил NR^9R^{10} , $-C(O)NR^9R^{10}$, $-SO_2R^9$, $-SO_2NR^9R^{10}$, $-OC(O)R^9$ и $-C(NR^9)NR^9R^{10}$, каждый из (r) является незамещенным или замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксила, нитро, циано, amino, $-COOH$, $-CONH_2$, C_1 - C_2 галогеналкила и C_1 - C_2 галогеналкокси, и каждый из (r) также необязательно замещен одним заместителем, выбранным из фенила и 4-7-членного гетероцикла, содержащего 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранные из N, O и S; причем фенил или 4-7-членный гетероцикл является незамещенным или замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксила, нитро, циано, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алканоила, C_1 - C_6 алкокси, (моно- и ди- C_1 - C_6 алкиламины) C_0 - C_4 алкила, сложного C_1 - C_6 алкилового эфира, $-(C_0$ - C_4 алкил)(C_3 - C_7 циклоалкил), C_1 - C_2 галогеналкила и C_1 - C_2 галогеналкокси;

(s) $-C(CH_2)_2R^{30}$.

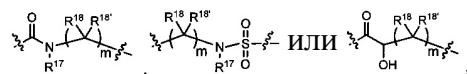
R^{30} представляет собой $-NR^9C(O)R^{31}$ или R^{32} .

каждый R^{31} и R^{32} независимо выбран из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, (C_3 - C_7 циклоалкил) C_0 - C_4 алкила, (арил) C_0 - C_4 алкила, (гетероцикл) C_0 - C_4 алкила и (гетероарил) C_0 - C_4 алкила, причем каждая группа может быть необязательно замещена; или каждый из (s) может быть незамещенным или замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными без ограничения из галогена, гидроксила, нитро, циано, amino, оксо, $-B(OH)_2$, $-Si(CH_3)_3$,

-COOH, -CONH₂, -P(O)(OH)₂, C₁-C₆алкила, C₁-C₆алкокси, -C₀-C₂алкил(моно- и ди-C₁-C₄алкиламино), сложного C₁-C₆алкилового эфира, C₁-C₄алкиламино, C₁-C₄гидроксилалкила, C₁-C₂галогеналкила и C₁-C₂галогеналкокси.

L представляет собой или (t), (u), или (v):

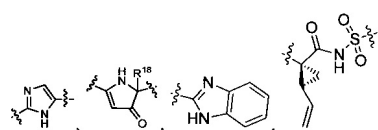
(t) представляет собой группу формулы



где R¹⁷ представляет собой водород или C₁-C₆алкил, и R¹⁸ и R^{18'} (независимо выбраны из водорода, галогена, гидроксиметила и метила; и m равно 0, 1, 2 или 3;

(u) представляет собой связь,

(v) или прямо связанный необязательно замещенный алкильный, алкил(гетероарил), гетероциклический арильный, гетероарильный фрагмент, включающий в себя без ограничения:



В представляет собой моноциклическую, бициклическую карбоциклическую карбоциклическую оксигруппу или моноциклическую, бициклическую или трициклическую гетероциклическую группу, содержащую 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранные из N, O и S, и 4-7 кольцевых атомов на кольцо, или В представляет собой C₂-C₆алкенильную или C₂-C₆алкинильную группу, или В представляет собой -(C₀-C₄алкил)(арил), -(C₀-C₄алкил)(гетероарил) или -(C₀-C₄алкил)(бифенил).

каждый из В является незамещенным или замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из (w) и (x), и 0 или 1 заместителем, выбранным из (y) и (z):

(w) галоген, гидроксил, -COOH, циано, C₁-C₆алкил, C₂-C₆алканоил, C₁-C₆алкокси, -C₀-C₄алкилNR⁹R¹⁰, -SO₂R⁹, C₁-C₂галогеналкил и C₁-C₂галогеналкокси;

(x) нитро, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, C₁-C₆тиоалкил, -JC₃-C₇циклоалкил, -B(OH)₂, -JC(O)NR⁹R²³, -JOSO₂OR²¹, -C(O)(CH₂)₁₋₄S(O)R²¹, SR⁹, -O(CH₂)₁₋₄S(O)NR²¹R²², -JOP(O)(OR²¹)(OR²²), -JP(O)(OR²¹)(OR²²), -JOP(O)(OR²¹)R²², -JP(O)(OR²¹)R²², -JOP(O)R²¹R²², -JP(O)R²¹R²², -JSP(O)(OR²¹)(OR²²), -JSP(O)(OR²¹)(R²²), -JSP(O)(R²¹)(R²²), -JNR⁹P(O)(NHR²¹)(NHR²²), -JNR⁹P(O)(OR²¹)(NHR²²), -JNR⁹P(O)(OR²¹)(OR²²), -JC(S)R²¹, -JNR²¹SO₂R²², -JNR⁹S(O)NR¹⁰R²², -JNR⁹SO₂NR¹⁰R²², -JSO₂NR⁹COR²², -JSO₂NR⁹CONR²¹R²², -JNR²¹SO₂R²², -JC(O)NR²¹SO₂R²², -JC(NH₂)NR²², -JC(NH₂)NR⁹S(O)₂R²², -JOC(O)NR²¹R²², -JNR²¹C(O)OR²², -JNR²¹OC(O)R²², -(CH₂)₁₋₄C(O)NR²¹R²², -JC(O)R²⁴R²⁵, -JNR⁹C(O)R²¹, -JC(O)R²¹, -JNR⁹C(O)NR¹⁰R²², -CCR²¹, -(CH₂)₁₋₄OC(O)R²¹ и -JC(O)OR²³; каждый из (x)

может быть незамещенным или замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксила, нитро, циано, amino, оксо, -B(OH)₂, -Si(CH₃)₃, -COOH, -CONH₂, -P(O)(OH)₂, C₁-C₆алкила, C₁-C₆алкокси, -C₀-C₂алкил(моно-

и ди-С₁-С₄алкиламино), сложного С₁-С₆алкилового эфира, С₁-С₄алкиламино, С₁-С₄гидроксилалкила, С₁-С₂галогеналкила и С₁-С₂галогеналкокси;

(у) нафтил, нафтилокси, инданил, (4-7-членный гетероциклоалкил)С₀-С₄алкил, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранные из N, O и S, и бициклический гетероцикл, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранные из N, O и S, и содержащий 4-7 кольцевых атомов в каждом кольце; каждый из (у) является незамещенным или замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксила, нитро, циано, С₁-С₆алкила, С₂-С₆алкенила, С₂-С₆алканоила, С₁-С₆алкокси, (моно- и ди-С₁-С₆алкиламино)С₀-С₄алкила, сложного С₁-С₆алкилового эфира, -С₀-С₄алкил(С₃-С₇циклоалкил), -SO₂R⁹, С₁-С₂галогеналкила и С₁-С₂галогеналкокси; и

(z) тетразолил, (фенил)С₀-С₂алкил, (фенил)С₁-С₂алкокси, фенокси и 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранные из N, O, B и S, каждый из (z) является незамещенным или замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксила, нитро, циано, С₁-С₆алкила, С₂-С₆алкенила, С₂-С₆алканоила, С₁-С₆алкокси, (моно- и ди-С₁-С₆алкиламино)С₀-С₄алкила, сложного С₁-С₆алкилового эфира, -С₀-С₄алкил(С₃-С₇циклоалкил), -SO₂R⁹, -OSi(CH₃)₂C(CH₃)₃, -Si(CH₃)₂C(CH₃)₃, С₁-С₂галогеналкила и С₁-С₂галогеналкокси.

J независимо в каждом случае выбран из ковалентной связи, С₁-С₄алкилена, -ОС₁-С₄алкилена, С₂-С₄алкенилена и С₂-С₄алкинилена.

R²¹ и R²² независимо в каждом случае выбраны из водорода, гидроксила, циано, amino, С₁-С₆алкила, С₁-С₆галогеналкила, С₁-С₆алкокси, (С₃-С₇циклоалкил)С₀-С₄алкила, (фенил)С₀-С₄алкила, -С₁-С₄алкилОС(О)ОС₁-С₆алкила, -С₁-С₄алкилОС(О)С₁-С₆алкила, -С₁-С₄алкилС(О)ОС₁-С₆алкила, (4-7-членный гетероциклоалкил)С₀-С₄алкила, содержащего 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранные из N, O и S, и (5- или 6-членный ненасыщенный или ароматический гетероцикл)С₀-С₄алкила, содержащего 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранные из N, O и S.

R²³ независимо в каждом случае выбран из (С₃-С₇циклоалкил)С₀-С₄алкила, (фенил)С₀-С₄алкила, (4-7-членный гетероциклоалкил)С₀-С₄алкила, содержащего 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранные из N, O и S, и (5- или 6-членный ненасыщенный или ароматический гетероцикл)С₀-С₄алкила, содержащего 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранные из N, O и S.

R²⁴ и R²⁵ взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием 4-7-членной моноциклической гетероциклоалкильной группы или 6-10-членной бициклической гетероциклической группы, содержащей конденсированные, спирокольца или кольца с мостиковыми связями.

где X² представляет собой азот, или присутствует по меньшей мере один из (d), (e), (g), (i), (l), (n), (p), (s), (v), (x) и (y). Также раскрыты фармацевтические композиции, содержащие соединение или соль формулы I вместе с фармацевтически приемлемым носителем.

Также раскрыты способы лечения или предупреждения нарушений, опосредованных

фактором D каскада реакций комплемента, включающих без ограничения возрастную дегенерацию макулы (AMD), дегенерацию сетчатки, другие офтальмологические заболевания (например, географическую атрофию), ночную пароксизмальную гемоглобинурию (PNH), рассеянный склероз (MS), артрит, в том числе ревматоидный артрит (RA), респираторное заболевание или заболевание сердечно-сосудистой системы, предусматривающие введение терапевтически эффективного количества соединения или соли формулы I организму, в том числе человеку, нуждающемуся в таком лечении.

В соответствии с другим вариантом осуществления предложено эффективное количество соединения, ингибирующего активный фактор D, для лечения воспалительного или иммунного нарушения, в том числе аутоиммунного нарушения, которое опосредуется или вызывается фактором D. В соответствии с альтернативным вариантом осуществления соединение формулы I можно применять для лечения нарушения, опосредованного путем активации комплемента, независимо от того, оказывает ли оно свое действие через фактор D или нет.

Настоящее изобретение включает по меньшей мере следующие признаки:

(a) описываемое в настоящем документе соединение формулы I и его фармацевтически приемлемые соли и пролекарства (каждое из которых и все его подроды и разновидности отдельно рассмотрены и специально описаны);

(b) описываемое в настоящем документе соединение формулы I и его фармацевтически приемлемые соли и пролекарства для применения при лечении или предупреждении нарушений, опосредованных путем активации комплемента и, например, фактором D каскада реакций, включая возрастную дегенерацию макулы (AMD), дегенерацию сетчатки, ночную пароксизмальную гемоглобинурию (PNH), рассеянный склероз (MS) и ревматоидный артрит (RA) и другие далее описываемые в настоящем документе нарушения;

(c) применение соединения формулы I и его фармацевтически приемлемых солей и пролекарств при производстве лекарственного препарата для применения при лечении или предупреждении нарушений, опосредованных фактором D каскада реакций комплемента, включая возрастную дегенерацию макулы (AMD), дегенерацию сетчатки, ночную пароксизмальную гемоглобинурию (PNH), рассеянный склероз (MS) и ревматоидный артрит (RA) и другие далее описываемые в настоящем документе нарушения;

(d) способ производства лекарственного препарата, предназначенного для терапевтического применения для лечения, или превентивного лечения, или предупреждения нарушений, опосредованных фактором D каскада реакций комплемента, включая возрастную дегенерацию макулы (AMD), дегенерацию сетчатки, ночную пароксизмальную гемоглобинурию (PNH), рассеянный склероз (MS) и ревматоидный артрит (RA), и других далее описываемых в настоящем документе нарушений, характеризующийся тем, что при таком производстве применяют описываемое в настоящем документе соединение формулы I;

(e) фармацевтический состав, содержащий эффективное для лечения организма количество соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства вместе с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем;

(f) описываемое в настоящем документе соединение формулы I в практически чистой форме, включая практически отделенное от других химических частиц (например, по меньшей мере на 90 или 95%);

(g) способы производства соединений формулы I и его солей, композиций, лекарственных форм на их основе; и

(h) способы получения терапевтических продуктов, которые содержат эффективное количество описываемой в настоящем документе формулы I.

Подробное описание настоящего изобретения

I. Терминология

5 Соединения описаны с применением стандартной номенклатуры. Если не отмечено иное, все используемые в настоящем описании технически и научные термины обладают такими же значениями, которые обычно понятны специалисту области техники, к которой принадлежит настоящее изобретение.

Соединения любых описанных выше формул включают в себя энантиомеры, смеси энантиомеров, диастереомеры, таутомеры, рацематы и другие изомеры, такие как ротамеры, как если бы каждый был описан конкретным образом. «Формула I» включает в себя все подродовые группы формулы I, такие как формула IA и формула IB, а также включает в себя фармацевтически приемлемые соли соединения формулы I, если иное четко не отмечено в контексте, в котором используется это выражение. «Формула I»
10 также включает в себя все подродовые группы формулы I, такие как формулы IC-ID и формулы II-XXX, и также включает в себя фармацевтически приемлемые соли всех подродовых групп формулы I, такие как формулы IA-ID и формулы II-XXX, если иное не отмечено в контексте, в котором используется это выражение.

Формы единственного числа не обозначают ограничение в количестве, а скорее обозначают присутствие по меньшей мере одной упоминаемой единицы. Термин «или»
20 означает «и/или». Перечисление диапазонов значений предназначено только для того, чтобы сокращать способ отдельного упоминания каждого отдельного значения, подпадающего в пределы диапазона, если в настоящем описании не отмечено иное, и каждое отдельное значение включено в описание как если бы оно было отдельно в нем
25 указано. Конечные точки всех диапазонов включены в их пределы и независимо являются комбинированными. Все описанные в настоящем изобретении способы могут быть выполнены в соответствующем порядке, если в описании не отмечено иное или иное четко не отмечено в контексте. Применение примеров или приводимой в качестве примера формулировки (например, «такой как») предназначено только для лучшей
30 иллюстрации настоящего изобретения и не предназначено для ограничения объема настоящего изобретения, если не заявлено иное. Если не отмечено иное, используемые в настоящем описании технические и научные термины обладают такими же значениями, которые обычно понятны специалисту области техники, к которой принадлежит настоящее изобретение.

35 Настоящее изобретение включает в себя соединения формулы I и применение соединений с по меньшей мере одним требуемым изотопным замещением атома в количестве, которое выше природной распространенности изотопа, т.е. обогащенных. Изотопы представляют собой атомы с одинаковым атомным числом, но разными массовыми числами, т.е. с одинаковым числом протонов, но с разным числом нейтронов.

40 Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения по настоящему изобретению, включают в себя изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора и хлора, такие как ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{125}I , соответственно. Настоящее изобретение включает в себя изотопно модифицированные соединения, как отмечено в настоящем изобретении, например, соединения, в которых
45 присутствуют радиоактивные изотопы, такие как ^3H , ^{13}C и ^{14}C . Такие изотопно меченые соединения применимы при метаболических исследованиях (с ^{14}C), при кинетическом изучении реакции (с, например, ^2H или ^3H), при способах определения или визуализации,

таких как позитронно-эмиссионная томография (PET) или однофотонная эмиссионная компьютерная томография (SPECT), включая анализ распределения в тканях лекарственного средства или субстрата, или при радиоактивном лечении пациентов. В частности, ^{18}F меченое соединение может быть особым образом желательным для PET или SPECT исследований. Изотопно меченые соединения по настоящему изобретению и их пролекарства обычно могут быть получены проведением способов, раскрытых в схемах или в примерах и получениях, описанных ниже, замещением легкодоступного изотопно меченого реагента не меченым изотопом реагентом.

В качестве общего примера и без ограничения, изотопы водорода, например, дейтерий (^2H) и тритий (^3H), могут быть использованы в любом месте в описанных структурах. Альтернативно или в дополнение, могут быть использованы изотопы углерода, например, ^{13}C и ^{14}C . Типичное изотопное замещение представляет собой дейтерий для водорода в одном или нескольких местах молекулы для улучшения характеристики лекарственного средства, например, фармакодинамики, фармакокинетики, биораспределения, периода полураспада, стабильности, AUC, $T_{\text{макс}}$, $C_{\text{макс}}$ и т.п. Например, дейтерий может быть связан с углеродом на месте разрыва связи в течение метаболизма (кинетический изотопный эффект α -дейтерия) или возле или рядом с участком разрыва связи (кинетический изотопный эффект β -дейтерия).

Изотопные замещения, например, дейтериевые замещения, могут быть частичными или полными. Частичное дейтериевое замещение означает, что по меньшей мере один водород замещен дейтерием. Согласно определенным вариантам осуществления изотоп является на 90, 95 или 99% или более обогащен в изотопе в требуемом месте. Согласно одному варианту осуществления дейтерий является на 90, 95 или 99% обогащен в требуемом месте. Если не отмечено иное, обогащение в любой точке является выше распространенности в природе и оно достаточно для изменения определяемого свойства лекарственного средства у человека.

Согласно одному варианту осуществления замещение атома водорода атомом дейтерия происходит в пределах R группы заместителя в области L-B фрагмента.

Согласно одному варианту осуществления замещение атома водорода атомом дейтерия происходит в пределах R группы, выбранной из любой из R^{18} , $R^{18'}$, R^{33} , R^{34} , R^{35} и/или R^{36} . Согласно одному варианту осуществления замещение атома водорода атомом дейтерия происходит в пределах R группы заместителя в области A-карбонильного фрагмента. Согласно одному варианту осуществления замещение атома водорода атомом дейтерия происходит при R^4 , R^5 , R^6 , $R^{6'}$, R^7 , R^8 , R^8 , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{19} , R^{21} , R^{22} , R^{23} и R^{30} . Согласно другим вариантам осуществления определенные заместители на пролиновом кольце являются селективно дейтерированными. Например, согласно одному варианту осуществления замещение атома водорода атомом дейтерия происходит при R, R' , R^1 , $R^{1'}$, R^2 , $R^{2'}$, R^3 и/или $R^{3'}$. Согласно одному варианту осуществления, например, если любой из R заместителей пролинового кольца представляет собой метил или метокси, алкильный остаток необязательно дейтерирован, например, CD_3 или OCD_3 . Согласно определенным другим вариантам осуществления, если два заместителя пролинового кольца объединены с образованием циклопропильного кольца, незамещенный метиленовый углерод является дейтерированным.

Согласно одному варианту осуществления замещение атома водорода атомом

дейтерия происходит в пределах R группы, если по меньшей мере одна из переменных в пределах R группы представляет собой водород (например, ^2H или D) или алкил (например, CD_3). Например, если любая из R групп представляет собой или содержит, например, в результате замещения, метил или этил, алкильный остаток типично является дейтерированным, например, CD_3 , CH_2CD_3 или CD_2CD_3 . Согласно определенным вариантам осуществления, если любая их вышеуказанных групп R представляет собой водород, водород может быть изотопно обогащен как дейтерий (т.е. ^2H).

Соединения по настоящему изобретению могут образовывать сольваты с растворителями (включая воду). Термин «сольват» относится к молекулярному комплексу соединения по настоящему изобретению (включая его соли) с одной или несколькими молекулами растворителя. Растворители включают в себя воду, этанол, диметилсульфоксид, ацетон и другие общие органические растворители. Термин «гидрат» относится к молекулярному комплексу, содержащему соединение по настоящему изобретению и воду. Фармацевтически приемлемые сольваты по настоящему изобретению включают в себя сольваты, в которых растворитель кристаллизации может быть изотопно замещенным, например, D_2O , d_6 -ацетон, d_6 -DMSO. Сольват может быть в жидкой или твердой форме.

Черточку («-»), которая не находится между двумя буквами или символами, использовали для обозначения точки присоединения заместителя. Например, $-(\text{C}=\text{O})\text{NH}_2$ присоединен через атом углерода кето($\text{C}=\text{O}$) группы.

Используемый в настоящем описании термин «замещенный» означает, что один или несколько атомов водорода на указанном атоме или группе заменены фрагментом, выбранным из указанной группы, при условии, что обозначенная нормальная валентность атома не превышена. Например, если заместителем является оксо (т.е. $=\text{O}$), тогда два атома водорода на атоме заменены. Если оксогруппа заменяет два атома водорода в ароматическом фрагменте, соответствующее частично ненасыщенное кольцо заменяет ароматическое кольцо. Например, пиридинная группа, замещенная оксо, представляет собой пиридон. Комбинации заместителей и/или переменных допустимы только в том случае, когда такие комбинации приводят к стабильным соединениям или применимым промежуточным соединениям синтеза.

Стабильное соединение или стабильная структура относится к соединению, приводящему к соединению, которое может быть выделено и может быть составлено в лекарственную форму со сроком годности по меньшей мере один месяц.

Любая подходящая группа может присутствовать в «замещенном» или «необязательно замещенном» положении, что образует стабильную молекулу и способствует требуемой цели настоящего изобретения, она включает в себя без ограничения, например, галоген (который независимо может быть F, Cl, Br или I); циано; гидроксил; нитро; азидо; алканоил (такой как $\text{C}_2\text{-C}_6$ алканоильная группа); карбоксамид; алкил, циклоалкил, алкенил, алкинил, алкокси, арилокси, такой как фенокси; алкилтио, включая содержащие одно или несколько тиоэфирных сцеплений; алкилсульфинил; алкилсульфонильные группы, включая содержащие одно или несколько сульфонильных сцеплений; аминокильные группы, включая группы, содержащие один или несколько атомов N; арил (например, фенил, бифенил, нафтил или т.п., каждое кольцо является или замещенным, или незамещенным ароматическим); арилалкил, содержащий, например, от 1 до 3 отдельных или конденсированных колец и от 6 до приблизительно 14 или 18 кольцевых атомов углерода, с бензилом, который был приводимой в качестве

примера арилалкильной группой; арилалкокси, например, содержащий от 1 до 3
 отдельных или конденсированных колец с бензилокси, который был приводимой в
 качестве примера арилалканоильной группой; или насыщенная, ненасыщенная или
 ароматическая гетероциклическая группа, содержащая от 1 до 3 отдельных или
 5 конденсированных колец с одним или несколькими N, O или S атомами, например,
 кумаринил, хиолинил, изохиолинил, хиназолинил, пиридил, пиазинил, пиаимидинил,
 фуранил, пирролил, тиенил, тиазолил, триазинил, оксазолил, изоксазолил, имидазолил,
 индолил, бензофуранил, бензотиазолил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил,
 пиперидинил, морфолинил, пиперазинил и пирролидинил. Такие гетероциклические
 10 группы дополнительно могут быть замещены, например, гидроксидом, алкилом, алкоксидом,
 галогеном и аминотом. Согласно определенным вариантам осуществления «необязательно
 замещенный» включает в себя один или несколько заместителей, независимо выбранных
 из галогена, гидроксидов, аминотомов, циано-, -CHO, -COOH, -CONH₂, C₁-C₆алкила,
 C₂-C₆алкенила, C₂-C₆алкинила, -C₁-C₆алкокси, C₂-C₆алканоила, сложного
 15 C₁-C₆алкилового эфира, (моно- и ди-C₁-C₆алкиламино)C₀-C₂алкила, C₁-C₂галогеналкила,
 гидроксидC₁-C₆алкила, сложного эфира, карбамата, мочевины, сульфонида,
 -C₁-C₆алкил(гетероцикло), C₁-C₆алкил(гетероарил), -C₁-C₆алкил(C₃-C₇циклоалкил),
 O-C₁-C₆алкил(C₃-C₇циклоалкил), B(OH)₂, фосфата, фосфоната и C₁-C₂галогеналкокси.

20 «Алкил» представляет собой насыщенную алифатическую углеводородную группу
 с разветвленной или неразветвленной цепью. Согласно одному варианту осуществления
 алкил содержит от 1 до приблизительно 12 атомов углерода, в более общих случаях от
 1 до приблизительно 6 атомов углерода или от 1 до приблизительно 4 атомов углерода.
 Согласно одному варианту осуществления алкил содержит от 1 до приблизительно 8
 25 атомов углерода. Согласно определенным вариантам осуществления алкил представляет
 собой C₁-C₂, C₁-C₃ или C₁-C₆. Используемые в настоящем описании установленные
 диапазоны обозначают алкильную группу, содержащую каждый член диапазона,
 описанный как независимая единица. Например, используемый в настоящем описании
 30 термин C₁-C₆ алкил обозначает алкильную группу с неразветвленной или разветвленной
 цепью, содержащую от 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода, и подразумевается, что он
 означает, что каждый из них описан как независимая единица. Например, используемый
 в настоящем описании термин C₁-C₄алкил обозначает алкильную группу с
 неразветвленной или разветвленной цепью, содержащую от 1, 2, 3 или 4 атома углерода,
 35 и подразумевается, что он означает, что каждый из них описан как независимая единица.
 Если C₀-C_n алкил в настоящем описании использовали вместе с другой группой,
 например, (C₃-C₇циклоалкил)C₀-C₄ алкил или -C₀-C₄алкил(C₃-C₇циклоалкил), указанная
 группа, в этом случае циклоалкил, или непосредственно связана простой ковалентной
 40 связью (C₀алкил), или присоединена при помощи алкильной цепи, в этом случае при
 помощи 1, 2, 3 или 4 атомов углерода. Алкилы также могут быть присоединены через
 другие группы, такие как гетероатомы, как в -O-C₀-C₄алкил(C₃-C₇циклоалкил). Примеры
 алкила включают в себя без ограничения метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил,
 изобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил, трет-пентил, неопентил, н-
 45 гексил, 2-метилпентан, 3-метилпентан, 2,2-диметилбутан и 2,3-диметилбутан. Согласно
 одному варианту осуществления алкильная группа необязательно замещена, как
 описано выше.

«Алкенил» представляет собой алифатическую углеводородную группу с

разветвленной или неразветвленной цепью, содержащую одну или несколько двойных связей углерод-углерод, которые могут возникать при стабильной точке вдоль цепи. Неограничивающими примерами являются C_2 - C_8 алкенил, C_2 - C_6 алкенил и C_2 - C_4 алкенил.

Используемые в настоящем описании установленные диапазоны обозначают алкенильную группу, содержащую каждый член диапазона, описанный как независимая единица, как описано выше для алкильного фрагмента. Примеры алкенила включают в себя без ограничения этинил и пропенил. Согласно одному варианту осуществления алкенильная группа необязательно замещена, как описано выше.

«Алкинил» представляет собой алифатическую углеводородную группу с разветвленной или неразветвленной цепью, содержащую одну или несколько тройных связей углерод-углерод, которые могут возникать при стабильной точке вдоль цепи, например, C_2 - C_8 алкинил или C_2 - C_6 алкинил. Используемые в настоящем описании установленные диапазоны обозначают алкинильную группу, содержащую каждый член диапазона, описанный как независимая единица, как описано выше для алкильного фрагмента. Примеры алкинила включают в себя без ограничения этинил, пропинил, 1-бутинил, 2-бутинил, 3-бутинил, 1-пентинил, 2-пентинил, 3-пентинил, 4-пентинил, 1-гексинил, 2-гексинил, 3-гексинил, 4-гексинил и 5-гексинил. Согласно одному варианту осуществления алкинильная группа необязательно замещена, как описано выше.

«Алкилен» представляет собой двухвалентный насыщенный углеводород. Алкилены, например, могут быть с от 1 до 8 углеродных фрагментов, от 1 до 6 углеродных фрагментов или с указанным числом атомов углерода, например C_1 - C_4 алкилен, C_1 - C_3 алкилен или C_1 - C_2 алкилен.

«Алкенилен» представляет собой двухвалентный углеводород, содержащий по меньшей мере одну двойную связь углерод-углерод. Алкенилены, например, могут быть с от 2 до 8 углеродных фрагментов, от 2 до 6 углеродных фрагментов или с указанным числом атомов углерода, например C_2 - C_4 алкенилен.

«Алкинилен» представляет собой двухвалентный углеводород, содержащий по меньшей мере одну тройную связь углерод-углерод. Алкинилены, например, могут быть с от 2 до 8 углеродных фрагментов, от 2 до 6 углеродных фрагментов или с указанным числом атомов углерода, например C_2 - C_4 алкинилен.

«Алкокси» представляет собой алкильную группу, как определено выше, ковалентно связанную через кислородный мостик (-O-). Примеры алкокси включают в себя без ограничения метокси, этокси, н-пропокси, изо-пропокси, н-бутокси, 2-бутокси, трет-бутокси, н-пентокси, 2-пентокси, 3-пентокси, изопентокси, неопентокси, н-гексокси, 2-гексокси, 3-гексокси и 3-метилпентокси. Подобным образом, «алкилтио» или «тиоалкильная» группа представляют собой алкильную группу, как определено выше, с указанным числом атомов углерода, ковалентно связанных через серный мостик (-S-). Согласно одному варианту осуществления алкоксигруппа необязательно замещена, как описано выше.

«Алкенилокси» представляет собой алкенильную группу, как определено, ковалентно связанную с группой, при которой она является заместителем, через кислородный мостик (-O-).

«Алканоил» представляет собой алкильную группу, как определено выше, ковалентно связанную через карбонильный ($C=O$) мостик. Карбонильный атом углерода включен в число атомов углерода, а именно C_2 алканоил представляет собой $CH_3(C=O)$ - группу. Согласно одному варианту осуществления алканоильная группа необязательно замещена, как описано выше.

«Сложный алкиловый эфир» представляет собой алкильную группу, как определено в настоящем описании, ковалентно связанную через сложноэфирную связь.

Сложноэфирная связь может быть любой ориентации, например, группой формулы -O (C=O)алкил или группой формулы -(C=O)Оалкил.

«Амид» или «карбоксамид» представляет собой -C(O)NR^aR^b, где каждый R^a и R^b независимо выбран из водорода, алкила, например, C₁-C₆алкила, алкенила, например, C₂-C₆алкенила, алкинила, например, C₂-C₆алкинила, -C₀-C₄алкил(C₃-C₇циклоалкил), -C₀-C₄алкил(C₃-C₇гетероциклоалкил), -C₀-C₄алкил(арил) и -C₀-C₄алкил(гетероарил);

или вместе с атомом азота, с которым они связаны, R^a и R^b могут образовывать C₃-C₇ гетероциклическое кольцо. Согласно одному варианту осуществления каждая группа R^a и R^b независимо необязательно замещена, как описано выше.

«Карбоциклическая группа», «карбоциклическое кольцо» или «циклоалкил» представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную (т.е. неароматическую) группу, содержащую все углеродные кольцевые атомы. Карбоциклическая группа типично содержит 1 кольцо из от 3 до 7 атомов углерода или 2 конденсированных кольца, каждое содержит от 3 до 7 атомов углерода. Согласно одному варианту осуществления карбоциклическое кольцо может быть конденсировано с арильным кольцом. Циклоалкильные заместители могут быть боковыми от замещенного атома азота или углерода, или замещенный атом углерода, у которого могут быть два заместителя, может включать в себя циклоалкильную группу, которая присоединена как спирогруппа. Примеры карбоциклических колец включают в себя циклогексенильные, циклогексильные, циклопентенильные, циклопентильные, циклобутенильные, циклобутильные и циклопропильные кольца. Согласно одному варианту осуществления карбоциклическое кольцо необязательно замещено, как описано выше. Согласно одному варианту осуществления циклоалкил представляет собой частично ненасыщенную (т.е. не ароматическую) группу, содержащую все углеродные кольцевые атомы. Согласно другому варианту осуществления циклоалкил представляет собой насыщенную группу, содержащую все углеродные кольцевые атомы.

«Карбоциклическая оксигруппа» представляет собой моноциклическое карбоциклическое кольцо или моно- или бициклическую карбоциклическую группу, как определено выше, присоединенную к группе, при которой она является заместителем, через кислородный -O- линкер.

«Галогеналкил» означает алкильные группы как с разветвленной, так и неразветвленной цепью, замещенные 1 или несколькими атомами галогена, вплоть до максимально допустимого числа атомов галогена. Примеры галогеналкила включают в себя без ограничения трифторметил, монофторметил, дифторметил, 2-фторэтил и пентафторэтил.

«Галогеналкокси» означает галогеналкильную группу, как определено в настоящем описании, присоединенную через кислородный мостик (кислород спиртового радикала).

«Гидроксиалкил» представляет собой алкильную группу, как описано ранее, замещенную по меньшей мере одним гидроксильным заместителем.

«Аминоалкил» представляет собой алкильную группу, как описано ранее, замещенную по меньшей мере одним аминовым заместителем.

«Гало» или «галоген» независимо обозначает любой из фтора, хлора, брома и йода.

«Арил» означает ароматические группы, содержащие только углерод в

ароматическом кольце или кольцах. Согласно одному варианту осуществления арильные группы содержат от 1 до 3 отдельных или конденсированных колец и составляют от 6 до приблизительно 14 или 18 кольцевых атомов без гетероатомов как кольцевых членов. Если отмечено, такие арильные группы дополнительно могут быть замещены

5 углеродными или не углеродными атомами или группами. Такое замещение может включать в себя конденсирование с 5-7-членной насыщенной циклической группой, которая необязательно содержит 1 или 2 гетероатома, независимо выбранные из N, O и S, с образованием, например, 3,4-метилendioксифенильной группы. Арильные группы включают в себя, например, фенил и нафтил, включая 1-нафтил и 2-нафтил. Согласно 10 одному варианту осуществления арильные группы являются боковыми. Примером бокового кольца является фенильная группа, замещенная фенильной группой. Согласно одному варианту осуществления арильная группа необязательно замещена, как описано выше.

Используемый в настоящем описании термин «гетероцикл» или «гетероциклическое 15 кольцо» относится к насыщенному или частично ненасыщенному (т.е. содержащему одну или несколько двойных и/или тройных связей в кольце без ароматичности) карбоциклическому радикалу с от 3 до приблизительно 12, и более типично с 3, 5, 6, 7-10 кольцевыми атомами, в которых по меньшей мере один кольцевой атом представляет собой гетероатом, выбранный из азота, кислорода, фосфора и серы, оставшимися 20 кольцевыми атомами были C, причем один или несколько кольцевых атомов необязательно независимо замещены одним или несколькими заместителями, описанными выше. Гетероцикл может быть моноциклом, содержащим от 3 до 7 кольцевых членов (от 2 до 6 атомов углерода и от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из N, O, P и S), или бициклом, содержащим от 6 до 10 кольцевых членов (от 4 до 9 атомов 25 углерода и от 1 до 6 гетероатомов, выбранных из N, O, P и S), например: бицикло [4,5], [5,5], [5,6] или [6,6] система. Согласно одному варианту осуществления единственным гетероатомом является азот. Согласно одному варианту осуществления единственным гетероатомом является кислород. Согласно одному варианту осуществления единственным гетероатомом является сера. Гетероциклы описаны у Paquette, Leo A.; 30 «Principles of Modern Гетеросyclic Chemistry» (W.A. Benjamin, New York, 1968), particularly Chapters 1, 3, 4, 6, 7, and 9; «The Chemistry of Гетеросyclic Compounds, A series of Monographs» (John Wiley & Sons, New York, 1950 to present), в частности тома 13, 14, 16, 19 и 28; и J. Am. Chem. Soc. (1960) 82:5566. Примеры гетероциклических колец включают в себя без ограничения пирролидинил, дигидрофуранил, тетрагидротиенил, 35 тетрагидропиранил, дигидропиранил, тетрагидротиопиранил, пиперидино, пиперидонил, морфолино, тиоморфолино, тиоксанил, пиперазинил, гомопиперазинил, азетидинил, оксетанил, тиетанил, гомопиперидинил, оксапанил, тиепанил, оксазепинил, диазепинил, тиазепинил, 2-пирролинил, 3-пирролинил, индолинил, 2Н-пиранил, 4Н-пиранил, диоксанил, 1,3-диоксоланил, пиразолинил, дитианил, дитиоланил, дигидропиранил, 40 дигидротиенил, дигидрофуранил, дигидроизохинолинил, тетрагидроизохинолинил, пиразолидинилисидазолинил, имидазолидинил, 2-окса-5-азабицикло[2.2.2]октан, 3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан, 8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан, 6-окса-3-азабицикло[3.1.1]гептан, 2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан, 3-азабицикло[3.1.0]гексанил, 3-азабицикло [4.1.0]гептанил, азабицикло[2.2.2]гексанил, 3Н-индолил, хинолизинил, N- 45 пиридилмочевинил и пирролопиримидин. Спирофрагменты также включены в объем настоящего определения. Примерами гетероциклической группы, где 1 или 2 кольца атомов углерода замещены оксо (=O) фрагментами, являются пиримидинонил и 1,1-диоксотииоморфолинил. Гетероциклические группы в настоящем описании необязательно

независимо замещены одним или несколькими заместителями, описанными в настоящем изобретении.

«Гетероциклооксигруппа» представляет собой моноциклическое гетероциклическое кольцо или бициклическую гетероциклическую группу, как описано ранее, связанную с группой, при которой она является заместителем, при помощи кислородного -О-линкера.

«Гетероарил» означает стабильное моноциклическое ароматическое кольцо, которое содержит от 1 до 3, или согласно некоторым вариантам осуществления от 1 до 2, гетероатомов, выбранных из N, O и S, с оставшимися кольцевыми атомами, которые представляли собой углерод, или стабильную бициклическую или трициклическую систему, содержащую по меньшей мере одно 5-7-членное ароматическое кольцо, которое содержит от 1 до 3, или согласно некоторым вариантам осуществления от 1 до 2, гетероатомов, выбранных из N, O и S, оставшимися кольцевыми атомами, которые представляли собой углерод. Согласно одному варианту осуществления единственным гетероатомом является азот. Согласно одному варианту осуществления единственным гетероатомом является кислород. Согласно одному варианту осуществления единственным гетероатомом является сера. Моноциклические гетероарильные группы типично содержат от 5 до 7 кольцевых атомов. Согласно некоторым вариантам осуществления бициклическими гетероарильными группами являются 9-10-членные гетероарильные группы, другими словами группы, содержащие 9 или 10 кольцевых атомов, в которых одно 5-7-членное ароматическое кольцо конденсировано со вторым ароматическим или неароматическим кольцом. Если общее число атомов S и O в гетероарильной группе превышает 1, эти гетероатомы не являются смежными друг с другом. Согласно одному варианту осуществления общее число атомов S и O в гетероарильной группе не более 2. Согласно другому варианту общее число атомов S и O в ароматическом гетероцикле не более 1. Примеры гетероарильных групп включают в себя без ограничения пиридинил (включая, например, 2-гидроксипиридинил), имидазолил, имидазопиридинил, пиримидинил (включая, например, 4-гидроксиимидазинил), пиримидинил, триазолил, пиразинил, тетразолил, фурил, тиенил, изоксазолил, тиазолил, оксадиазолил, оксазолил, изотиазолил, пирролил, хинолинил, изохинолинил, тетрагидроизохинолинил, индолил, бензимидазолил, бензофуранил, циннолинил, индазолил, индолизинил, фталазинил, пиридазинил, триазинил, изоиндолил, птеридинил, пуринил, оксадиазолил, триазолил, тиадиазолил, фуразанил, бензофуразанил, бензотиофенил, бензотиазолил, бензоксазолил, хиназолинил, хиноксалинил, нафтиридинил, тетрагидрофуранил и фуропиридинил. Гетероарильные группы необязательно независимо замещены одним или несколькими заместителями, описанными в настоящем изобретении. «Гетероарилокси» представляет собой гетероарильную группу, как описано, связанную с группой, при которой она является заместителем, через кислородный -О- линкер.

«Гетероциклоалкил» представляет собой насыщенную кольцевую группу. Она может содержать, например, 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранные из N, S и O, с остатком кольцевых атомов, которые представляли собой углерод. Согласно типичному варианту осуществления азот представляет собой гетероатом. Моноциклические гетероциклоалкильные группы типично содержат от 3 до приблизительно 8 кольцевых атомов или от 4 до 6 кольцевых атомов. Примеры гетероциклоалкильных групп включают в себя морфолинил, пиперазинил, пиперидинил и пирролинил.

Термин «моно- и/или диалкиламино» означает вторичные или третичные алкиламиногруппы, где алкильные группы независимо выбраны из алкильных групп,

как определено в настоящем описании. Точка присоединения алкиламиногруппы находится на азоте. Примеры моно- и диалкиламиногрупп включают в себя этиламино, диметиламино и метилпропиламино.

«Лекарственная форма» означает единицу введения активного агента. Примеры лекарственных форм включают в себя таблетки, капсулы, инъекции, суспензии, жидкости, эмульсии, имплантаты, порошок, гранулы, кремы, мазь, суппозитории, ингалируемые формы, трансдермальные формы, трансбуккальные, сублингвальные, формы наружного применения, гели, формы для слизистых и т.п. «Лекарственная форма» также может включать в себя имплантат, например, глазной имплантат.

«Фармацевтические композиции» представляют собой композиции, содержащие по меньшей мере один активный агент, такой как соединение или соль формулы I, и по меньшей мере одно другое вещество, такое как носитель. «Фармацевтические комбинации» представляют собой комбинации по меньшей мере двух активных агентов, которые могут быть объединены в лекарственную форму для однократного приема или обеспечены вместе в отдельных лекарственных формах с инструкциями, что активные агенты будут применены вместе для лечения любого нарушения, описанного в настоящем изобретении.

«Фармацевтически приемлемые соли» включают в себя производные раскрытых соединений, в которых исходное соединение модифицировано получением их неорганических и органических, не токсичных, кислотно- или основно-аддитивных солей. Соли соединений по настоящему изобретению могут быть синтезированы из исходного соединения, которое содержит основной или кислотный фрагмент, традиционными химическими способами. Как правило, такие соли могут быть получены путем осуществления взаимодействия свободных кислотных форм таких соединений со стехиометрическим количеством соответствующего основания (такого как гидроксид, карбонат, бикарбонат Na, Ca, Mg или K, или т.п.), или путем осуществления взаимодействия свободных основных форм таких соединений со стехиометрическим количеством соответствующей кислоты. Такие реакции типично проводили в воде или в органическом растворителе, или в смеси этих двух компонентов. Как правило, неводная среда, такая как эфир, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил, является типичной при наличии такой возможности. Соли по настоящему изобретению дополнительно включают в себя сольваты соединений и солей соединений.

Примеры фармацевтически приемлемых солей включают в себя без ограничения соли неорганических или органических кислот основных остатков, таких как амины; щелочные или органические соли кислотных остатков, таких как карбоновые кислоты; и т.п. Фармацевтически приемлемые соли включают в себя традиционные не токсичные соли и четвертичные аммонийные соли исходного соединения, образованные, например, из не токсичных неорганических или органических кислот. Например, традиционные не токсичные кислые соли включают в себя соли, полученные из неорганических кислот, таких как хлористоводородная, бромистоводородная, серная, сульфамовая, фосфорная, азотная и т.п.; и соли, полученные из органических кислот, таких как уксусная, пропионовая, янтарная, гликолевая, стеариновая, молочная, яблочная, виннокаменная, лимонная, аскорбиновая, памовая, малеиновая, гидроксималеиновая, фенилуксусная, глутаминовая, бензойная, салициловая, мезиловая, езиловая, безиловая, сульфаниловая, 2-ацетоксибензойная, фумаровая, толуолсульфоновая, метансульфоновая, этандисульфоновая, щавелевая, изэтионовая, $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$, где n равно 0-4, и т.п. Перечень дополнительных подходящих солей может быть представлен, например, в Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., p. 1418

(1985).

Термин «носитель», используемый по отношению к фармацевтическим композициям/ комбинациям по настоящему изобретению, относится к разбавителю, наполнителю или носителю, с которым обеспечено активное соединение.

5 «Фармацевтически приемлемый наполнитель» означает наполнитель, который пригоден при получении фармацевтической композиции/комбинации, который является в целом безопасным, нетоксичным и не является ни биологически, ни иным образом несоответствующим для введения в организм, и включает, в соответствии с одним вариантом осуществления, наполнитель, который приемлем для ветеринарного
10 применения, а также для фармацевтического применения на людях. В контексте настоящей заявки «фармацевтически приемлемый наполнитель» включает как один, так и более одного такого наполнителя.

«Пациент», или «организм», или «субъект» представляет собой человека или отличного от человека животного, нуждающегося в модуляции пути активации
15 комплемента с участием фактора D. Как правило, организмом является человек. «Пациент», или «организм», или «субъект» также относится, например, к млекопитающим, приматам (например, людям), коровам, овцам, козам, лошадям, собакам, котам, кроликам, крысам, мышам, рыбам, птицам и др.

В контексте настоящего документа «пролекарство» означает соединение, которое
20 при введении организму *in vivo* превращается в исходное лекарственное средство. В контексте настоящего документа термин «исходное лекарственное средство» означает любое из описываемых в настоящем документе химических соединений, которые пригодны для лечения любого из описываемых в настоящем документе нарушений или для контроля или уменьшения лежащей в основе причины или симптомов, связанных
25 с любым описываемым в настоящем документе физиологическим или патологическим нарушением у организма, как правило, у человека. Пролекарства можно применять для получения любого необходимого эффекта, в том числе для усиления свойств исходного лекарственного средства или для улучшения фармацевтических или фармакокинетических свойств исходного лекарственного средства. Существуют
30 различные стратегии пролекарств, которые предоставляют варианты выбора при модулировании состояний в отношении образования *in vivo* исходного лекарственного средства, все они подразумеваются как включенные в настоящий документ. Неограничивающие примеры стратегий пролекарств включают ковалентное присоединение удаляемых групп или удаляемых частей групп, например, в том числе
35 без ограничения ацилирование, фосфорилирование, фосфонилирование, фосфорамидатные производные, амидирование, восстановление, окисление, эстерификация, алкилирование, другие карбоксипроизводные, сульфокси- или сульфоновые производные, карбонилирование или ангидрид.

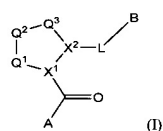
«Обеспечение наличия соединения формулы I по меньшей мере с одним
40 дополнительным активным средством» означает, что соединение формулы I и дополнительно активное средство(средства) обеспечены в наличии одновременно в одной лекарственной форме, обеспечены в наличии параллельно в отдельных лекарственных формах или обеспечены в наличии в отдельных лекарственных формах для введения, разделенного некоторым интервалом времени, который лежит в пределах
45 промежутка времени, в котором как соединение формулы I, так и по меньшей мере одно дополнительное активное средство находятся в кровотоке пациента. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы I и дополнительного активного средства не является необходимым, чтобы пациенту их прописывал один и

тот же медицинский работник. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для дополнительного активного средства или средств предписание не является необходимым. Введение соединения формулы I или по меньшей мере одного дополнительного активного средства можно производить любым подходящим путем, например, посредством пероральных таблеток, пероральных капсул, пероральных жидкостей, ингаляции, инъекции, суппозитория или местного контакта.

«Терапевтически эффективное количество» фармацевтической композиции/комбинации по настоящему изобретению означает количество, эффективное при введении пациенту для обеспечения терапевтического эффекта, такого как облегчение симптомов, например, количество, эффективное для уменьшения симптомов макулярной дегенерации. В соответствии с одним вариантом осуществления терапевтически эффективное количество представляет собой количество, достаточное для предупреждения значимого увеличения или которое будет значительно уменьшать обнаруживаемый уровень фактора D комплемента в крови, сыворотке или тканях пациента.

II. Подробное описание активных соединений

Согласно настоящему изобретению представлено соединение формулы:

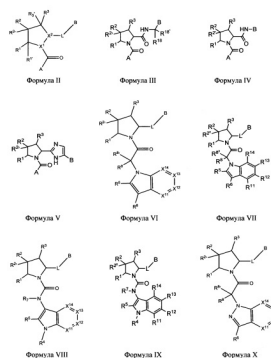


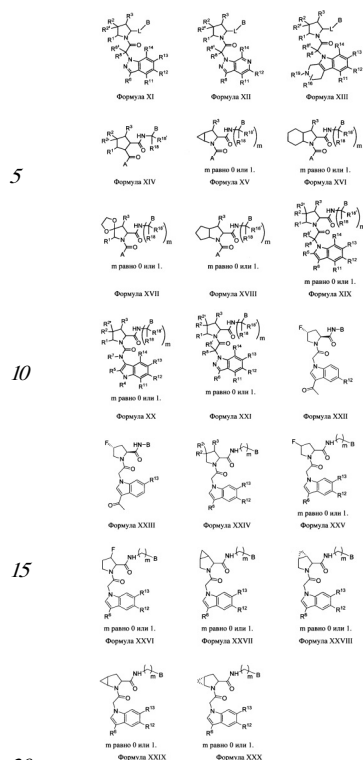
а также его фармацевтически приемлемые соли и композиции. Формула I может рассматриваться как содержащая центральное ядро, L-B заместитель и (C=O)A заместитель. Было обнаружено, что соединение I или его фармацевтически приемлемая соль или композиция является исключительным ингибитором фактора D комплемента, и, таким образом, может быть использовано в эффективном количестве для лечения организма при необходимости модуляции фактора D комплемента.

Неограничивающие примеры соединений, которые попадают под формулу I с вариациями в переменных, например, A, B, R¹-R^{3'} и L, представлены ниже. Раскрытие включает в себя все комбинации этих определений, при условии, что они приводят к стабильному соединению.

Формулы II-XXX

В одном аспекте раскрытие включает в себя соединение и соли формулы II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, XIV, XV, XVI, XVII, XVIII, XIX, XX, XXI, XXII, XXIII, XXIV, XXV, XXVI, XXVII, XXVIII, XXIX и XXX, которые находятся в пределах объема формулы I. Переменные, показанные в формуле II-XXX, характеризуются определениями, изложенными в разделе краткого описания для формулы I, или любыми определениями, изложенными в этом описании.





Кроме того, раскрытие включает в себя соединения и соли формулы I и их фармацевтически приемлемые композиции, и любую из их подформул (II-XXX), в которых по меньшей мере одно из следующих условий соответствует вариантам осуществления, описанным ниже.

R^{12} и R^{13} заместители

Было обнаружено, что соединение формулы I, его фармацевтически приемлемая соль или композиция является исключительным ингибитором фактора D комплемента.

Согласно одному варианту осуществления R^{12} и R^{13} независимо в каждом случае выбраны из (q), (r) и (s):

(q) водород, галоген, гидроксил, нитро, циано, amino, $-COOH$, C_1-C_2 галогеналкил, C_1-C_2 галогеналкокси;

(r) C_1-C_6 алкил, $-C_0-C_4$ алкил(C_3-C_7 циклоалкил), C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкокси, C_2-C_6 алкенилокси, $-C(O)OR^9$, C_1-C_6 тиоалкил, $-C_0-C_4$ алкил NR^9R^{10} , $-C(O)NR^9R^{10}$, $-SO_2R^9$, $-SO_2NR^9R^{10}$, $-OC(O)R^9$ и $-C(NR^9)NR^9R^{10}$, каждый из (r) является незамещенным или замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксила, нитро, циано, amino, $-COOH$, $-CONH_2$, C_1-C_2 галогеналкила и C_1-C_2 галогеналкокси, и каждый из (r) также необязательно замещен одним заместителем, выбранным из фенила и 4-7-членного гетероцикла, содержащего 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранные из N, O и S; причем фенил или 4-7-членный гетероцикл является незамещенным или замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксила, нитро, циано, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкокси, (моно- и ди- C_1-C_6 алкиламино) C_0-C_4 алкила, сложного C_1-C_6 алкилового эфира, $-(C_0-C_4$ алкил)(C_3-C_7 циклоалкил), C_1-C_2 галогеналкила и C_1-C_2 галогеналкокси;

(s) $-C(CH_2)_{2-4}R^{30}$.

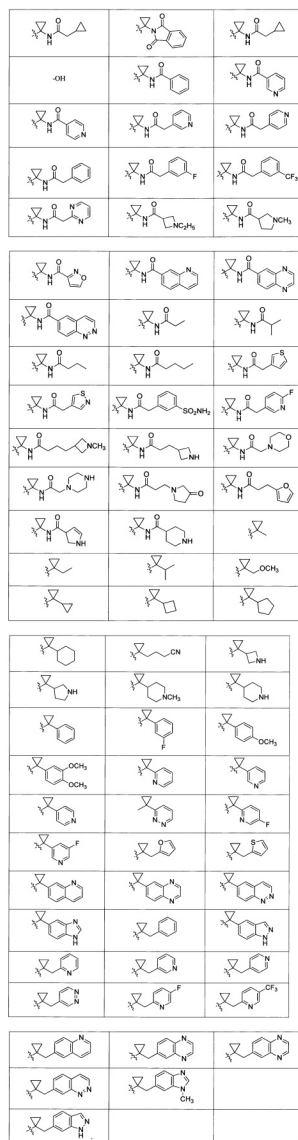
R^{30} представляет собой $-NR^9C(O)R^{31}$ или R^{32} .

R^{31} и R^{32} представляют собой C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, (C_3 - C_7 циклоалкил) C_0 - C_4 алкил, (фенил) C_0 - C_4 алкил, (4-7-членный

гетероциклоалкил) C_0 - C_4 алкил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранные из N, O и S, и (5- или 6-членный ненасыщенный или ароматический гетероцикл) C_0 - C_4 алкил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранные из N, O и S.

каждый из (s) может быть незамещенным или замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксила, нитро, циано, амина, оксо, $-B(OH)_2$, $-Si(CH_3)_3$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-P(O)(OH)_2$, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, $-C_0$ - C_2 алкил(моно- и ди- C_1 - C_4 алкиламино), сложного C_1 - C_6 алкилового эфира, C_1 - C_4 алкиламино, C_1 - C_4 гидроксилалкила, C_1 - C_2 галогеналкила и C_1 - C_2 галогеналкокси.

Согласно определенным вариантам осуществления R^{12} или R^{13} независимо выбраны из:



Неограничивающие R^{12}/R^{13} варианты осуществления

Согласно одному варианту осуществления в раскрытии предусмотрены соединения

формулы I, где:

один из R^{12} и R^{13} представляет собой H, а другой из R^{12} и R^{13} выбран из (s):

(s) $-C(CH_2)_2R^{30}$;

5 где R^{30} такой, как определено в разделе краткого описания выше.

Согласно другому варианту осуществления в раскрытии предусмотрены соединения формулы I, где:

все R^1 , $R^{1'}$, R^2 и $R^{3'}$ представляют собой водород;

10 R^2 представляет собой фтор и $R^{3'}$ представляет собой водород,
 $-C_0-C_4$ алкил(C_3-C_7 циклоалкил) или $-O-C_0-C_4$ алкил(C_3-C_7 циклоалкил);

R^5 представляет собой водород, галоген или C_1-C_2 алкил;

15 R^{11} , R^{13} , R^{14} и R^{15} , если присутствуют, независимо в каждом случае выбраны из
 водорода, галогена, гидроксила, amino, C_1-C_4 алкила, C_1-C_4 алкокси, $-C_0-C_2$ алкил(моно-
 и ди- C_1-C_2 алкиламино), трифторметила и трифторметокси;

X^{12} представляет собой CR^{12} ; и

R^{12} выбран из (s):

20 (s) $-C(CH_2)_2R^{30}$;

где R^{30} такой, как определено в разделе краткого описания выше.

Согласно одному варианту осуществления в раскрытии предусмотрены соединения формулы I, где:

25 m равно 0 или 1;

R^2 представляет собой галоген, $R^{2'}$ (представляет собой водород или галоген и R^3
 представляет собой водород, галоген, $-C_0-C_4$ алкил(C_3-C_7 циклоалкил) или
 $-O-C_0-C_4$ алкил(C_3-C_7 циклоалкил);

30 R^6 представляет собой $-C(O)C_1-C_4$ алкил, $-C(O)NH_2$, $-C(O)CF_3$, $-C(O)(C_3-C_7$ циклоалкил)
 или -этил(цианоимино);

один из R^{12} и R^{13} выбран из водорода, галогена, C_1-C_4 алкила, C_1-C_4 алкокси,

трифторметила и трифторметокси; другой из R^{12} и R^{13} выбран из (s):

35 (s) $-C(CH_2)_2R^{30}$;

где R^{30} такой, как определено в разделе краткого описания выше.

Согласно одному варианту осуществления в раскрытии предусмотрены соединения формулы I, где:

40 один из R^{12} и R^{13} представляет собой водород, гидроксил, галоген, метил или метокси;

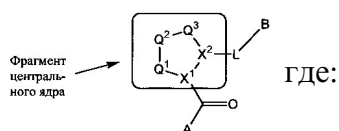
а другой из R^{12} и R^{13} выбран из (s):

(s) $-C(CH_2)_2R^{30}$;

45 где R^{30} такой, как определено в разделе краткого описания выше.

Фрагмент центрального ядра

Фрагмент центрального ядра в формуле I представлен ниже:



5 Q^1 представляет собой $N(R^1)$ или $C(R^1R^{1'})$.

Q^2 представляет собой $C(R^2R^{2'})$, $C(R^2R^{2'})-C(R^2R^{2'})$, S, O, $N(R^2)$ или $C(R^2R^{2'})O$.

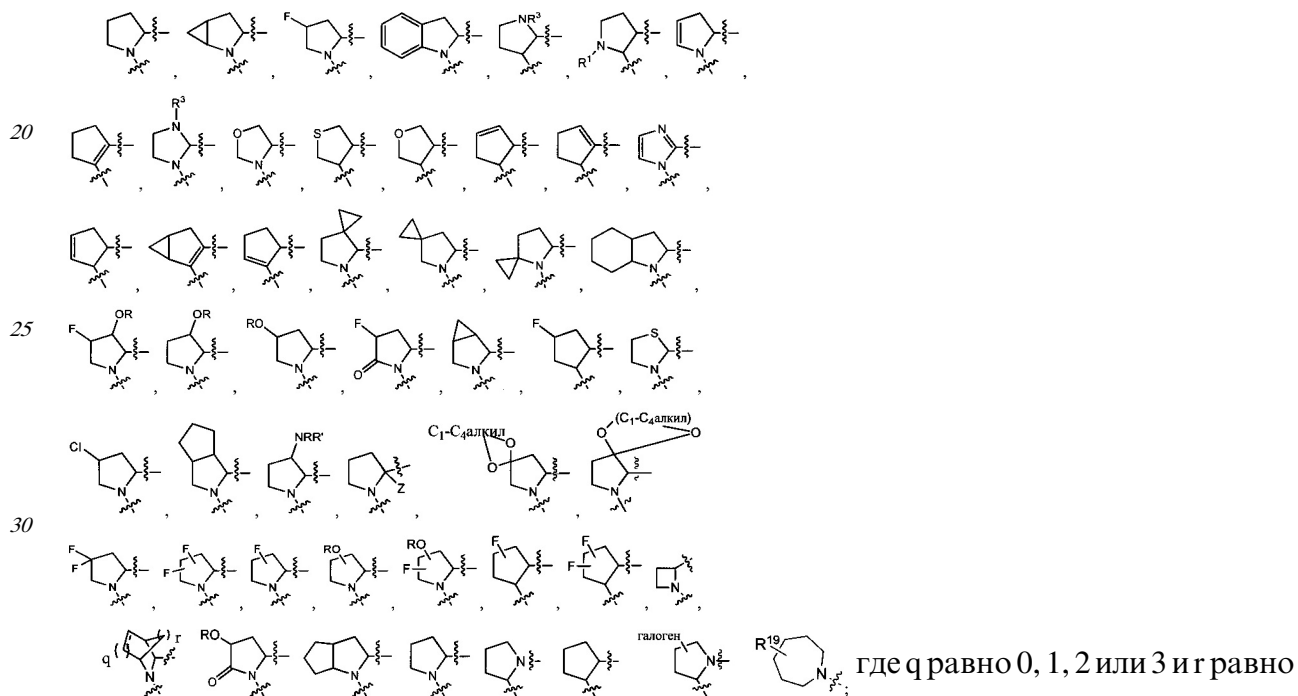
Q^3 представляет собой $N(R^3)$, S или $C(R^3R^{3'})$.

10 (a) X^1 и X^2 независимо представляют собой N, CH или CZ, или (b) X^1 и X^2 вместе образуют $C=C$.

Q^1 , Q^2 , Q^3 , X^1 и X^2 выбраны таким образом, что образуется стабильное соединение.

Неограничивающие примеры кольца представлены ниже (любое из которых

15 может быть иным образом замещено R^1 , $R^{1'}$, R^2 , $R^{2'}$, R^3 и $R^{3'}$), как описано более подробно ниже.



1, 2 или 3.

R и R' (независимо выбраны из H, алкила, циклоалкила, алкилциклоалкила, циклоалкилалкила, гетероцикла, гетероциклоалкила, арила, аралкила, гетероарила, гетероарилалкила, причем каждая группа необязательно может быть замещена, или

40 любой другой замещающей группы представленного описания, которая обеспечивает требуемые свойства. Согласно некоторым вариантам осуществления кольцо включает в себя один или несколько хиральных атомов углерода. Настоящее изобретение включает в себя варианты осуществления, в которых хиральный атом углерода может быть обеспечен в виде энантиомера или смесей энантиомеров, включая рацемическую смесь. Если кольцо включает в себя более одного стереоцентра, все энантиомеры и

45 диастереомеры включены в настоящее изобретение в виде отдельных соединений.

Z представляет собой F, Cl, NH_2 , CH_3 , CH_2D , CHD_2 или CD_3 .

R^1 , $R^{1'}$, R^2 , $R^{2'}$, R^3 и $R^{3'}$ независимо в каждом случае выбраны из (c) и (d):

(с) водорода, галогена, гидроксила, нитро, циано, амина, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_1 - C_6 алкокси, C_2 - C_6 алкинила, C_2 - C_6 алканоила, C_1 - C_6 тиоалкила, гидроксигруппа C_1 - C_6 алкила, аминогруппа C_1 - C_6 алкила, $-C_0$ - C_4 алкил NR^9R^{10} , $-C(O)OR^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)NR^9R^{10}$, $-OC(O)NR^9R^{10}$, $-O$ (гетероарил), $-NR^9C(O)OR^{10}$, C_1 - C_2 галогеналкила и

C_1 - C_2 галогеналкокси, где R^9 и R^{10} независимо в каждом случае выбраны из водорода, C_1 - C_6 алкила и $(C_3$ - C_7 циклоалкил) C_0 - C_4 алкила;

(d) $-C_0$ - C_4 алкил(C_3 - C_7 циклоалкил) и $-O$ - C_0 - C_4 алкил(C_3 - C_7 циклоалкил).

Неограничивающие варианты осуществления центрального ядра

Согласно альтернативным вариантам осуществления может присутствовать любое из колец (e), (f), (g), (h), (i) или (j):

(e) R^1 и $R^{1'}$ (или R^3 и $R^{3'}$) (могут быть взяты вместе с образованием 3-6-членного карбоциклического спирокольца или 3-6-членного гетероциклического спирокольца, содержащего 1 или 2 гетероатома, независимо выбранные из N, O или S;

(f) R^2 и $R^{2'}$ могут быть взяты вместе с образованием 3-6-членного карбоциклического спирокольца,

(g) R^2 и $R^{2'}$ могут быть взяты вместе с образованием 3-6-членного гетероциклического спирокольца,

Каждое из спироколец (e), (f) и (g) является незамещенным или замещено 1 или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена (и в частности F), гидроксильной, циано, $-COOH$, C_1 - C_4 алкила (включая в частности метил), C_2 - C_4 алкенила, C_2 - C_4 алкинила, C_1 - C_4 алкокси, C_2 - C_4 алканоила, гидроксигруппа C_1 - C_4 алкила, (моно- и ди- C_1 - C_4 алкиламины) C_0 - C_4 алкила, $-C_0$ - C_4 алкил(C_3 - C_7 циклоалкил), $-O$ - C_0 - C_4 алкил(C_3 - C_7 циклоалкил), $S(O)$ галогеналкила и C_1 - C_2 галогеналкокси.

(h) R^1 и R^2 могут быть взяты вместе с образованием 3-членного карбоциклического кольца;

(i) R^1 и R^2 могут быть взяты вместе с образованием 4-6-членного карбоциклического кольца или 4-6-членного гетероциклического кольца, содержащего 1 или 2 гетероатома, независимо выбранные из N, O и S.

(j) R^2 и R^3 , если связаны со смежными атомами углерода, могут быть взяты вместе с образованием 3-6-членного карбоциклического кольца или 3-6-членного гетероциклического кольца; каждое из колец (h), (i) и (j) может быть незамещенным или замещено 1 или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена (и в частности F), гидроксильной, циано, $-COOH$, C_1 - C_4 алкила (включая в частности метил), C_2 - C_4 алкенила, C_2 - C_4 алкинила, C_1 - C_4 алкокси, C_2 - C_4 алканоила, гидроксигруппа C_1 - C_4 алкила, (моно- и ди- C_1 - C_4 алкиламины) C_0 - C_4 алкила, $-C_0$ - C_4 алкил(C_3 - C_7 циклоалкил), $-O$ - C_0 - C_4 алкил(C_3 - C_7 циклоалкил), C_1 - C_2 галогеналкила и C_1 - C_2 галогеналкокси.

Согласно одному варианту осуществления фрагмент центрального ядра представляет собой пролин.

Согласно одному варианту осуществления фрагмент центрального ядра представляет собой 4-фторпролин.

Согласно одному варианту осуществления все R^1 , $R^{1'}$, R^2 , R^3 и $R^{3'}$, если присутствуют,

представляют собой водород; и R^2 представляет собой фтор.

Согласно одному варианту осуществления все R^1 , $R^{1'}$, $R^{2'}$ и $R^{3'}$, если присутствуют, представляют собой водород; и R^2 представляет собой фтор и R^3 представляет собой

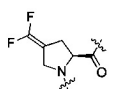
-C₀-C₄алкил(C₃-C₇циклоалкил) или -O-C₀-C₄алкил(C₃-C₇циклоалкил).
Согласно одному варианту осуществления R^1 и R^2 взяты вместе с образованием 3-6-членной циклоалкильной группы, и все $R^{1'}$, $R^{2'}$, R^3 и $R^{3'}$, если присутствуют, представляют собой водород.

Согласно одному варианту осуществления все R^1 , $R^{1'}$, R^3 и $R^{3'}$, если присутствуют, представляют собой водород, и R^2 и $R^{2'}$ взяты вместе с образованием 5- или 6-членной гетероциклоалкильной группы, содержащей 1 или 2 кислородных атома.

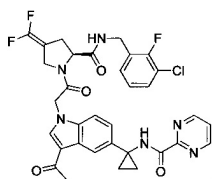
Согласно одному варианту осуществления R^1 представляет собой водород и R^2 представляет собой фтор.

Согласно одному варианту осуществления R^1 и R^2 соединены с образованием 3-членного кольца.

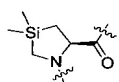
Раскрытие включает в себя соединения формулы I, в которых центральный пирролидин является винилзамещенным, например:



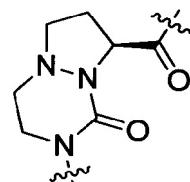
Согласно одному варианту осуществления соединение формулы I характеризуется структурой:



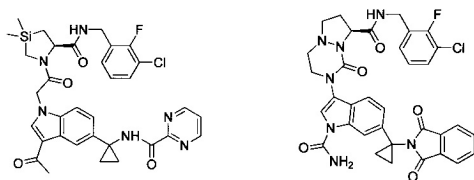
Согласно одному варианту осуществления центральный пирролидин модифицирован добавлением второго гетероатома к пирролидиновому кольцу, такого как N, O, S или Si, например:



Другой модификацией в объеме настоящего раскрытия является присоединение заместителя на центральном пирролидиновом кольце к R^7 или R^8 с образованием 5-6-членного гетероциклического кольца, например:

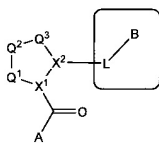


Пример соединений, обладающих раскрытой выше модификацией, включает в себя:



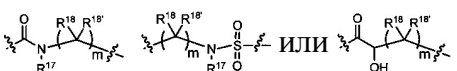
L-В заместители центрального ядра

L-В заместители центрального ядра в формуле I представлены ниже:



L представляет собой или (t), (u), или (v):

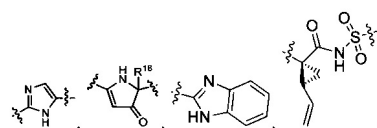
(t) представляет собой группу формулы



и R¹⁸ и R¹⁹ независимо выбраны из водорода, галогена, гидроксиметила и метила; и m равно 0, 1, 2 или 3;

(u) представляет собой связь,

(v) или прямо связанный необязательно замещенный алкильный, алкил(гетероарил), гетероциклический арильный, гетероарильный фрагмент, включающий в себя без ограничения:



В представляет собой моноциклическую, бициклическую карбоциклическую или карбоциклическую оксигруппу или моноциклическую, бициклическую или трициклическую гетероциклическую группу, содержащую 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранные из N, O и S, и 4-7 кольцевых атомов на кольцо, или В представляет собой C₂-C₆алкенильную или C₂-C₆алкинильную группу, или В представляет собой -(C₀-C₄алкил)(арил), -(C₀-C₄алкил)(гетероарил) или -(C₀-C₄алкил)(бифенил).

Каждый из В является незамещенным или замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из (w) и (x), и 0 или 1 заместителем, выбранным из (y) и (z):

(w) галоген, гидроксил, -COOH, циано, C₁-C₆алкил, C₂-C₆алканоил, C₁-C₆алкокси, -C₀-C₄алкилNR⁹R¹⁰, -SO₂R⁹, C₁-C₂галогеналкил и C₁-C₂галогеналкокси;

(x) нитро, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, C₁-C₆тиоалкил, -JC₃-C₇циклоалкил, -B(OH)₂, -JC(O)NR⁹R²³, -JOSO₂OR²¹, -C(O)(CH₂)₁₋₄S(O)R²¹, SR⁹, -O(CH₂)₁₋₄S(O)NR²¹R²², -JOP(O)(OR²¹)(OR²²), -JP(O)(OR²¹)(OR²²), -JOP(O)(OR²¹)R²², -JP(O)(OR²¹)R²², -JOP(O)R²¹R²², -JP(O)R²¹R²², -JSP(O)(OR²¹)(OR²²), -JSP(O)(OR²¹)(R²²), -JSP(O)(R²¹)(R²²), -JNR⁹P(O)(NHR²¹)(NHR²²), -JNR⁹P(O)(OR²¹)(NHR²²), -JNR⁹P(O)(OR²¹)(OR²²), -JC(S)R²¹, -JNR²¹SO₂R²², -JNR⁹S(O)NR¹⁰R²², -JNR⁹SO₂NR¹⁰R²², -JSO₂NR⁹COR²², -JSO₂NR⁹CONR²¹R²², -JNR²¹SO₂R²², -JC(O)NR²¹SO₂R²², -JC(NH₂)NR²², -JC(NH₂)NR⁹S(O)₂R²², -JOC(O)NR²¹R²²,

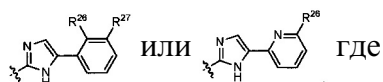
$-\text{JNR}^{21}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{22}$, $-\text{JNR}^{21}\text{OC}(\text{O})\text{R}^{22}$, $-(\text{CH}_2)_{1-4}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$, $-\text{JC}(\text{O})\text{R}^{24}\text{R}^{25}$, $-\text{JNR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^{21}$, $-\text{JC}(\text{O})\text{R}^{21}$, $-\text{JNR}^9\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{22}$, $-\text{CCR}^{21}$, $-(\text{CH}_2)_{1-4}\text{OC}(\text{O})\text{R}^{21}$ и $-\text{JC}(\text{O})\text{OR}^{23}$; каждый из (x) может быть незамещенным или замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксидла, нитро, циано, амина, оксо, $-\text{B}(\text{OH})_2$, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{COOH}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, $-\text{C}_0$ - C_2 алкил(моно- и ди- C_1 - C_4 алкиламины), сложного C_1 - C_6 алкилового эфира, C_1 - C_4 алкиламины, C_1 - C_4 гидроксиалкила, C_1 - C_2 галогеналкила и C_1 - C_2 галогеналкокси;

(y) нафтил, нафтилокси, инданил, (4-7-членный гетероциклоалкил) C_0 - C_4 алкил, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранные из N, O и S, и бициклический гетероцикл, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранные из N, O и S, и содержащий 4-7 кольцевых атомов в каждом кольце; каждый из (y) является незамещенным или замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксидла, нитро, циано, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алканоила, C_1 - C_6 алкокси, (моно- и ди- C_1 - C_6 алкиламины) C_0 - C_4 алкила, сложного C_1 - C_6 алкилового эфира, $-\text{C}_0$ - C_4 алкил(C_3 - C_7 циклоалкил), $-\text{SO}_2\text{R}^9$, C_1 - C_2 галогеналкила и C_1 - C_2 галогеналкокси;

и

(z) тетразолил, (фенил) C_0 - C_2 алкил, (фенил) C_1 - C_2 алкокси, фенокси и 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранные из N, O, B и S, каждый из (z) является незамещенным или замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксидла, нитро, циано, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алканоила, C_1 - C_6 алкокси, (моно- и ди- C_1 - C_6 алкиламины) C_0 - C_4 алкила, сложного C_1 - C_6 алкилового эфира, $-\text{C}_0$ - C_4 алкил(C_3 - C_7 циклоалкил), $-\text{SO}_2\text{R}^9$, $-\text{OSi}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, C_1 - C_2 галогеналкила и C_1 - C_2 галогеналкокси.

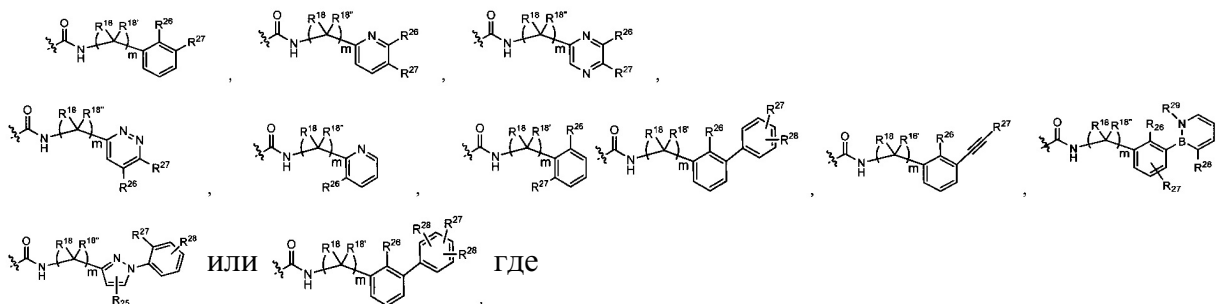
Согласно одному варианту осуществления -L-B- представляет собой



R^{26} и R^{27} независимо выбраны из водорода, галогена, гидроксидла, нитро, циано, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алканоила, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 тиоалкила, $-\text{C}_0$ - C_4 алкил(моно- и ди- C_1 - C_6 алкиламины), $-\text{C}_0$ - C_4 алкил(C_3 - C_7 циклоалкил), $-\text{C}_0$ - C_4 алкокси(C_3 - C_7 циклоалкил), C_1 - C_2 галогеналкила, C_1 - C_2 галогеналкокси и C_1 - C_2 галогеналкилтио.

Неограничивающие варианты осуществления L-B

Согласно другому варианту осуществления -L-B- представляет собой



R^{18} и R^{18} независимо выбраны из водорода, галогена, гидроксиметила и метила; и m равно 0 или 1; и

R^{26} , R^{27} и R^{28} независимо выбраны из водорода, галогена, гидроксила, нитро, циано, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алканоила, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 тиоалкила, (моно- и ди- C_1 - C_6 алкиламино) C_0 - C_4 алкила, (C_3 - C_7 циклоалкил) C_0 - C_4 алкила, (арил) C_0 - C_4 алкил-, (гетероарил) C_0 - C_4 алкил- и - C_0 - C_4 алкокси(C_3 - C_7 циклоалкил); каждый из R^{26} , R^{27} и R^{28} , отличный от водорода, галогена, гидроксила, нитро, циано, является незамещенным или замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксила, amino, C_1 - C_2 алкокси, C_1 - C_2 галогеналкила, (C_3 - C_7 циклоалкил) C_0 - C_4 алкил- и C_1 - C_2 галогеналкокси; и

R^{29} представляет собой водород, C_1 - C_2 алкил, C_1C_2 галогеналкил или $-Si(CH_3)_2C(CH_3)_3$.

Согласно одному варианту осуществления m равно 0.

Согласно одному варианту осуществления раскрытие дополнительно включает в себя соединения и соли формулы I, в которой В представляет собой 2-фтор-3-хлорфенил. Согласно другому варианту осуществления использовали другую карбоциклическую, арильную, гетероциклическую или гетероарильную группу, такую как 2-бромпиридин-6-ил, 1-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-пиразол-3-ил, 2,2-дихлорциклопропилметил или 2-фтор-3-триметилсилилфенил.

Согласно другому варианту осуществления В представляет собой фенил, пиридил или инданил, каждый из которых является незамещенным или замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из водорода, галогена, гидроксила, нитро, циано, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алканоила, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 тиоалкила, (моно- и ди- C_1 - C_6 алкиламино) C_0 - C_4 алкила, (C_3 - C_7 циклоалкил) C_0 - C_4 алкила, - C_0 - C_4 алкокси(C_3 - C_7 циклоалкил), (фенил) C_0 - C_2 алкила, (пиридил) C_0 - C_2 алкила; каждый из заместителей, отличный от водорода, галогена, гидроксила, нитро, циано, является незамещенным или замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксила, amino, C_1 - C_2 алкила, C_1 - C_2 алкокси, $-OSi(CH_3)_2C(CH_3)_3$, $-Si(CH_3)_2C(CH_3)_3$, C_1 - C_2 галогеналкила и C_1 - C_2 галогеналкокси.

Согласно другому варианту осуществления В представляет собой фенил или пиридил, замещенный 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из хлора, брома, гидроксила, $-SCF_3$, C_1 - C_2 алкила, C_1 - C_2 алкокси, трифторметила, фенила и трифторметокси, каждый из заместителей, отличный от хлора, брома, гидроксила, $-SCF_3$, может быть необязательно замещен.

Согласно определенным вариантам осуществления В представляет собой 2-фтор-3-хлорфенильную или 2-фтор-3-трифторметоксифенильную группу.

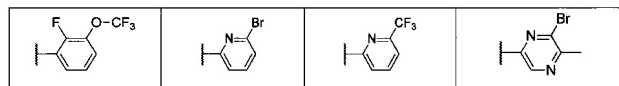
Согласно одному варианту осуществления В представляет собой пиридил, необязательно замещенный галогеном, C_1 - C_2 алкокси и трифторметилом.

Согласно одному варианту осуществления В представляет собой фенил, замещенный 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_1 - C_2 алкила, C_1 - C_2 алкокси, трифторметила и необязательно замещенного фенила.

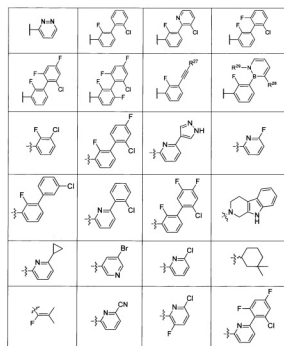
Согласно одному варианту осуществления R^{23} независимо в каждом случае выбран

из (C₃-C₇циклоалкил)C₀-C₄алкила, (фенил)C₀-C₄алкила, (4-7-членный
гетероциклоалкил)C₀-C₄алкила, содержащего 1, 2 или 3 гетероатома, независимо
выбранные из N, O и S, и (5- или 6-членный ненасыщенный или ароматический
гетероцикл)C₀-C₄алкила, содержащего 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранные
из N, O и S.

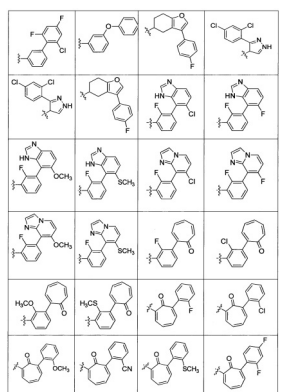
Согласно одному варианту осуществления В выбран из



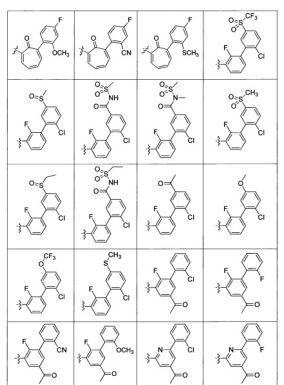
10



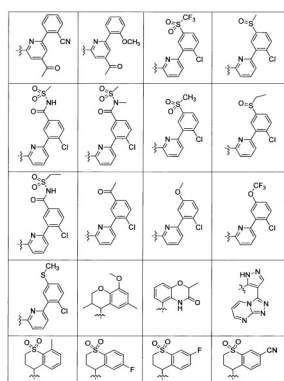
15



20



30



35

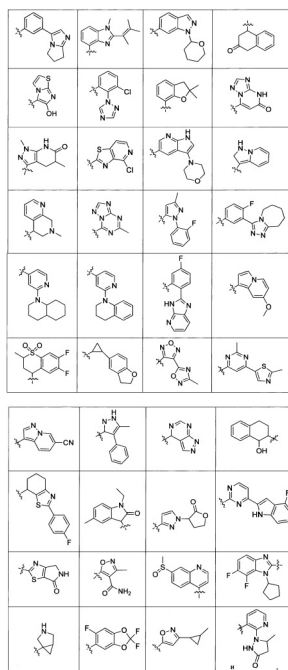
40

45

5

10

15

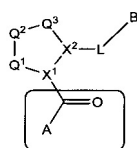


где R^{27} представляет собой водород, метил или трифторметил; R^{28} представляет собой водород или галоген; и R^{29} представляет собой водород, метил, трифторметил или $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$.

$\text{C}=\text{O})\text{A}$ заместитель центрального ядра

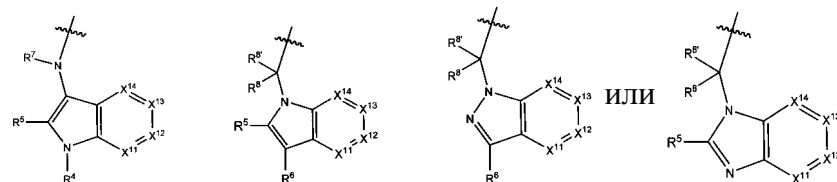
$(\text{C}=\text{O})\text{A}$ заместитель центрально ядра в формуле I показан ниже:

25



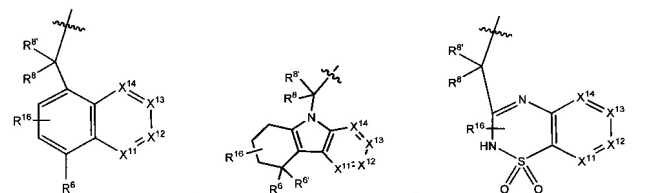
A представляет собой группу, выбранную из (к) и (l), где (к) представляет собой

30

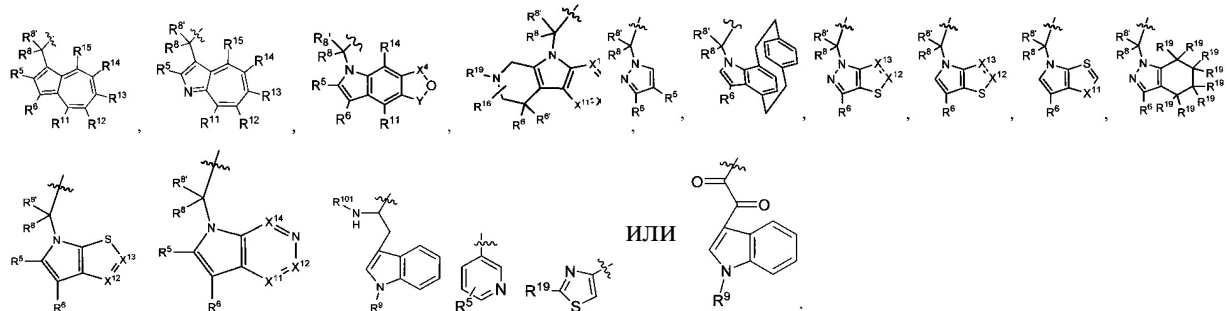


и (l) представляет собой

35



40



45

X^4 представляет собой $B(OH)$ и Y представляет собой CHR^9 ; или X^4 представляет собой CHR^9 и Y представляет собой $B(OH)$.

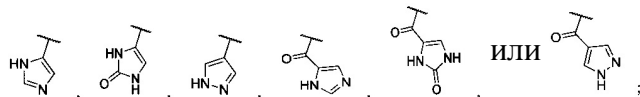
R^{101} представляет собой водород, алкил, карбокси.

5 R^4 равно (m) или (n):

(m) -CHO, -CONH₂ или C₂-C₆алканоил, включая C(O)C₃-C₇циклоалкил;

(n) водород, -SO₂NH₂, -C(CH₂)₂F, -CH(CF₃)NH₂, C₁-C₆алкил, -C₀-C₄алкил(C₃-C₇циклоалкил), -C(O)C₀-C₂алкил(C₃-C₇циклоалкил),

10



каждый из R^4 , отличный от водорода, -CHO и -CONH₂, является незамещенным или замещен одним или несколькими из amino, имино, галогена, гидроксила, циано, 15 цианоимино, C₁-C₂алкила, C₁-C₂алкокси, -C₀-C₂алкил(моно- и ди-C₁-C₄алкиламино), C₁-C₂галогеналкила и C₁-C₂галогеналкокси.

R^5 и R^6 независимо выбраны из (o) и (p):

(o) -CHO, -C(O)NH₂, -C(O)NH(CH₃) или C₂-C₆алканоил;

20

(p) водород, гидроксил, галоген, циано, нитро, -COOH, -SO₂NH₂, -C(NH₂)C₁-C₃алкил, -C(NH₂)C₁-C₃галогеналкил, -CF(C=CH₂), -C(=NCN)C₁-C₆алкил, C₁-C₆алкил, C₂-C₆алкенил, C₁-C₆алкокси, -C₀-C₄алкил(C₃-C₇циклоалкил), -C

25

(O)C₀-C₄алкил(C₃-C₇циклоалкил), -P(O)(OR⁹)₂, -OC(O)R⁹, -C(O)OR⁹, -C(O)N(CH₂CH₂R⁹)(R¹⁰), -NR⁹C(O)R¹⁰, фенил или 5-6-членный гетероарил.

Каждый R^5 и R^6 , отличный от водорода, гидроксила, циано и -COOH, является незамещенным или необязательно замещенным. Например, R^5 и R^6 , отличный от 30 водорода, гидроксила, циано и -COOH, может быть замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксила, amino, имино, циано, цианоимино, C₁-C₂алкила, C₁-C₄алкокси, -C₀-C₂алкил(моно- и ди-C₁-C₄алкиламино), C₁-C₂галогеналкила, C₁-C₂галогеналкокси, C(O)алкила, C(O)циклоалкила, C(O)арила, C(O)гетероцикла и C(O)гетероарила.

35

$R^{6'}$ представляет собой водород, галоген, гидроксил, C₁-C₄алкил или C₁-C₄алкокси; или R^6 и $R^{6'}$ могут быть взяты вместе с образованием оксо, винильной или иминогруппы.

R^7 представляет собой водород, C₁-C₆алкил или -C₀-C₄алкил(C₃-C₇циклоалкил).

40

R^8 и $R^{8'}$ независимо выбраны из водорода, галогена, гидроксила, C₁-C₆алкила, C₁-C₆алкокси и (C₁-C₄алкиламино)C₀-C₂алкила, или R^8 и $R^{8'}$ взяты вместе с образованием оксогруппы или могут быть взяты вместе с атомом углерода, с которым они связаны, с образованием 3-членного карбоциклического кольца.

45

R^{16} содержат 0 или 1 или несколько заместителей, независимо выбранных из галогена, гидроксила, нитро, циано, C₁-C₆алкила, C₂-C₆алкенила, C₂-C₆алканоила, C₁-C₆алкокси, -C₀-C₄алкил(моно- и ди-C₁-C₆алкиламино), -C₀-C₄алкил(C₃-C₇циклоалкил),

C₁-C₂галогеналкила и C₁-C₂галогеналкокси.

R¹⁹ представляет собой водород, C₁-C₆алкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алканоил, -SO₂C₁-C₆алкил, (моно- и ди-C₁-C₆алкиламино)C₁-C₄алкил, -C₀-C₄алкил(C₃-C₇циклоалкил), -C₀-C₄алкил(C₃-C₇гетероциклоалкил), -C₀-C₄алкил (арил), C₀-C₄алкил(гетероарил), каждый из R¹⁹, отличный от водорода, замещен 0 или 1 или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксила, amino, -COOH и -C(O)OC₁-C₄алкила.

X¹¹ представляет собой N или CR¹¹.

X¹² представляет собой N или CR¹².

X¹³ представляет собой N или CR¹³.

X¹⁴ представляет собой N или CR¹⁴.

Не более 2 из X¹¹, X¹², X¹³ и X¹⁴ представляют собой N.

R¹¹, R¹⁴ и R¹⁵ независимо в каждом случае выбраны из водорода, галогена, гидроксила, нитро, циано, -NR⁹C(O)R¹⁰, C(O)NR⁹R¹⁰, -O(PO)(OR⁹)₂, -(PO)(OR⁹)₂, C₁-C₆алкила, C₂-C₆алкенила, C₂-C₆алкенил(арил), C₂-C₆алкенил(циклоалкил), C₂-C₆алкенил(гетероцикл), C₂-C₆алкенил(гетероарил), C₂-C₆алкинила, C₂-C₆алкинил (арил), C₂-C₆алкинил(циклоалкил), C₂-C₆алкинил(гетероцикл), C₂-C₆алкинил (гетероарил), C₂-C₆алканоила, C₁-C₆алкокси, C₁-C₆тиоалкила, -C₀-C₄алкил(моно- и ди-C₁-C₆алкиламино), -C₀-C₄алкил(C₃-C₇циклоалкил), (фенил)C₀-C₄алкила, (4-7-членный гетероциклоалкил)C₀-C₄алкила, содержащего 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранные из N, O и S, и (5- или 6-членный ненасыщенный или ароматический гетероцикл)C₀-C₄алкила, содержащего 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранные из N, O и S), -C₀-C₄алкокси(C₃-C₇циклоалкил), C₁-C₂галогеналкила и C₁-C₂галогеналкокси. Альтернативно, R¹³ и R¹⁴ вместе могут образовывать мостиковую связь, которая необязательно может быть замещена циклоалкильным, гетероциклическим или гетероарильным кольцом.

Согласно одному варианту осуществления R⁵ и R⁶ независимо выбраны из -CHO, -C(O)NH₂, -C(O)NH(CH₃), C₂-C₆алканоила и водорода.

Согласно одному варианту осуществления каждый R⁵ и R⁶, отличный от водорода, гидроксила, циано и -COOH, является незамещенным или замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксила, amino, имино, циано, цианоимино, C₁-C₂алкила, C₁-C₄алкокси, -C₀-C₂алкил(моно- и ди-C₁-C₄алкиламино), C₁-C₂галогеналкила, C₁-C₂галогеналкокси C(O)алкила, C(O)циклоалкила, C(O)арила, C(O)гетероцикла и C(O)гетероарила.

Согласно одному варианту осуществления R⁸ и R^{8'} независимо представляют собой водород или метил.

Согласно одному варианту осуществления R⁸ и R^{8'} представляют собой водород.

Согласно одному варианту осуществления R⁷ представляет собой водород или метил.

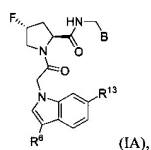
Согласно одному варианту осуществления R⁷ представляет собой водород.

Согласно альтернативному варианту осуществления две А группы могут быть связаны вместе с образованием димера через подходящую связующую группу, что достигает требуемой цели. Примеры связующих групп включают в себя без ограничения мочевины, амид, $-C(O)-C(O)-$, карбамат и кетон. Согласно одному варианту осуществления два гетероарильных кольца, например, два индольных кольца, связаны через мочевины с образованием индол $-NHC(O)NH-$ индола.

Варианты осуществления формул IA, IB, IC и ID

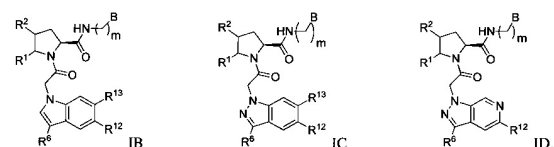
Для дополнительной иллюстрации настоящего изобретения предусмотрены различные варианты осуществления формул IA, IB, IC и ID. Они представлены в качестве примера, чтобы показать некоторые варианты среди представленных соединений в пределах настоящего изобретения, и могут применяться относительно любых формул I-XXX.

В одном аспекте это раскрытие включает в себя соединения и соли формулы IA:



где R^6 , R^{13} и B могут обозначать любое из определений, изложенных в настоящем описании для этой переменной.

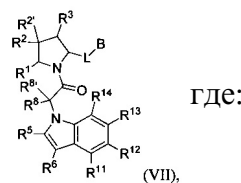
Согласно другому аспекту настоящее раскрытие включает в себя соединения и соли формулы IB, IC и ID.



В формулах IA, IB, IC и переменные могут включать в себя любое из определений, изложенных в настоящем описании, что приводит к стабильному соединению.

Варианты осуществления формулы VII

Для дополнительной иллюстрации настоящего изобретения представлены различные варианты осуществления формулы VII. В одном аспекте раскрытие включает в себя соединения и соли формулы VII:



R^1 , R^2 , $R^{2'}$ и R^3 независимо выбраны из водорода, галогена, C_1 - C_4 алкила, C_1 - C_4 алкокси, $-C_0$ - C_2 алкил NR^9R^{10} , $-C_0$ - C_4 алкил(C_3 - C_7 циклоалкил), $-O-C_0$ - C_4 алкил(C_3 - C_7 циклоалкил), C_1 - C_2 галогеналкила и C_1 - C_2 галогеналкокси;

R^8 и $R^{8'}$ независимо выбраны из водорода, галогена и метила;

R^5 представляет собой водород, гидроксил, циано, $-COOH$, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкокси, C_2 - C_6 алканойл $-C_0$ - C_4 алкил(C_3 - C_7 циклоалкил), $-C(O)C_0$ - C_4 алкил(C_3 - C_7 циклоалкил), C_1 - C_2 галогеналкил или C_1 - C_2 галогеналкокси;

R^6 представляет собой $-C(O)CH_3$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)CF_3$, $-C(O)$ (циклопропил) или -этил (цианоимино); и

R^{11} и R^{14} независимо выбраны из водорода, галогена, гидроксила, amino, нитро, циано, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алканоила, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 тиоалкила, $-C_0$ - C_4 алкил(моно- и ди- C_1 - C_6 алкиламино), $-C_0$ - C_4 алкил(C_3 - C_7 циклоалкил),
 5 $-OC_0$ - C_4 алкил(C_3 - C_7 циклоалкил), C_1 - C_2 галогеналкила и C_1 - C_2 галогеналкокси.

Пролекарства формулы I также находятся в пределах объема настоящего раскрытия.

III. Фармацевтические препараты

Раскрытые в настоящем описании соединения могут быть введены в виде чистого химического вещества, а также могут быть введены в виде фармацевтической
 10 композиции, которая включает в себя эффективное количество для организма при необходимости лечения эффективного соединения формулы I, как описано в настоящем изобретении. Соответствующим образом, раскрытие обеспечивает фармацевтические композиции, содержащие эффективное количество соединения или фармацевтически приемлемой соли формулы I, вместе с по меньшей мере одним фармацевтически
 15 приемлемым носителем. Фармацевтическая композиция может содержать соединение или соль формулы I в качестве только одного активного агента или, согласно альтернативному варианту осуществления, формулы I и по меньшей мере один дополнительный активный агент. Согласно определенным вариантам осуществления фармацевтическая композиция находится в лекарственной форме, которая содержит
 20 от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 2000 мг, от приблизительно 10 мг до приблизительно 1000 мг, от приблизительно 100 мг до приблизительно 800 мг или от приблизительно 200 мг до приблизительно 600 мг соединения формулы I и необязательно от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 2000 мг, от приблизительно 10 мг до приблизительно 1000 мг, от приблизительно 100 мг до приблизительно 800 мг или от
 25 приблизительно 200 мг до приблизительно 600 мг дополнительного активного агента в единичной лекарственной форме. Примерами являются лекарственные формы с по меньшей мере 25, 50, 100, 200, 250, 300, 400, 500, 600, 700 или 750 мг активного соединения или его соли. Фармацевтическая композиция также может включать в себя соединение формулы I и дополнительный активный агент в молярном соотношении. Например,
 30 фармацевтическая композиция может содержать молярное соотношение приблизительно 0,5:1, приблизительно 1:1, приблизительно 2:1, приблизительно 3:1 или от приблизительно 1,5:1 до приблизительно 4:1 другого противовоспалительного агента.

Раскрытые в настоящем описании соединения могут быть введены перорально, местным нанесением, парентерально, при помощи ингаляции или спрея, сублингвально,
 35 через имплантат, включая глазной имплантат, трансдермально, трансбуккальным введением, ректально, в виде офтальмического раствора, инъекции, включая инъекции для глаза, внутривенно, внутриаортально, интракраниально или другими способами, в составах лекарственной формы, содержащих традиционные фармацевтически приемлемые носители. Фармацевтическая композиция может быть составлена в любой
 40 фармацевтически применимой форме, например, в виде аэрозоля, крема, геля, пилюли, капсулы, таблетки, сиропа, трансдермального пластыря или офтальмического раствора. Некоторые лекарственные формы, такие как таблетки и капсулы, подразделены на однократные дозы подходящего размера, содержащие подходящие количества активные компоненты, например, эффективное количество, для достижения требуемой цели.

Носители включают в себя наполнители и разбавители, и они должны быть
 45 достаточно высокой чистоты и достаточно низкой токсичности, чтобы быть подходящими для введения пациенту, которого лечили. Носитель может быть инертным или он может обладать собственными фармацевтическими преимуществами. Количество

носителя, используемого вместе с соединением, является достаточным для обеспечения практического количества вещества для введения на однократную дозу соединения.

Классы носителей включают в себя без ограничения связующие, буферные агенты, красители, разбавители, разрыхлители, эмульгаторы, ароматизаторы, глиданты, смазывающие вещества, консерванты, стабилизаторы, поверхностно-активные вещества, 5 таблетизирующие агенты и смачивающие агенты. Некоторые носители могут быть перечислены в более чем одном классе, например, растительное масло может использоваться как смазывающее вещество в некоторых составах и как разбавитель в других. Приводимые в качестве примера фармацевтически приемлемые носители 10 включают в себя сахар, крахмал, целлюлозу, порошкообразную трагакантовую камедь, солод, желатин; тальк и растительные масла. Необязательные активные агенты могут быть включены в фармацевтическую композицию, которые существенно не мешают активности соединения по настоящему изобретению.

Фармацевтические композиции/комбинации могут быть составлены для перорального 15 введения. Такие композиции могут содержать любое количество активного соединения формулы I, которое достигает требуемого результата, например, от 0,1 до 99 массовых % (масс. %) соединения формулы I, и обычно по меньшей мере приблизительно 5 масс. % соединения формулы I. Некоторые варианты осуществления содержат от 20 приблизительно 25 масс. % до приблизительно 50 масс. % или от приблизительно 5 масс. % до приблизительно 75 масс. % соединения формулы I.

Ингибиторы фактора D комплемента по настоящему изобретению можно вводить, например, либо системно, либо локально. Системное введение включает, например, пероральное, трансдермальное, субдермальное, внутривенное, подкожное, 25 трансназальное, подъязычное или ректальное. Местное введение для глазного введения включает местное применение, интравитреальное, окологлазное, трансклеральное, ретробульбарное, окологлазное, субтеноновое или при помощи внутриглазного устройства. Ингибиторы можно доставлять при помощи устройства для 30 пролонгированной доставки, имплантированного интравитреально или трансклерально, или при помощи любых других известных средств для местной офтальмологической доставки.

I. Способы лечения

Раскрываемые в настоящем документе соединения и фармацевтические композиции пригодны для лечения или предупреждения нарушения, которое опосредуется путем активации комплемента и, в частности, путем, который модулируется фактором D 35 комплемента. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления нарушение представляет собой воспалительное нарушение, иммунное нарушение, аутоиммунное нарушение или связанные с фактором D комплемента нарушения в организме. В соответствии с одним вариантом осуществления нарушение представляет собой глазное нарушение. Опосредованные комплементом нарушения, которые можно лечить или 40 предупреждать с помощью соединений и композиций по настоящему раскрытию, включают без ограничения воспалительное действие сепсиса, синдром системной воспалительной реакции (SIRS), ишемически-реперфузионное повреждение (I/R повреждение), псориаз, тяжелую миастению, системную красную волчанку (SLE), ночную пароксизмальную гемоглобинурию (PNH), наследственный ангионевротический отек, рассеянный склероз, травму, ожоговое поражение, синдром повышенной 45 проницаемости капилляров, ожирение, сахарный диабет, болезнь Альцгеймера, инсульт, шизофрению, эпилепсию, возрастную дегенерацию макулы, глаукому, диабетическую ретинопатию, астму, аллергию, синдром острой дыхательной недостаточности (ARDS),

атипичный гемолитико-уремический синдром (aHUS), гемолитический уремический синдром (HUS), кистозный фиброз, инфаркт миокарда, волчаночный нефрит, болезнь Крона, ревматоидный артрит, атеросклероз, отторжение трансплантата, предупреждение потери плода, реакции на биоматериал (например, при гемодиализе, имплантатах), СЗ
 5 гломерулонефрит, аневризму брюшной аорты, нейромиеелит зрительного нерва (NMO), васкулит, неврологические нарушения, синдром Гийена-Барре, травматическое повреждение мозга, болезнь Паркинсона, нарушения, представляющие собой несоответствующую или нежелательную активацию комплемента, осложнения после гемодиализа, сверхострое отторжение аллотрансплантата, отторжение
 10 ксенотрансплантата, индуцированную интерлейкином-2 токсичность при терапии посредством IL-2, воспалительные нарушения, воспаление, вызванное аутоиммунными заболеваниями, синдром расстройства дыхания у взрослых, тепловое повреждение, в том числе ожоги или обморожение, миокардит, постишемические реперфузионные состояния, нарушения, нуждающиеся в баллонной ангиопластике, постгемодиализный
 15 синдром при сердечно-легочном шунтировании или шунтировании почечной артерии, гемодиализ, ишемию почки, реперфузию брыжеечной артерии после хирургического восстановления артерии, болезни иммунных комплексов и аутоиммунные заболевания, волчаночный нефрит, пролиферативный волчаночный нефрит, фиброз печени, гемолитическую анемию, нарушения, связанные с регенерацией ткани и
 20 нейрорегенерацией. Кроме того, другими известными связанными с комплементом заболеваниями являются заболевания и нарушения легких, такие как одышка, кровохарканье, хроническое обструктивное заболевание легких (COPD), эмфизема, эмболии и инфаркты легкого, воспаление легкого, формы фиброгенного пневмокониоза, заболевания, вызванные инертными видами пыли и минералов (например, кремнеземом,
 25 угольной пылью, бериллием и асбестом), фиброз легких, заболевания, вызванные органической пылью, химическое повреждение (вызванное раздражающими газами и химическими веществами, например, хлором, фосгеном, сернистым ангидридом, сероводородом, диоксидом азота, аммиаком и соляной кислотой), повреждение дымом, тепловое повреждение (например, ожог, обморожение), бронхоконстрикция,
 30 гиперчувствительный пневмонит, паразитарные заболевания, синдром Гудпасчера, легочный васкулит, пауци-иммунный васкулит, воспаление, связанное с иммунным комплексом, увеит (в том числе болезнь Бехчета и другие подтипы увеита), антифосфолипидный синдром, артрит, аутоиммунное заболевание сердца, воспалительное заболевание кишечника, ишемически-реперфузионные повреждения,
 35 синдром Барракера-Симонса, гемодиализ, системная волчанка, красная волчанка, состояния, связанные с трансплантацией, заболевания центральной нервной системы и другие нейродегенеративные состояния, гломерулонефрит (в том числе мембранозный пролиферативный гломерулонефрит), пузырьчатые заболевания кожи (в том числе буллезный пемфигоид, пемфигоид и буллезный эпидермоз), глазной рубцовый
 40 пемфигоид, MPGN II, увеит, старческая макулярная дегенерация, диабетическая ретинопатия, пигментная дистрофия сетчатки, макулярный отек, увеит при болезни Бехчета, многоочаговый хориоидит, синдром Фогта-Коянаги-Харада, интермедиарный увеит, дробьевидный ретинохориоидит, симпатическая офтальмия, рубцующийся пемфигоид глаза, пемфигоид конъюнктивы, неартериальная ишемическая оптическая
 45 нейропатия, послеоперационное воспаление и окклюзия вены сетчатки.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления опосредованные комплементом заболевания включают офтальмологические заболевания (в том числе раннюю или неоваскулярную возрастную дегенерацию макулы и географическую

атрофию), аутоиммунные заболевания (в том числе артрит, ревматоидный артрит), респираторные заболевания, заболевания сердечно-сосудистой системы. В соответствии с другими вариантами осуществления соединения по настоящему изобретению подходят для применения при лечении заболеваний и нарушений, связанных с метаболизмом

5 жирных кислот, в том числе ожирения и других метаболических нарушений.

В соответствии с одним вариантом осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения ночной пароксизмальной гемоглобинурии (PNH), который предусматривает введение эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, необязательно в фармацевтически приемлемом

10 носителе. В соответствии с другим вариантом осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения возрастной дегенерации макулы (AMD), который предусматривает введение эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, необязательно в фармацевтически приемлемом носителе. В соответствии с другим вариантом осуществления настоящее изобретение

15 относится к способу лечения ревматоидного артрита, который предусматривает введение эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, необязательно в фармацевтически приемлемом носителе. В соответствии с другим вариантом осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения рассеянного склероза, который предусматривает введение эффективного количества

20 соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, необязательно в фармацевтически приемлемом носителе. В соответствии с другим вариантом осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения тяжелой миастении, который предусматривает введение эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, необязательно в фармацевтически

25 приемлемом носителе. В соответствии с другим вариантом осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения атипичного гемолитико-уремического синдрома (aHUS), который предусматривает введение эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, необязательно в фармацевтически приемлемом носителе. В соответствии с другим вариантом

30 осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения С3 гломерулонефрита, который предусматривает введение эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, необязательно в фармацевтически приемлемом носителе. В соответствии с другим вариантом осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения аневризмы брюшной

35 аорты, который предусматривает введение эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, необязательно в фармацевтически приемлемом носителе. В соответствии с другим вариантом осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения нейромиеелита зрительного нерва (NMO), который предусматривает введение эффективного количества соединения формулы I

40 или его фармацевтически приемлемой соли, необязательно в фармацевтически приемлемом носителе.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления настоящее изобретение относится к способам лечения или предупреждения воспалительного нарушения и связанного с комплементом заболевания путем введения нуждающемуся в том организме

45 эффективного количества соединения формулы I по настоящему изобретению. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления настоящее изобретение относится к способам лечения или предупреждения воспалительного нарушения, в более общем смысле, иммунного нарушения, аутоиммунного нарушения или связанного с фактором

Д комплемента заболевания, путем обеспечения наличия эффективного количества соединения или фармацевтически приемлемой соли формулы I у пациента с опосредованным фактором D воспалительным нарушением. Соединение или соль формулы I могут быть обеспечены в наличии в виде единственного активного ингредиента или могут быть обеспечены в наличии вместе с одним или несколькими дополнительными активными средствами.

В соответствии с одним вариантом осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения нарушения, связанного с дисфункцией в каскаде реакций комплемента, который предусматривает введение эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, необязательно в фармацевтически приемлемом носителе. В соответствии с одним вариантом осуществления настоящее изобретение относится к способу ингибирования активации альтернативного пути активации комплемента у субъекта, который предусматривает введение эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, необязательно в фармацевтически приемлемом носителе. В соответствии с одним вариантом осуществления настоящее изобретение относится к способу модулирования активности фактора D у субъекта, который предусматривает введение эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, необязательно в фармацевтически приемлемом носителе.

В контексте настоящего раскрытия «предупреждение» означает снижение вероятности возникновения симптомов у пациента, которому профилактически вводят соединение, по сравнению с вероятностью возникновения симптомов у пациентов, которым не вводят соединение, или снижение тяжести симптомов у пациента, которому профилактически вводят соединение, по сравнению с тяжестью симптомов, испытываемых пациентами с нарушением или состоянием, которым не было введено соединение. В соответствии с альтернативным вариантом осуществления эффективное количество соединения формулы I применяют для предупреждения или профилактики связанного с фактором D комплемента нарушения.

Эффективное количество фармацевтической композиции/комбинации по настоящему изобретению может представлять собой количество, достаточное (а) для ингибирования прогрессирования нарушения, опосредованного путем активации комплемента, в том числе воспалительного, иммунного, включая аутоиммунного, нарушения или связанного с фактором D комплемента заболевания; (b) для того, чтобы привести к ремиссии воспалительного, иммунного, в том числе аутоиммунного, нарушения или связанного с фактором D комплемента заболевания; или (с) для того, чтобы привести к излечению воспалительного, иммунного, в том числе аутоиммунного, нарушения или связанного с фактором D комплемента заболевания.

Эффективное количество описываемого в настоящем документе соединения или фармацевтической композиции также будет обеспечивать достаточное количество активного средства при введении пациенту для обеспечения клинического эффекта. Такое количество можно установить экспериментально, например путем анализа концентрации средства в крови, или теоретически, путем расчета биодоступности.

II. Комбинированная терапия

В соответствии с одним вариантом осуществления соединение или соль формулы I могут быть обеспечены в наличии в сочетании или поочередно по меньшей мере с одним дополнительным ингибитором системы комплемента или вторым активным соединением с отличным биологическим механизмом действия. В соответствии с одним вариантом осуществления соединение или соль формулы I могут быть обеспечены в наличии в

комбинации с ингибитором C5 комплемента или ингибитором C5 конвертазы. В соответствии с другим вариантом осуществления соединение или соль формулы I могут быть обеспечены в наличии в комбинации с экулизумабом. В соответствии с одним вариантом осуществления соединение или соль формулы I могут быть обеспечены в наличии в комбинации с дополнительными ингибиторами фактора D.

В соответствии с одним вариантом осуществления соединение или соль формулы I могут быть обеспечены в наличии вместе с соединением, которое ингибирует фермент, который метаболизирует ингибиторы протеазы. В соответствии с одним вариантом осуществления соединение или соль формулы I могут быть обеспечены в наличии вместе с ритонавиром.

В соответствии с неограничивающими вариантами осуществления соединение или соль формулы I могут быть обеспечены в наличии вместе с ингибитором протеазы, растворимым регулятором комплемента, терапевтическим антителом (моноклональным или поликлональным), ингибиторами компонентов комплемента, агонистами рецептора или siRNA.

Неограничивающими примерами активных средств в таких категориях являются: ингибиторы протеаз: плазменные концентраты C1-INH, например Ceter® (Sanquin), Berinert-P® (CSL Behring, Lev Pharma) и Cinryze®; рекомбинантные ингибиторы C1 человека, например Rhucin®;

растворимые регуляторы комплемента: растворимый рецептор комплемента 1 (TP10) (Avant Immunotherapeutics); sCR1-sLex/TP-20 (Avant Immunotherapeutics); MLN-2222 /CAB-2 (Millenium Pharmaceuticals); Мирокоцепт (Inflazyme Pharmaceuticals);

терапевтические антитела: Экулизумаб/Солирис (Alexion Pharmaceuticals);

Пекселизумаб (Alexion Pharmaceuticals); Офатумумаб (Genmab A/S); TNX-234 (Tanox);

TNX-558 (Tanox); ТА 106 (Taligen Therapeutics); Неутразумаб (G2 Therapies); антитело к пропер дину (Novelmed Therapeutics); HuMax-CD38 (Genmab A/S);

ингибиторы компонентов комплемента: Компстатин/POT-4 (Potentia Pharmaceuticals); ARC 1905 (Archemix);

агонисты рецептора: PMX-53 (Peptech Ltd.); JPE-137 (Jerini); JSM-7717 (Jerini);

другие активные средства: рекомбинантный MBL человека (rhMBL; Enzon Pharmaceuticals).

В соответствии с одним вариантом осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения или предупреждения возрастной дегенерации макулы (AMD) путем введения нуждающемуся в том субъекту эффективного количества композиции,

содержащей соединение по настоящему изобретению. В соответствии с одним вариантом осуществления композиции по настоящему изобретению вводят в комбинации со средством против VEGF. Неограничивающие примеры средств против VEGF включают без ограничения афлиберцепт (Eylea®; Regeneron Pharmaceuticals); ранибизумаб (Lucentis®; Genentech and Novartis) и пегаптаниб (Macugen®; OSI Pharmaceuticals and Pfizer);

Бевацизумаб (Avastin; Genentech/Roche); анекортана ацетат, скваламина лактат и кортикостероиды, включая без ограничения триамцинолона ацетонид.

В соответствии с другим вариантом осуществления соединение формулы I можно объединять в комбинации со вторым средством для того, чтобы лечить нарушение глаза.

Примеры типов терапевтических средств, которые можно применять в комбинации для офтальмологических применений, включают противовоспалительные лекарственные средства, протвомикробные средства, антиангиогенные средства, антитела, стероиды, офтальмологические антигипертензивные лекарственные средства и их комбинации.

Примеры терапевтических средств включают амикацин, анекората ацетат, антрацендион, антрациклин, азол, амфотерицин В, бевацизумаб, камптотецин, цефуроксим, хлорамфеникол, хлоргексидин, хлоргексидин диглюконат, клотримазол, клотримазола цефалосприн, кортикостероиды, дексаметазон, дезаметазон, эконазол, эфтазидим, эпидофиллотоксин, флуконазол, флуцитозин, фторпиримидины, фторхинолины, гатифлоксацин, гликопептиды, имидазолы, итраконазол, ивермектин, кетоконазол, левофлоксацин, макролиды, миконазол, миконазола нитрат, моксифлоксацин, натамицин, неомицин, нистатин, офлоксацин, полигексаметиленбигуанид, преднизолон, преднизолона ацетат, пегаптаниб, аналоги платины, полимицин В, пропамидина изетионат, пиримидиновый нуклеозид, ранибизумаб, скваламина лактат, сульфонамиды, триамцинолон, триамцинолона ацетонид, триазолы, ванкомицин, средства против сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), антитела к VEGF, фрагменты антител к VEGF, алкалоид барвинка, тимолол, бетаксолол, травопрост, латанопрост, биматопрост, бримонидин, дорзоламид, ацетазоламид, пилокарпин, цiproфлоксацин, азитромицин, гентамицин, тобрамицин, цефазолин, вориконазол, ганцикловир, цидофовир, фоскарнет, диклофенак, непафенак, кеторолак, ибупрофен, индометацин, флуорометалон, римексолол, анекортав, циклоспорин, метотрексат, такролимус и их комбинации. Примеры нарушений глаза, которые можно лечить в соответствии с композициями и способами, раскрываемыми в настоящем описании, включают амeboидный кератит, кератит, вызванный грибковой инфекцией, бактериальный кератит, вирусный кератит, онхоцеркозный кератит, бактериальный кератоконъюнктивит, вирусный кератоконъюнктивит, дистрофические заболевания роговицы, эндотелиальная дистрофия Фукса, синдром Шегрена, синдром Стивенса-Джонсона, аутоиммунные заболевания сухости глаз, связанные с условиями окружающей среды заболевания сухости глаз, заболевания, связанные с неоваскуляризацией роговицы, заболевания, связанные с профилактикой и лечением после отторжения трансплантата роговицы, аутоиммунный увеит, инфекционный увеит, передний увеит, задний увеит (включая токсоплазмоз), панувеит, воспалительное заболевание стекловидного тела или сетчатки, заболевания, связанные с профилактикой и лечением эндофтальмита, макулярный отек, макулярную дегенерацию, возрастную макулярную дегенерацию, пролиферативную и непролиферативную диабетическую ретинопатию, гипертензивную ретинопатию, аутоиммунное заболевание сетчатки, первичную или метастатическую внутриглазную меланому, другие виды внутриглазных метастатических опухолей, открытоугольную глаукому, закрытоугольную глаукому, пигментную глаукому и их комбинации.

Соединение формулы I или комбинацию соединения формулы I и другого активного лекарственного средства можно вводить в отдел глаза при помощи инъекции в камеру стекловидного тела, пространство под сетчаткой, субхороидальное пространство, эписклеру, конъюнктиву, склеру, наружную камеру и роговицу и входящие в их состав отделы (например, субэпителиальный, внутристромальный, эндотелиальный).

В соответствии с альтернативным вариантом осуществления соединения формулы I или комбинацию соединения формулы I и другого активного лекарственного средства можно вводить в отдел глаза при помощи связывания с проникающей через слизистую частицей для лечения состояния в камере стекловидного тела, пространстве под сетчаткой, субхороидальном пространстве, эписклере, конъюнктиве, склере, наружной камере и роговице и входящих в их состав отделах (например, субэпителиальном, внутристромальном, эндотелиальном). Проникающие через слизистую частицы известны в настоящей области и описаны, например, в опубликованной заявке РСТ WO 2013166436 от Kala Pharmaceuticals, включенной в полном ее объеме в настоящее описание.

В соответствии с другими вариантами осуществления настоящее изобретение относится к композиции, содержащей соединение формулы I, подходящей для местного применения на глазу. Фармацевтическая композиция содержит множество покрытых оболочкой частиц, содержащих центральную частицу, содержащую соединение формулы I, причем соединение формулы I составляет по меньшей мере приблизительно 80 мас. % центральной частицы, и оболочку, содержащую одно или несколько изменяющих поверхностные свойства средств, причем одно или несколько изменяющих поверхностные свойства средств включают по меньшей мере одно из полоксамера, поли(винилового спирта) или полисорбата. Одно или несколько изменяющих поверхностные свойства средств находятся на внешней поверхности центральной частицы с плотностью, составляющей по меньшей мере 0,01 молекулы/нм. Одно или несколько изменяющих поверхностные свойства средств находятся в фармацевтической композиции в количестве от приблизительно 0,001% до приблизительно 5% по массе. Множество покрытых оболочкой частиц имеют средний наименьший размер в поперечном сечении менее приблизительно 1 микрона. Фармацевтическая композиция также включает один или несколько приемлемых с офтальмологической точки зрения носителей, добавок и/или разбавителей.

Рядовой специалист в настоящей области поймет, что частицы, подходящие для применения при помощи раскрываемых в настоящем документе способов, могут существовать в различных формах, включая без ограничения сфероиды, палочки, диски, пирамиды, кубы, цилиндры, наноспираль, нанопружины, нанокольца, палочковидные частицы, стреловидные частицы, частицы каплевидной формы, частицы тетраподной формы, призмовидные частицы и множество других геометрических и негеометрических форм. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления раскрываемые в настоящем документе частицы имеют сферическую форму.

В соответствии с одним вариантом осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения или предупреждения ночной пароксизмальной гемоглобинурии (PNH) путем введения нуждающемуся в том субъекту эффективного количества композиции, содержащей соединение по настоящему изобретению. В соответствии с одним вариантом осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения или предупреждения ночной пароксизмальной гемоглобинурии (PNH) путем введения нуждающемуся в том субъекту эффективного количества композиции, содержащей соединение по настоящему изобретению, в сочетании или поочередно с дополнительными ингибиторами системы комплемента или другим активным соединением с отличным биологическим механизмом действия. В соответствии с другим вариантом осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения или предупреждения ночной пароксизмальной гемоглобинурии (PNH) путем введения нуждающемуся в том субъекту эффективного количества композиции, содержащей соединение по настоящему изобретению, в сочетании или поочередно с экулизумабом.

В соответствии с одним вариантом осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения или предупреждения ревматоидного артрита, путем введения нуждающемуся в том субъекту эффективного количества композиции, содержащей соединение по настоящему изобретению. В соответствии с одним вариантом осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения или предупреждения ревматоидного артрита путем введения нуждающемуся в том субъекту эффективного количества композиции, содержащей соединение по настоящему изобретению, в сочетании или поочередно с дополнительным ингибитором системы комплемента. В соответствии с другим вариантом осуществления настоящее изобретение относится к

способу лечения или предупреждения ревматоидного артрита путем введения нуждающемуся в том субъекту эффективного количества композиции, содержащей соединение по настоящему изобретению, в сочетании или поочередно с метотрексатом.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение формулы I вводят в сочетании или поочередно по меньшей мере с одним средством против ревматоидного артрита, выбранном из салицилатов, включая аспирин (Анацин, Аскриптин, Аспирин Bayer, Экотрин) и салсалат (Моногезик, Салгезик); нестероидных противовоспалительных лекарственных средств (NSAID); неселективных ингибиторов циклооксигеназы (COX-1 и COX-2), включая диклофенак (Катафлам, Вольтарен), ибупрофен (Адвил, Мотрин), кетопрофен (Орудие), напроксен (Алив, Напросин), пироксикам (Фельден), этодолак (Лодин), индометацин, оксапрозин (Дайпро), набуметон (Релафен) и мелоксикам (Мобик); селективных ингибиторов циклооксигеназы-2 (COX-2), включая целекоксиб (Целебрекс); модифицирующий заболевания противоревматических средств (DMARD), включая азатиоприн (Имуран), циклоспорин (Сандиммун, Неорал), золото-хлористоводородные соли натрия (Ридаура, Солганал, Ауrolат, Миокризин), гидроксихлорохин (Плаквенил), лефлуномид (Арава), метотрексат (Ревматрекс), пеницилламин (Купримин) и сульфасалазин (Азулфидин); биологических лекарственных средств, включая абатацепт (Оренсия), этанерцепт (Энбрел), инфликсимаб (Ремикейд), адалимумаб (Хумира) и анакинра (Кинерет); кортикостероидов, включая бетаметазон (Целестон, Солюспан), кортизон (Кортон), дексаметазон (Декадрон), метилпреднизолон (Солу-Медрол, Депо-Медрол), преднизолон (Делта-Кортеф), преднизон (Дельтазон, Орасон) и триамцинолон (Аристокорт); золото-хлористоводородных солей натрия, включая ауранофин (Ридаура); ауротиоглюкозу (Солганал); ауrolат; миокризин или любой их комбинации.

В соответствии с одним вариантом осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения или предупреждения рассеянного склероза путем введения нуждающемуся в том субъекту эффективного количества композиции, содержащей соединение по настоящему изобретению. В соответствии с одним вариантом осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения или предупреждения рассеянного склероза путем введения нуждающемуся в том субъекту эффективного количества композиции, содержащей соединение по настоящему изобретению, в сочетании или поочередно с дополнительными ингибиторами системы комплемента. В соответствии с другим вариантом осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения или предупреждения рассеянного склероза путем введения нуждающемуся в том субъекту эффективного количества композиции, содержащей соединение по настоящему изобретению, в сочетании или поочередно с кортикостероидом. Примеры кортикостероидов включают без ограничения преднизон, дексаметазон, солумедрол и метилпреднизолон.

В соответствии с одним вариантом осуществления соединение формулы I объединяют в комбинации по меньшей мере с одним лекарственным средством против рассеянного склероза, выбранным из: Абаджио (терифлуномид), Авонекса (интерферон бета-1a), Бетасерона (интерферон бета-1b), Копаксона (глатирамера ацетат), Экстасии (интерферон бета-1b), Гилении (финголимод), Лемтрады (алемтузумаб), Новантрона (митоксантрон), Плегриди (пэгинтерферон бета-1a), Ребифа (интерферон бета-1a), Текфидеры (диметилфумарат), Тисарби (натализумаб), Солу-Медрол (метилпреднизолон), перорального Дельтазона в больших дозах (преднизон), Н.Р. Актар геля (АСТН) и их комбинаций.

В соответствии с одним аспектом соединение или соль формулы I можно вводить в

сочетании или поочередно с иммунодепрессивным средством или противовоспалительным средством.

В соответствии с одним вариантом осуществления настоящего изобретения описываемое в настоящем документе соединение можно вводить в сочетании или поочередно по меньшей мере с одним иммунодепрессивным средством.

Иммунодепрессивным средством, в качестве неограничивающих примеров, может быть ингибитор кальциневрина, например циклоспорин или аскомицин, например циклоспорин А (NEORAL®), FK506 (такролимус), пимекролимус, ингибитор mTOR, например рапамицин или его производное, например сиролимус (RAPAMUNE®), эверолимус (Certican®), темсиролимус, зотаролимус, биолимус-7, биолимус-9, рапалог, например, ридафоролимус, азатиоприн, кампат 1H, модулятор рецептора S1P, например финглимод или его аналог, антитело к IL-8, микофеноловая кислота или его соль, например натриевая соль, или его пролекарство, например мофетила микофенолат (CELLCEPT®), ОКТЗ (ORTHOCLONE ОКТЗ®), преднизон, ATGAM®, ТИМОГЛОБУЛИН®, бреквинар натрия, ОКТ4, T10B9.A-3A, 33B3.1, 15-дезоксиспергуалин, тресперимус, лефлуномид ARAVA®, CTLAI-Ig, антитело к CD25, антитело к IL2R, базиликсимаб (SIMULECT®), даклизумаб (ZENAPAX®), мизорбин, метотрексат, дексаметазон, ISAtx-247, SDZ ASM 981 (пимекролимус, Elidel®), CTLA4lg (абатацепт), белатацепт, LFA3lg, этанерцепт (продаваемый под названием Enbrel® компанией Immunex), адалимумаб (Humira®), инфликсимаб (Remicade®), антитело к LFA-1, натализумаб (Antegren®), энлимомаб, гавилимомаб, иммуноглобулин против тимоцитов, сиплизумаб, алефацепт, эфализумаб, пентаса, месалазин, асакол, кодеина фосфат, бенорилат, фенбуфен, напросин, диклофенак, этодолак и индометацин, аспирин и ибупрофен.

Примеры противовоспалительных средств включают метотрексат, дексаметазон, дексаметазоновый спирт, дексаметазона натрия фосфат, флурометалона ацетат, флурометалоновый спирт, лотопреднола этабонат, медризон, преднизолон ацетат, преднизолон натрия фосфат, дифлупреднат, римексолон, гидрокортизон, гидрокортизона ацетат, лодоксамида трометамин, аспирин, ибупрофен, супрофен, пироксикам, мелоксикам, флубипрофен, напроксан, кетопрофен, теноксикам, диклофенак натрия, кетотифена фумарат, диклофенак натрия, непафенак, бромфенак, флурбипрофен натрия, супрофен, целекоксиб, напроксен, рофекоксиб, глюкокортикоиды, диклофенак и любую их комбинацию. В соответствии с одним вариантом осуществления соединение формулы I объединяют в комбинации с одним или несколькими нестероидными противовоспалительными лекарственными средствами (NSAID), выбранными из напроксена натрия (Анапрокса), целекоксиба (Целебрекса), сулиндака (Клинорила), оксапрозина (Дайпро), салсалата (Дисалцида), дифлунисала (Долобида), пироксикама (Фелдена), индометацина (Индоцина), этодолака (Лодина), мелоксикама (Мобика), напроксена (Напросина), набуметона (Релафена), кеторолака трометамин (Торадола), напроксена/эзомепразола (Вимово) и диклофенака (Вольтарена) и их комбинаций.

IV. Способы получения соединений формулы I

Аббревиатуры

(Вос)₂O ди-трет-бутилдикарбонат

ACN ацетонитрил

AcOEt, EtOAc этилацетат

CH₃OH, MeOH метанол

CsF фторид цезия

CuI йодид меди

DCM, CH₂Cl₂ дихлорметан

DIEA, DIPEA N,N-диизопропилэтиламин

DMA N,N-диметилацетамид

DMF N,N-диметилформамид

DMSO диметилсульфоксид

DPPA дифенилфосфорилазид

Et₃N, TEA триэтиламин

EtOAc этилацетат

EtOH этанол

HATU 1-[бис(диметиламино)метиле]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний 3-оксид
гексафторфосфат

HCl хлористоводородная кислота

ⁱPr₂NEt N,N-диизопропилэтиламин

K₂CO₃ карбонат калия

LiOH карбонат калия

MTBE метил ^tбутиловый эфир

Na₂SO₄ сульфат натрия

NaCl хлорид натрия

NaH гидрид натрия

NaHCO₃ бикарбонат натрия

NEt₃, TEA триэтиламин

Pd(OAc)₂ ацетат палладия

Pd(dppf)Cl₂ 1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II)

Pd(PPh₃)₂Cl₂ бис(трифенилфосфин)палладия(II) дихлорид

Pd(PPh₃)₄ тетраakis(трифенилфосфин)палладия(0)

Pd₂(dba)₃ трис(дибензилиденацетон)дипалладия(0)

PPh₃ трифенилфосфин

К.т. комнатная температура

TBTU O-бензотриазоилтетраметилизоуроний тетрафторборат

^tBuOK трет-бутоксид калия

Tf₂O трет-бутоксид калия

TFA трифторуксусная кислота

THF тетрагидрофуран

TMSBr бромтриметилсилан

t_R время удержания

Zn(CN)₂ цианид цинка.

Общие способы

Все неводные реакции выполняли в атмосфере сухого аргона или газообразного азота с применением безводных растворителей. Ход реакций и чистоту целевых соединений определяли с применением одного из двух изложенных ниже способов жидкостной хроматографии (ЖХ). Структуру исходных веществ, промежуточных соединений и конечных продуктов подтверждали стандартными аналитическими способами, включая ЯМР спектроскопию и масс-спектроскопию.

ЖХ способ А

Прибор: Waters Acquity Ultra Performance LC

Колонка: ACQUITY UPLC BEH C18 2,1×50 мм, 1,7 мкм

Температура колонки: 40°C

5 Подвижная фаза: растворитель А: H₂O + 0,05% FA; растворитель В: CH₃CN + 0,05%

FA

Скорость потока: 0,8 мл/мин

Градиент: 0,24 мин при 15% В, 3,26 мин градиент (15-85% В), затем 0,5 мин при 85%

В.

10 Определение: УФ (PDA), ELS и MS (SQ в режиме EI)

ЖХ способ В

Прибор: Shimadzu LC-2010A HT

Колонка: Athena, C18-WP, 50×4,6 мм, 5 мкм

Температура колонки: 40°C

15 Подвижная фаза: растворитель А: H₂O/CH₃OH/FA = 90/10/0,1; растворитель В: H₂O/CH₃OH/FA = 10/90/0,1

Скорость потока: 3 мл/мин

Градиент: 0,4 мин при 30% В, 3,4 мин градиент (30-100% В), затем 0,8 мин при 100%

В

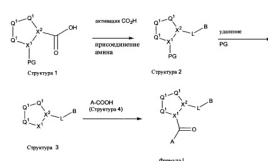
20 Определение: УФ (220/254 нм)

Пример 1. Общий путь синтеза

Соединение по настоящему изобретению может быть получено, например, из центрального ядра. Согласно одному варианту осуществления, например, структура

25 центрального ядра 1 представляет собой N-защищенную аминокислоту, где X¹ представляет собой азот и PG = защитная группа. Согласно одному варианту осуществления центральное ядро соединено с амином с образованием амида структуры 2 (где L-В включает в себя C(O)N фрагмент). Со структуры 2 затем могут быть сняты защитные группы с образованием структуры 3. Структуру 3 соединяли со структурой

30 4 (А-СООН) с образованием второй амидной связи с образованием соединения формулы I. Химическая реакция представлена на схеме пути 1.

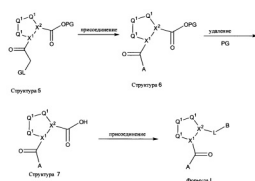


35

Путь 1

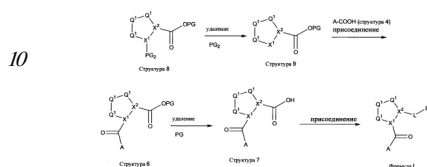
Согласно альтернативному варианту осуществления центральное ядро структуры 5 взаимодействует с гетероциклическим или гетероарильным соединением с образованием соединения структуры 6. Согласно одному варианту осуществления со структуры 6 сняты защитные группы с образованием карбоновой кислоты, структура 7. Согласно одному варианту осуществления структуру 7 соединяли с амином с образованием соединения формулы I. Эта химическая реакция представлена на схеме пути 2.

45



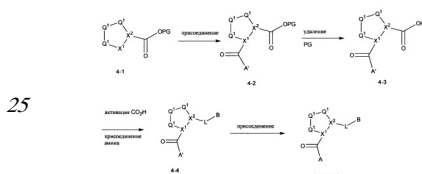
Путь 2

Согласно альтернативному варианту осуществления со структуры 8 снимали защитные группы с образованием амина, который представляет собой структуру 9. Структуру 9 затем соединяли с образованием амида, который представляет собой структуру 6. Со структуры 6 затем снимали защитные группы с образованием карбоновой кислоты, которая представляет собой структуру 7. Структуру 7 затем соединяли с образованием амида, который подпадает под формулу I. Химическая реакция представлена на схеме пути 3.



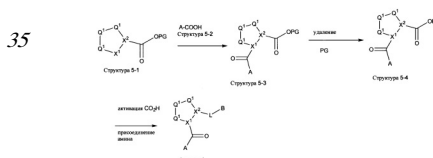
Путь 3

Согласно альтернативному варианту осуществления гетероарильный или арильный фрагмент, 4-1, соединяли с центральным ядром с образованием соединения 4-2. Кислоту с защитными группами, 4-2, освобождали с образованием карбоновой кислоты, 4-3. Карбоновую кислоту затем соединяли с образованием амида (L-B), который представляет собой 4-4. Гетероарильный или арильный фрагмент, A', затем дополнительно дериватизировали с добавлением заместителей при X¹¹, X¹², X¹³ и X¹⁴ положениях с образованием соединений формулы I. Эта химическая реакция представлена на схеме пути 4.



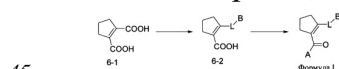
Путь 4

Согласно альтернативному варианту осуществления структуру 5-1 соединяли с кислотой, структура 5-2, с образованием структуры 5-3. Карбоновую кислоту, структура 5-3, освобождали с образованием карбоновой кислоты, которая представляет собой структуру 5-4. Структуру карбоновой кислоты 5-4 соединяли с амином с образованием продукта амида (L-B), который представляет собой соединение формулы I. Эта химическая реакция представлена на схеме пути 5.



Путь 5

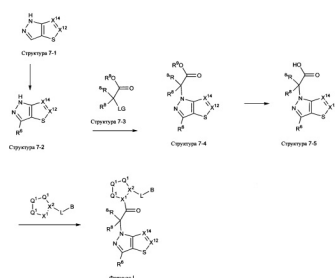
Согласно альтернативному варианту осуществления структуру 6-1 соединяли с амином с образованием амида (L-B), который представляет собой структуру 6-2. Структуру 6-2 соединяли с амином с образованием соединений формулы I. Эта химическая реакция представлена на схеме пути 6.



Путь 6

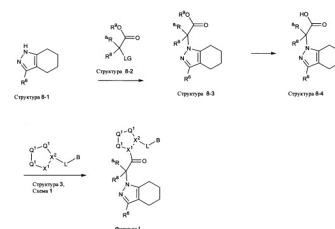
Согласно другому варианту осуществления гетероарильное соединение, например, структуру 7-1, йодировали для включения йодидной группы в R⁶ положение. Другие

R^6 группы могут быть введены специалистами настоящей области техники. Например, структура 7-1 может быть ацилирована для введения ацильной группы в R^6 положение. Структуру 7-2 соединяли с активированным сложным эфиром, структура 7-3, с образованием структуры 7-4. Согласно некоторым вариантам осуществления уходящей группой, LG, является галогенид. Структуру 7-4 обрабатывали неорганическим цианидом и двумя металлорганическими катализаторами с образованием цианогруппы в R^6 положении. Согласно некоторым вариантам осуществления неорганическим цианидом является цианид цинка. Согласно некоторым вариантам осуществления металлорганическими катализаторами являются $Pd(dppf)_2$ и $Pd_2(dba)_3$. Структуру 7-4 обрабатывали органической кислотой с образованием структуры 7-5. Согласно некоторым вариантам осуществления органической кислотой является трифторуксусная кислота. Структуру 7-5 соединяли со структурой 3 пути 1 с образованием соединений формулы I. Эта химическая реакция представлена на схеме пути 7.



Путь 7

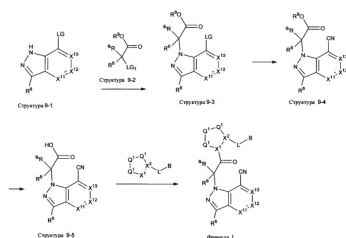
Согласно другому варианту осуществления гетероарильное соединение, например, структуру 8-1, соединяли с активированным сложным эфиром, структура 8-2, с образованием структуры 8-3. Согласно некоторым вариантам осуществления R^6 представляет собой $C(O)OEt$. Согласно некоторым вариантам осуществления уходящей группой, LG, является галогенид. Структуру 8-3 обрабатывали органической кислотой с образованием структуры 8-4. Согласно некоторым вариантам осуществления органической кислотой является трифторуксусная кислота. Структуру 8-4 соединяли со структурой 3 пути 1 с образованием соединений формулы I. Согласно некоторым вариантам осуществления, если R^6 представляет собой $C(O)OEt$, сложный эфир может быть гидролизован, а кислоту использовали с образованием амида, $-C(O)NH_2$, в R^6 положение. Эта химическая реакция представлена на схеме пути 8.



Путь 8

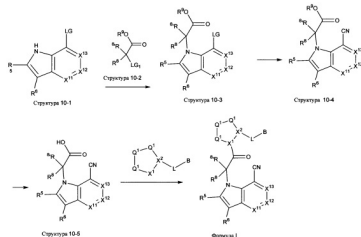
Согласно другому варианту осуществления гетероарильное соединение, структура 9-1, соединяли с активированным сложным эфиром, структура 9-2, с образованием структуры 9-3. Согласно некоторым вариантам осуществления уходящей группой, LG_1 , является галогенид. Согласно некоторым вариантам осуществления LG представляет собой галогенид. Согласно некоторым вариантам осуществления структуру 9-3 обрабатывали неорганическим цианидом и двумя металлорганическими катализаторами

с образованием структуры 9-4. Согласно некоторым вариантам осуществления неорганическим цианидом является цианид цинка. Согласно некоторым вариантам осуществления двумя металлорганическими катализаторами являются $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$. Структуру 9-4 обрабатывали органической кислотой с образованием структуры 9-5. Согласно некоторым вариантам осуществления органической кислотой является трифторуксусная кислота. Структуру 9-5 соединяли со структурой 3 пути 1 с образованием соединений формулы I. Эта химическая реакция представлена на схеме пути 9.



Путь 9

Согласно другому варианту осуществления гетероарильное соединение, структура 10-1, соединяли с активированным сложным эфиром, структура 10-2, с образованием структуры 10-3. Согласно некоторым вариантам осуществления уходящей группой, LG_1 , является галогенид. Согласно некоторым вариантам осуществления LG представляет собой галогенид. Согласно некоторым вариантам осуществления структуру 10-3 обрабатывали неорганическим цианидом и двумя металлорганическими катализаторами с образованием структуры 10-4. Согласно некоторым вариантам осуществления неорганическим цианидом является цианид цинка. Согласно некоторым вариантам осуществления двумя металлорганическими катализаторами являются $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$. Структуру 10-4 обрабатывали органической кислотой с образованием структуры 10-5. Согласно некоторым вариантам осуществления органической кислотой является трифторуксусная кислота. Структуру 10-5 соединяли со структурой 3 пути 1 с образованием соединений формулы I. Эта химическая реакция представлена на схеме пути 10.



Путь 10

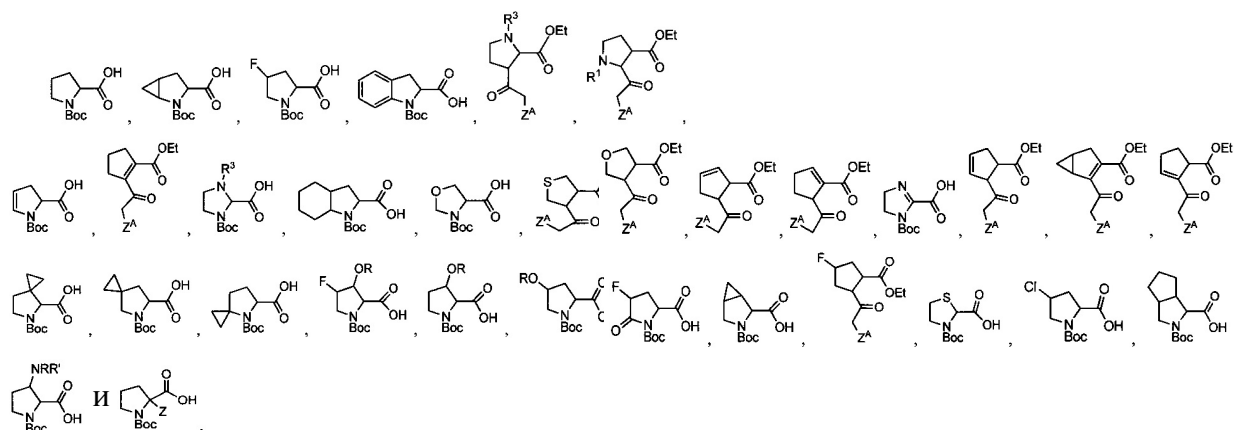
Центральное ядро, которое прямо связано с арильной или гетероарильной группой вместо области L-B, может быть получено известными способами. Например, центральное ядро алкилировали с образованием центрального ядро-А соединения, включающего в себя карбоновую кислоту, которую восстанавливали до спирта и использовали для образования алкилгалогенида. Алкилгалогенид обрабатывали гетероарильным соединением с образованием соединения формулы I. Эта химическая реакция может быть проведена специалистами области органической химии. См., например: Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure by J. March.

Согласно одному варианту осуществления пирролидиновое соединение алкилировали с образованием пирролидин-С(О)-А соединения. Продукт хлорировали по альфа-

положению пирролидина и обрабатывали основанием с образованием имида. Иминовый продукт обрабатывали гетероарильным соединением с образованием соединения формулы I. Эта химическая реакция может быть проведена специалистами области органической химии. См., например: Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure by J. March.

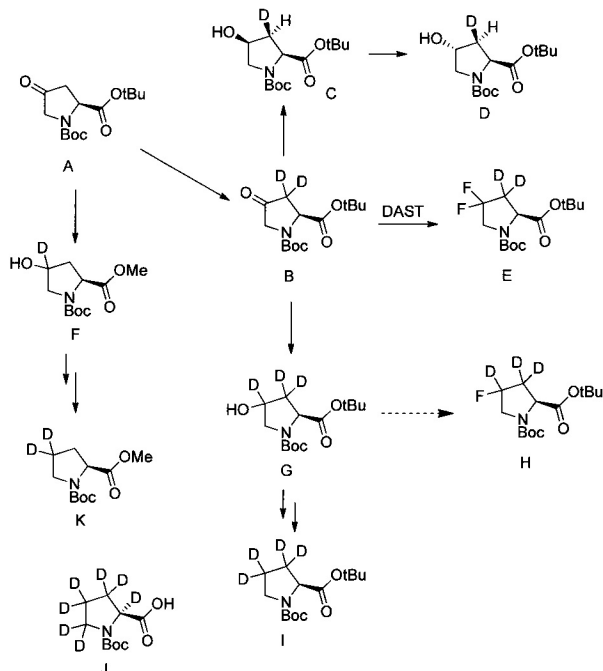
Согласно одному варианту осуществления аминокислоты обрабатывали фосгеном или фосгеновым эквивалентом с образованием соединения формулы I. Эта химическая реакция может быть проведена специалистами области органической химии. См., например: Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure by J. March.

Пример 2. Примеры центральных синтонов



Z^A представляет собой галоген.

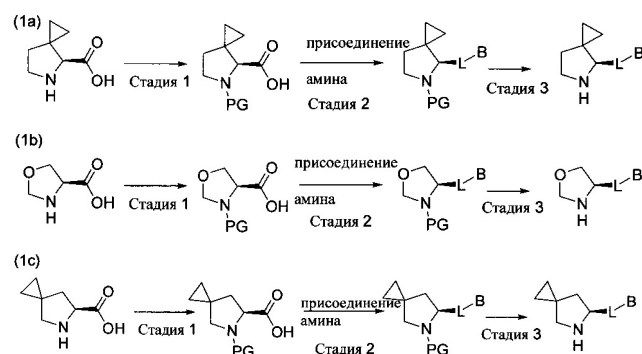
Согласно одному варианту осуществления раскрыты дейтерированные L-пролиновые синтоны. Дейтерированные синтоны включают в себя без ограничения, например, следующие соединения:



Структура А может быть обработана оксидом дейтерия с образованием структуры В. См., Barraclough, P. et al. Tetrahedron Lett. 2005, 46, 4653-4655; Barraclough, P. et al. Org. Biomol. Chem. 2006, 4, 1483-1491 и WO 2014/037480 (p. 103). Структура В может быть восстановлена с образованием структуры С. См., Barraclough, P. et al. Tetrahedron Lett. 2005, 46, 4653-4655; Barraclough, P. et al. Org. Biomol. Chem. 2006, 4, 1483-1491. Структура

С может быть обработана при условиях реакции Мицунобу с образованием структуры D. Структура В может быть обработана DAST с образованием структуры Е. См., WO 2014/037480. Структура А может быть обработана бордейтеридом натрия с образованием структуры F. См., Dormoy, J.-R.; Castro, B. *Synthesis* 1986, 81-82. Соединение F может быть использовано с образованием структуры К. См., Dormoy, J.-R.; Castro, B. *Synthesis* 1986, 81-82. Структура В может быть обработана дейтерированным восстановительным агентом, например, бордейтеридом натрия с образованием структуры G. Структура G может быть обработана DAST с образованием структуры H. Структура F может быть использована с образованием структуры К. См., Dormoy, J.-R.; Castro, B. *Synthesis* 1986, 81-82. Структура G может быть использована с образованием структуры I. Структура J может быть получена согласно Hruby, V.J. et al. *J. Am. Chem. Soc.* 1979, 101, 202-212. Структуры A-J могут быть использованы для получения соединения формулы I.

Пример 3. Получение центральных-L-B синтонов



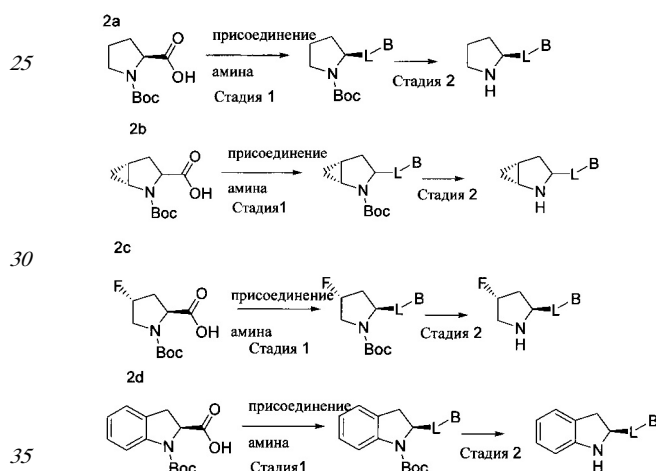
Пути 1a, 1b и 1c.

На пути 1a 5-азаспиро[2.4]гептан-4,5-дикарбоновой кислоты, 5-(1,1-диметилэтил) сложный эфир, (4S)-, CAS 209269-08-9, может быть получен, как описано у Tandon, M. et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1998, 8, 1139-1144. На стадии 2 защищенный азаспиро[2.4] гептан соединяли с амином в присутствии органического растворителя, основания и реагента сочетания с образованием амидной связи; L-B фрагмента. Согласно одному варианту осуществления амин представляет собой (3-хлор-2-фторфенил)метанамин. Согласно одному варианту осуществления органическим растворителем является DMF. Согласно одному варианту осуществления основанием является диизопропилэтиламин. Согласно одному варианту осуществления реагентом сочетания является HATU. На стадии 3 защитную группу удаляли. Согласно одному варианту осуществления осуществляли взаимодействие исходного вещества с кислотой в присутствии органического растворителя. Согласно одному варианту осуществления кислотой является 4 н хлористоводородная кислота. Согласно одному варианту осуществления органическим растворителем является диоксан.

На пути 1b (4S)-4-оксазолидинкарбоновой кислоты гидрохлорид обрабатывали аминзащитным реагентом. Согласно одному варианту осуществления аминзащитным реагентом является ди-трет-бутилдикарбонат. Согласно другому варианту осуществления 3,4-оксазолидиндикарбоновой кислоты, 3-(1,1-диметилэтил)сложный эфир, (4S)-, является коммерчески доступным от JPM2 Pharmaceuticals. Согласно одному варианту осуществления реакцию проводили в органическом растворителе в присутствии основания. Согласно одному варианту осуществления органическим растворителем является ацетонитрил. Согласно одному варианту осуществления основанием является 4-диметиламинопиридин (DMAP). На стадии 2 защищенную 4-оксазолидинкарбоновую кислоту соединяли с амином в присутствии органического растворителя, основания и

реактанта сочетания с образованием амидной связи; L-B фрагмента. Согласно одному варианту осуществления амином является (3-хлор-2-фторфенил)метанамин. Согласно одному варианту осуществления органическим растворителем является DMF. Согласно одному варианту осуществления основанием является диизопропилэтиламин. Согласно одному варианту осуществления реактанта сочетания является HATU. На стадии 3 защитную группу удаляли. Согласно одному варианту осуществления осуществляли взаимодействие исходного вещества с кислотой в присутствии органического растворителя. Согласно одному варианту осуществления кислотой является 4 н хлористоводородная кислота. Согласно одному варианту осуществления органическим растворителем является диоксан.

На пути 1с (S)-5-(трет-бутоксикарбонил)-5-азаспиро[2.4]гептан-6-карбоновая кислота, CAS 1129634-44-1, является коммерчески доступной от Ark Pharm. На стадии 2 карбоновую кислоту соединяли с амином в присутствии органического растворителя, основания и реактанта сочетания с образованием амидной связи; L-B фрагмента. Согласно одному варианту осуществления амин представляет собой (3-хлор-2-фторфенил)метанамин. Согласно одному варианту осуществления органическим растворителем является DMF. Согласно одному варианту осуществления основанием является диизопропилэтиламин. Согласно одному варианту осуществления реактанта сочетания является HATU. На стадии 3 защитную группу удаляли. Согласно одному варианту осуществления осуществляли взаимодействие исходного вещества с кислотой в присутствии органического растворителя. Согласно одному варианту осуществления кислотой является 4 н хлористоводородная кислота. Согласно одному варианту осуществления органическим растворителем является диоксан.



Пути 2a, 2b, 2c и 2d.

На пути 2a коммерчески доступный Вос-L-пролин соединяли с амином в присутствии органического растворителя, основания и реактанта сочетания с образованием амидной связи; L-B фрагмента. Согласно одному варианту осуществления амин представляет собой (3-хлор-2-фторфенил)метанамин. Согласно одному варианту осуществления органическим растворителем является DMF. Согласно одному варианту осуществления основанием является диизопропилэтиламин. Согласно одному варианту осуществления реактанта сочетания является HATU. На стадии 2 Вос защитную группу удаляли. Согласно одному варианту осуществления осуществляли взаимодействие исходного вещества с кислотой в присутствии органического растворителя. Согласно одному варианту осуществления кислотой является 4 н хлористоводородная кислота. Согласно одному варианту осуществления органическим растворителем является диоксан.

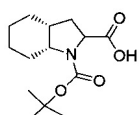
На пути 2b коммерчески доступную (1R, 3S, 5R)-2-[(трет-бутокси)карбонил]-2-

азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоновую кислоту от Епамин соединяли с амином в присутствии органического растворителя, основания и реагента сочетания с образованием амидной связи; L-В фрагмента. Согласно одному варианту осуществления амин представляет собой (3-хлор-2-фторфенил)метанамин. Согласно одному варианту осуществления органическим растворителем является DMF. Согласно одному варианту осуществления основанием является диизопропилэтиламин. Согласно одному варианту осуществления реагентом сочетания является NATU. На стадии 2 Вос защитную группу удаляли. Согласно одному варианту осуществления осуществляли взаимодействие исходного вещества с кислотой в присутствии органического растворителя. Согласно одному варианту осуществления кислотой является 4 н хлористоводородная кислота. Согласно одному варианту осуществления органическим растворителем является диоксан.

На пути 2с коммерчески доступную (2S,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-фторпирролидин-2-карбоновую кислоту от Manchester Organics соединяли с амином в присутствии органического растворителя, основания и реагента сочетания с образованием амидной связи; L-В фрагмента. Согласно одному варианту осуществления амин представляет собой (3-хлор-2-фторфенил)метанамин. Согласно одному варианту осуществления органическим растворителем является DMF. Согласно одному варианту осуществления основанием является диизопропилэтиламин. Согласно одному варианту осуществления реагентом сочетания является NATU. На стадии 2 Вос защитную группу удаляли. Согласно одному варианту осуществления осуществляли взаимодействие исходного вещества с кислотой в присутствии органического растворителя. Согласно одному варианту осуществления кислотой является 4 н хлористоводородная кислота. Согласно одному варианту осуществления органическим растворителем является диоксан.

На пути 2d коммерчески доступную (S)-1-(трет-бутоксикарбонил)индолин-2-карбоновую кислоту от Chem-Impex соединяли с амином в присутствии органического растворителя, основания и реагента сочетания с образованием амидной связи; L-В фрагмента. Согласно одному варианту осуществления амин представляет собой (3-хлор-2-фторфенил)метанамин. Согласно одному варианту осуществления органическим растворителем является DMF. Согласно одному варианту осуществления основанием является диизопропилэтиламин. Согласно одному варианту осуществления реагентом сочетания является NATU. На стадии 2 Вос защитную группу удаляли. Согласно одному варианту осуществления осуществляли взаимодействие исходного вещества с кислотой в присутствии органического растворителя. Согласно одному варианту осуществления кислотой является 4 н хлористоводородная кислота. Согласно одному варианту осуществления органическим растворителем является диоксан. Эта химическая реакция представлена на схеме 2.

Дополнительные исходные вещества, которые могут быть легко превращены в центральные-L-В-синтоны, включают в себя без ограничения: (S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-2,3-дигидро-1Н-пиррол-2-карбоновую кислоту, CAS 90104-21-5, доступную от Ark Pharm; циклопент-1-ен-1,2-дикарбоновую кислоту, CAS 3128-15-2, закупленную у Ark Pharm; имидазол, 1Н-имидазол-1,2-дикарбоновой кислоты, 1-(1,1-диметилэтил) 2-этиловый сложный эфир, CAS 553650-00-3, коммерчески доступный от FCH Group; Вос-L-октагидроиндол-2-карбоновая кислота может быть закуплена у Chem

Impex. Соединение  может быть получено согласно процедурам, раскрытым

в WO 2004/111041; (S)-Вос-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота доступна от Aldrich Chemical Co.; (1S,2S,5R)-3-(трет-бутоксикарбонил)-3-азабицикло[3.3.0]гексан-2-карбоновая кислота доступна от Ark Pharm; (8)-3-Вос-тиаколидин-2-карбоновая кислота доступна от Alfa Aesar; (2S,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-хлорпирролидин-2-карбоновая кислота доступна от Arch Bioscience; (1S,3aR,6aS)-2-(трет-бутоксикарбонил)октагидроциклопента[с]пиррол-1-карбоновая кислота доступна от Ark Pharm; 1,2-пирролидиндикарбоновой кислоты 3-[[фенилметокси]карбонил]амино-, 1-(1,1-диметилэтил)сложный эфир, (2S,3R) может быть получен, как раскрыто в WO 2004/007501. Группа Cbz может быть удалена и аминогруппа может быть алкилирована с образованием соединений с центральным ядром по настоящему изобретению.

Соединение  может быть получено, как раскрыто у Braun, J.V.; Heymons, Albrecht

Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft [Abteilung] B: Abhandlungen (1930) 63B, 502-7.

Соединения 1-трет-бутилового сложного эфира (2S,3S,4S)-4-фтор-3-метокси-пирролидин-1,2-дикарбоновой кислоты и 1-трет-бутилового сложного эфира (2R,3R,4R)-3-фтор-4-метокси-пирролидин-1,2-дикарбоновой кислоты могут быть получены в виде смеси согласно WO 2012/093101 Novartis, и региоизомеры в конечном итоге могут быть разделены, как только соединятся, с образованием центрального ядра-L-B синтонов.

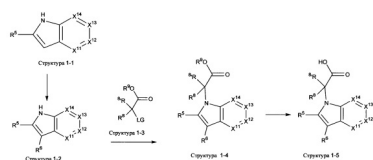
Соединение (S)-Вос-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота доступно от Aldrich Chemical Co.

Пример 4. Получение A-C(O)-фрагмента

Примеры получения A-C(O)-фрагмента могут быть представлены в примере 1 и ниже.

Согласно альтернативному варианту осуществления гетероарильное соединение структуры 1-1 ацилировали с образованием структуры 1-2. Согласно альтернативному варианту осуществления структуру 1-1 обрабатывали неорганическим цианидом и металлорганическими катализаторами с образованием соединения, где R⁶ = циано. Цианосоединение может быть обработано оксимом с образованием амида, -C(O)NH₂,

в R⁶ положении. Структуру 1-2 соединяли с активированным сложным эфиром структуры 1-3 с образованием структуры 1-4. Согласно некоторым вариантам осуществления уходящей группой, LG, является галогенид. Сложный эфир гидролизировали с образованием кислоты структуры 1-5. Эта химическая реакция представлена на схеме пути 4а.



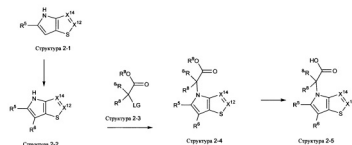
Путь 4а

Согласно альтернативному варианту осуществления гетероарильное соединение структуры 2-1 ацилировали с образованием структуры 2-2. Согласно альтернативному варианту осуществления структуру 2-1 обрабатывали неорганическим цианидом и металлорганическими катализаторами с образованием соединения, где R⁶ = циано. Цианосоединение может быть обработано оксимом с образованием амида, -C(O)NH₂,

в R⁶ положении. Структуру 2-2 соединяли с активированным сложным эфиром структуры 2-3 с образованием структуры 2-4. Согласно некоторым вариантам

осуществления уходящей группой, LG, является галогенид. Сложноэфирную группу структуры 2-4 гидролизировали с образованием кислоты структуры 2-5. Эта химическая реакция представлена на схеме пути 4b.

5



Путь 4b

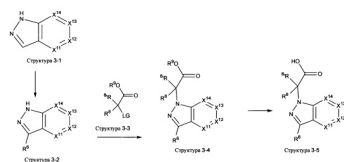
10

Согласно альтернативному варианту осуществления гетероарильное соединение структуры 1 3-1 ацилировали с образованием структуры 3-2. Согласно альтернативному варианту осуществления структуру 3-1 обрабатывали неорганическим цианидом и металлорганическими катализаторами с образованием соединения, где R^6 = циано. Цианосоединение может быть обработано оксимом с образованием амида, $-C(O)NH_2$,

15

в R^6 положении. Структуру 3-2 соединяли с активированным сложным эфиром структуры 3-3 с образованием структуры 3-4. Согласно некоторым вариантам осуществления уходящей группой, LG, является галогенид. Сложный эфир гидролизировали с образованием кислоты, которая представляет собой структуру 3-5. Эта химическая реакция представлена на схеме пути 4с.

20



Путь 4с

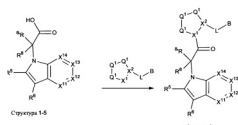
25

Пример 5.. Присоединение центральных-L-B-синтонов к A-C(O)-фрагментам

Примеры присоединения центральных-L-B-синтонов к A-C(O)-фрагментам могут быть представлены в примере 1 и ниже.

Согласно одному варианту осуществления структуру 1-5 примера 4 пути 4а соединяли со структурой 3 пути 1 с образованием соединений формулы I. Эта химическая реакция представлена на схеме пути 5а.

30

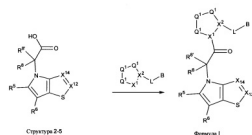


Путь 5а

35

Согласно одному варианту осуществления структуру 2-5 примера 4 пути 4b соединяли с центральным ядром-L-B с образованием соединений формулы I. Эта химическая реакция представлена на схеме пути 5b.

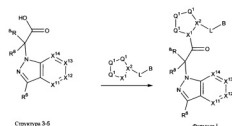
40



Путь 5b

Согласно одному варианту осуществления структуру 3-5 примера 4 пути 4с соединяли со структурой 3 пути 1 с образованием соединений формулы I. Эта химическая реакция представлена на схеме пути 5с.

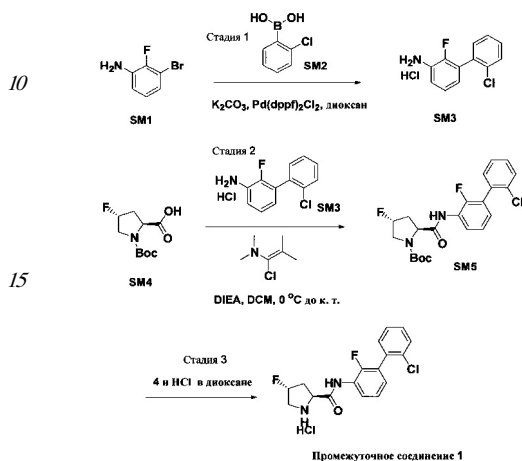
45



Путь 5с

Пример 6. Синтез неограничивающих примеров соединений формулы I

Схема 1. Синтез (2S,4R)-N-(2'-хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида гидрохлорида (промежуточное соединение 1)



Стадия 1: 2'-Хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-амин гидрохлорид (SM3)

Смесь соединения SM1 (30 г), соединения SM2 (60 г), K_2CO_3 (91 г) и $Pd(dppf)_2Cl_2$ (19,25 г) в растворителе (диоксан 400 мл, H_2O 100 мл) продували аргоном в сосуде под давлением в течение 5 мин и перемешивали в течение 15 ч при 100°C. Растворитель удаляли при пониженном давлении и оставшийся остаток очищали колоночной хроматографией. Очищенное вещество затем растворяли в MeOH и обрабатывали HCl/MeOH. Растворитель удаляли при пониженном давлении, и оставшееся твердое вещество промывали IPA-гептаном (1/1) с получением соединения SM3.

Стадия 2: (2S,4R)-трет-Бутил-2-((2'-хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат (SM5)

В ледяной раствор соединения SM4 (530 мг) в DCM (20 мл) по каплям добавляли 1-хлор-N,N,2-триметил-1-пропениламин (0,333 мл, 1,1 эквив.) при перемешивании. Перемешивание продолжали в течение 3 ч при этой температуре, а затем добавляли твердое соединение SM3 (640 мг, 1,1 эквив.), а затем DIEA (1,12 мл, 3 эквив.).

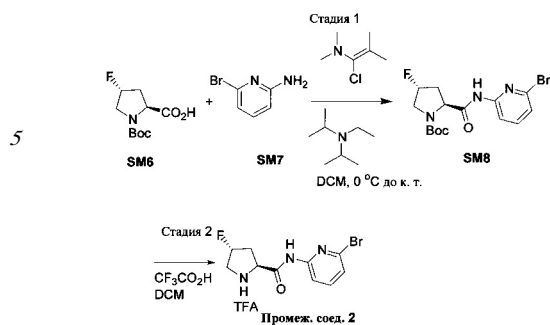
Охлаждающую баню удаляли и реакционную смесь перемешивали всю ночь при к.т. Реакционную смесь затем добавляли к воде (20 мл) и экстрагировали DCM (2×25 мл). Органический слой промывали последовательно водным раствором $NaHCO_3$ (20 мл), водой (20 мл) и соевым раствором (20 мл), затем сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Оставшийся остаток очищали колоночной хроматографией (элюировали с гексанами/EtOAc) с получением соединения SM5.

Стадия 3: (2S,4R)-N-(2'-Хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида гидрохлорид (промежуточное соединение 1)

(2S,4R)-трет-Бутил-2-((2'-хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат SM5 (700 мг) переносили в 4 н HCl в диоксане (25 мл) и полученную в результате реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Растворитель затем удаляли при пониженном давлении и оставшийся остаток (промежуточное соединение 1) использовали сразу без дополнительной очистки.

Схема 2. Синтез (2S,4R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-

карбоксамидной TFA соли (промежуточное соединение 2)



Стадия 1: (2S,4R)-трет-Бутил-2-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат (SM8)

В ледяной раствор соединения SM6 (30 г) в DCM (600 мл) по каплям добавляли 1-хлор-N,N,2-триметил-1-пропениламин (18,7 мл, 1,1 эквив.) при перемешивании.

Перемешивание продолжали в течение 3 ч при этой температуре. Затем добавляли

твердое соединение SM7 (24,48 г, 1,1 эквив.), а затем DIEA (67,2 мл, 3 эквив.).

Охлаждающую баню удаляли и реакционную смесь перемешивали всю ночь при к.т.

Растворитель совместно выпаривали с MeOH (30 мл). Остаток затем растворяли в

хлороформе (300 мл) и промывали последовательно холодным 1 н водн. HCl (3×200

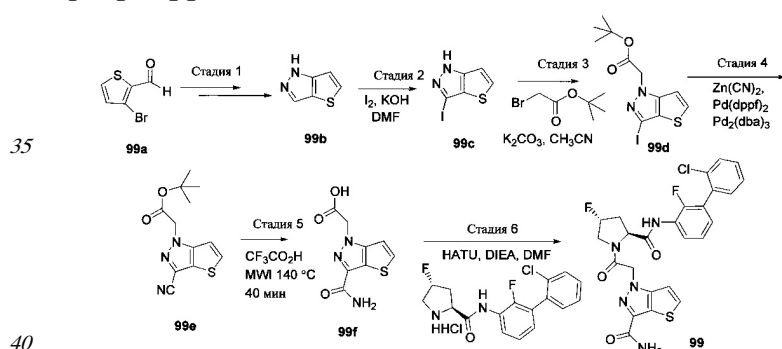
мл), водой (300 мл) и насыщенным водн. NaHCO₃ (300 мл). Органический слой сушили

(Na₂SO₄) и концентрировали при пониженном давлении. Оставшийся остаток перемешивали в 1:1 растворе DCM и гептана (150 мл). Белое твердое вещество выделяли фильтрацией и сушили под высоким вакуумом с получением соединения SM8 (37,3 г).

Стадия 2: (2S,4R)-N-(6-Бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамидная TFA соль (промежуточное соединение 2)

Соединение SM8 растворяли в DCM и добавляли равный объем TFA. Смесь перемешивали в течение 30 мин при к.т. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и остаток (промежуточное соединение 2) использовали без дополнительной очистки.

Схема 3: Синтез 1-(2-((2S,4R)-2-((2'-хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-1H-тиено[3,2-с]пиразол-3-карбоксамида (99)



10% раствор $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (5 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (3×50 мл).

Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором и сушили над сульфатом магния. Раствор фильтровали, концентрировали и остаток (соединение 99с) использовали на следующей стадии без очистки.

Стадия 3: трет-Бутил-2-(3-йод-1Н-тиено[3,2-с]пиразол-1-ил)ацетат (99d)

Остаток (соединение 99с) стадии 2 растворяли в CH_3CN (50 мл). К этому раствору добавляли трет-бутил-2-бромацетат (634 мг, 0,48 мл, 3,25 ммоль) и твердый карбонат калия (1,03 г, 7,5 ммоль). Смесь нагревали с обратным холодильником всю ночь в атмосфере аргона. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и фильтровали через слой Celite®. Твердый кек промывали CH_3CN (20 мл) и объединенный раствор концентрировали при пониженном давлении. Оставшийся остаток очищали колоночной хроматографией с получением чистого соединения 99d (610 мг) и неочищенного изомера трет-бутил-2-(3-йод-2Н-тиено[3,2-с]пиразол-2-ил)ацетата (130 мг). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 1.45 (s, 9H), 4.93 (s, 2H), 6.93 (d, $J=5.2$ Гц, 1H), 7.42 (d, $J=5.2$ Гц, 1H). ЖХ/МС (EI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 365.

Стадия 4: трет-Бутил-2-(3-циано-1Н-тиено[3,2-с]пиразол-1-ил)ацетат (99е)

К дегазированному раствору трет-бутил-2-(3-йод-1Н-тиено[3,2-с]пиразол-1-ил)ацетата 99d (610 мг, 1,67 ммоль) в смеси растворителей DMF (14 мл) и воды (2 мл) добавляли $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (235 мг, 2,0 ммоль), $\text{Pd}(\text{dppf})_2$ (125 мг, 0,17 ммоль) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (156 мг, 0,17 ммоль) в атмосфере аргона. Смесь нагревали при 110°C в течение 6 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Оставшийся остаток разбавляли этилацетатом (50 мл) и фильтровали через слой Celite®. Твердое вещество промывали этилацетатом (30 мл). Объединенный органический раствор концентрировали при пониженном давлении, и оставшийся остаток очищали колоночной хроматографией с получением указанного соединения 99е (290 мг). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , 300 K): δ 1.47 (s, 9H), 5.0 (s, 2H), 6.93 (d, $J=5.2$ Гц, 1H), 7.52 (d, $J=5.2$ Гц, 1H). ЖХ/МС (EI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 264.

Стадия 5: 2-(3-Карбамоил-1Н-тиено[3,2-с]пиразол-1-ил)уксусная кислота (99f)

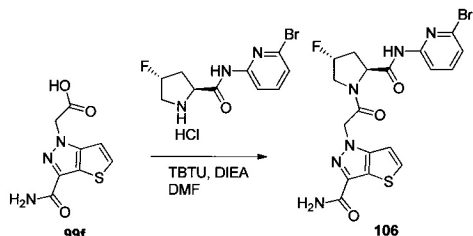
Раствор трет-бутил-2-(3-циано-1Н-тиено[3,2-с]пиразол-1-ил)ацетата (59 мг, 0,22 ммоль) в TFA (2 мл) подвергали микроволновому облучению при 140°C в течение 30 мин. Смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток совместно выпаривали с толуолом (10 мл) дважды. Сухой остаток 99f использовали сразу на следующей стадии. ЖХ/МС (EI) m/z : 226.

Стадия 6: 1-(2-((2S,4R)-2-((2'-Хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-1Н-тиено[3,2-с]пиразол-3-карбоксамид (99)

К раствору остатка соединения 99f (0,22 ммоль) из стадии 5 добавляли (2S,4R)-N-(2-хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид гидрохлорид (промежуточное соединение 1) (90 мг, 0,24 ммоль) в DMF (2 мл), а затем добавляли HATU (109 мг, 0,29 ммоль) и по каплям DIEA (0,3 мл) при к.т. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при к.т. и летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Остаток разбавляли 20 мл 10% карбонатом натрия и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенный органический раствор промывали водой и солевым раствором, а затем сушили над MgSO_4 . Раствор фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Оставшийся остаток очищали колоночной хроматографией с получением соединения 99 (50,7 мг). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$,

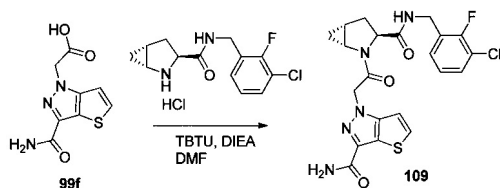
300 K): (основной ротамер) δ 2.00-2.19 (m, 1H), 2.47-2.53 (m, 1H), 3.75-3.88 (m, 1H), 4.02-4.11 (m, 1H), 4.70 (t, $J=8.8$ Гц, 1H), 5.26 (d, $J=17.2$ Гц, 1H), 5.38-5.49 (m, 2H), 6.97-7.01 (m, 1H), 7.05 (d, $J=5.2$ Гц, 1H), 7.15 (t, $J=7.6$ Гц, 1H), 7.30-7.41 (m, 4H), 7.51-7.54 (m, 2H), 7.60-7.62 (m, 1H), 7.89-7.93 (m, 1H), 9.92(s, 1H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO- d_6 , 300K): (основной ротамер) δ -126.8, -175.8. ЖХ (способ А): $t_R=1.94$ мин. ЖХ/МС (EI) m/z : $[M+H]^+$ 544.

Схема 4: Синтез 1-(2-((2S,4R)-2-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-1H-тиено[3,2-с]пиразол-3-карбоксамида (106)



К раствору 2-(3-карбамоил-1H-тиено[3,2-с]пиразол-1-ил)уксусной кислоты 99f (0,193 ммоль) добавляли (2S,4R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида гидрохлорид (0,212 ммоль) в DMF (1,5 мл), а затем добавляли TBUTU (93 мг, 0,29 ммоль) и по каплям DIEA (0,21 мл, 1,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 0,5 ч при к.т., затем гасили водн. NaHCO_3 (5 мл). Осадок собирали фильтрацией и очищали колоночной хроматографией (элюент: 5% MeOH в DCM) с получением соединения 106 (68 мг). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 - CD_3OD , 300 K): (основной ротамер) δ 2.37 (m, 1H), 2.39-2.41 (m, 1H), 2.59-2.70 (m, 1H), 3.65 (dd, $J=36.0, 12.4$ Гц, 1H), 3.90-3.98 (dd, $J=20.0, 12.0$ Гц, 1H), 4.80 (t, $J=8.0$ Гц, 1H), 5.18 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 5.4 (m, 1H), 6.96 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.22 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.50 (d, $J=4.0$ Гц, 1H), 7.55 (t, $J=8.0$ Гц, 1H), 8.14 (d, $J=8.0$ Гц, 1H). ^{31}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3 - CD_3OD , 300 K): (основной ротамер) δ -177.0. ЖХ (способ А): $t_R=1.33$ мин. ЖХ/МС (EI) m/z : $[M+H]^+$ 497.

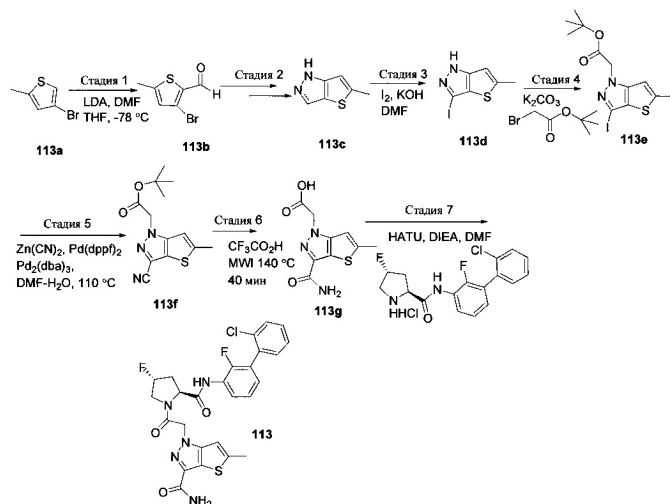
Схема 5: Синтез 1-(2-((1R,3S,5R)-3-((3-хлор-2-фторбензил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-тиено[3,2-с]пиразол-3-карбоксамида (109)



К раствору 2-(3-карбамоил-1H-тиено[3,2-с]пиразол-1-ил)уксусной кислоты 99f (0,287 ммоль) добавляли (1R,3S,5R)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида гидрохлорид (48 мг, 0,158 ммоль) в DMF (1,5 мл), а затем добавляли TBUTU (69 мг, 0,216 ммоль) и по каплям DIEA (0.13 мл, 0.75 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 0,5 ч при к.т., затем гасили водн. NaHCO_3 (5 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (30 мл) и органический слой промывали водой и соевым раствором. Растворитель удаляли при пониженном давлении, и оставшийся остаток очищали колоночной хроматографией (элюент: 5% MeOH в DCM) с получением соединения 109 (57 мг). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , 300 K): (основной ротамер) δ 0.59-0.61 (m, 1H), 1.08-1.12 (m, 1H), 1.95-2.06 (m, 3H), 2.70-2.72 (m, 1H), 3.34-3.62 (m, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.57-4.60 (m, 1H), 5.21-5.32 (m, 2H), 6.00 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.84-6.85 (m, 1H), 6.92-6.94 (m, 1H), 7.11-7.13 (m, 1H), 7.21-7.26 (m, 1H), 7.36-7.38 (m, 1H), 7.43 (m, 1H). ^{13}C

ЯМР (100 МГц, CDCl_3 , 300 К): (основной ротамер) δ 19.40, 20.74, 29.97, 37.14, 37.52, 53.43, 65.54, 108.95, 120.76, 120.94, 123.07, 124.58, 124.63, 126.83, 126.98, 127.93, 129.56, 134.78, 137.27, 150.91, 154.84, 157.30, 163.16, 167.60, 170.45. ^{31}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3 , 300 К): (основной ротамер) δ -120.9. ЖХ (способ А): t_R =1.49 мин. ЖХ/МС (EI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 476.

Схема 6: Синтез 1-(2-((2S,4R)-2-((2'-хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-метил-1H-тиено[3,2-с]пиразол-3-карбоксамида (113)



Стадия 1: 3-Бром-5-метилтиофен-2-карбальдегид (113b)

К раствору 4-бром-2-метилтиофена 113а (11 г, 62 ммоль) в безводном THF (100 мл), охлажденном до -78°C , добавляли по каплям 2 М раствор LDA-THF (34 мл, 68 ммоль) в атмосфере аргона. Смесь перемешивали в течение 2 ч при -78°C , а затем добавляли безводный DMF (9,6 мл, 124 ммоль). Реакционную смесь выдерживали при -78°C в течение 1 ч и гасили 10% водн. лимонной кислотой (10 мл). Летучие вещества удаляли при пониженном давлении, и оставшийся остаток разбавляли этилацетатом (150 мл). Органический слой последовательно промывали 5% водн. лимонной кислотой (80 мл), водой (100 мл) и соевым раствором (50 мл), а затем сушили над MgSO_4 . Раствор фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 113b (12,3 г) в виде бледно-желтого масла, которое использовали на следующей стадии без очистки.

Стадия 2: 5-Метил-1H-тиено[3,2-с]пиразол (113c)

Указанное соединение 113c (3,0 г) получали из 3-бром-5-метилтиофен-2-карбальдегида 113b (12,2 г) способом, подобным описанному в литературе (Airey, J. et al. Synthesis 2014, 96-100). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , 300 К): δ 2.49 (s, 3H), 6.86 (s, 1H), 7.65+7.89 (1H), 12.83+13.10 (1H). ЖХ/МС (EI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 139.

Стадия 3: 3-Йод-5-метил-1H-тиено[3,2-с]пиразол (113d)

Указанное соединение 113d получали из 5-метил-1H-тиено[3,2-с]пиразола (1,0 г) способом, подобным описанному на стадии 2 схемы 3.

Стадия 4: трет-Бутил-2-(3-йод-5-метил-1H-тиено[3,2-с]пиразол-1-ил)ацетат (113e)

Указанное соединение 113e получали из 3-йод-5-метил-1H-тиено[3,2-с]пиразола способом, подобным описанному на стадии 3 схемы 3. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 1.46 (s, 9H), 2.53 (s, 3H), 4.87 (s, 2H), 6.64 (s, 1H) ppm. Mn^+ 379.09. Побочным продуктом

является трет-бутил-2-(3-йод-5-метил-2H-тиено[3,2-с]пиразол-2-ил)ацетат. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , 300 K): δ 1.47 (s, 9H), 2.51 (s, 3H), 4.98 (s, 2H), 6.80 (s, 1H). ЖХ/МС (EI) m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 379.

Стадия 5: трет-Бутил-2-(3-циано-5-метил-1H-тиено[3,2-с]пиразол-1-ил)ацетат (113f)

Указанное соединение 113f получали из трет-бутил-2-(3-йод-5-метил-1H-тиено[3,2-с]пиразол-1-ил)ацетата (823 мг, 2,15 ммоль) способом, подобным описанному на стадии 4 схемы 3. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , 300 K): δ 1.47 (s, 9H), 2.56 (s, 3H), 4.93 (s, 2H), 6.65 (s, 1H). ЖХ/МС (EI) m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 278.

Стадия 6: 2-(3-Карбамоил-5-метил-1H-тиено[3,2-с]пиразол-1-ил)уксусная кислота (113g)

Указанное соединение 113g получали из трет-бутил-2-(3-циано-5-метил-1H-тиено[3,2-с]пиразол-1-ил)ацетата (143 мг) способом, подобным описанному на стадии 5 схемы

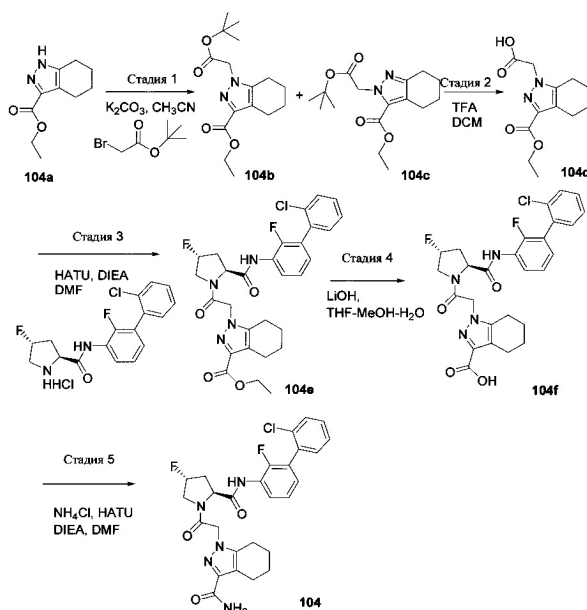
3. ЖХ/МС (EI) m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 240.

Стадия 7: 1-(2-((2S,4R)-2-((2'-Хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-метил-1H-тиено[3,2-с]пиразол-3-карбоксамид (113)

Указанное соединение 113 (86,9 мг) получали из 2-(3-карбамоил-5-метил-1H-тиено[3,2-с]пиразол-1-ил)уксусной кислоты (105 мг, 0,3 ммоль) способом, подобным описанному на стадии 6 схемы 3. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, 300 K): (основной ротамер) δ 2.06-2.19 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.40-2.55 (m, 1H), 3.74-3.87 (m, 1H), 4.02-4.10 (m, 1H), 4.69 (t, J=8.8 Гц, 1H), 5.18 (d, J=17.2 Гц, 1H), 5.31-5.51 (m, 2H), 6.79 (s, 1H), 7.0 (t, J=7.2 Гц, 1H), 7.15 (t, J=8.0 Гц, 1H), 7.24-7.46 (m, 4H), 7.50-7.53 (m, 2H), 7.87-7.92 (m, 1H), 9.92 (s, 1H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, 300K): (основной ротамер) δ -126.71, -175.87.

ЖХ (способ А): t_R =2.10 мин. ЖХ/МС (EI) m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 558.

Схема 7: Синтез 1-(2-((2S,4R)-2-((2'-хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-3-карбоксамид (104)



Стадия 1: Этил-1-(2-(трет-бутокси)-2-оксоэтил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-3-карбоксилат (104b)

К раствору этил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-3-карбоксилата 104a (1,03 г, 5,35 ммоль) в CH₃CN (50 мл) добавляли трет-бутил-2-бромацетат (1,17 г, 0,89 мл, 6,0 ммоль) и карбонат калия (1,5 г, 10,6 ммоль). Смесь нагревали с обратным холодильником всю ночь в атмосфере аргона. ЖХ-МС анализ указывал на образование двух изомеров в соотношении 4:1. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и фильтровали через слой Celite®. Твердый кек промывали CH₃CN (20 мл) и объединенный раствор концентрировали при пониженном давлении. Оставшийся остаток очищали колоночной хроматографией с получением основного изомера этил-1-(2-(трет-бутоксид)-2-оксоэтил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-3-карбоксилата 104b (1,37 г) и побочного изомера этил-2-(2-(трет-бутоксид)-2-оксоэтил)-4,5,6,7-тетрагидро-2H-индазол-3-карбоксилата 104c (0,28 г). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, 300 К): (основной изомер) δ 1.38 (t, J=7.2 Гц, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.75 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 2.52 (t, J=5.2 Гц, 2H), 2.75 (t, J=5.2 Гц, 2H), 4.37 (q, J=7.2 Гц, 2H), 4.77 (s, 2H). ЖХ/МС (EI) m/z: 309. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, 300 К): (второстепенный изомер) δ 1.35 (t, J=7.2 Гц, 3H), 1.47 (s, 9H), 1.74-1.80 (m, 4H), 2.67 (t, J=5.2 Гц, 2H), 2.75 (t, J=5.2 Гц, 2H), 4.30 (q, J=7.2 Гц, 2H), 5.11 (s, 2H). ЖХ/МС (EI) m/z: [M+H]⁺ 309.

Стадия 2: 2-(3-(Этоксикарбонил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-1-ил)уксусная кислота (104d)

Этил-1-(2-(трет-бутоксид)-2-оксоэтил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-3-карбоксилат 104b (1,35 г, 4,38 ммоль) обрабатывали TFA (5 мл) и DCM (5 мл) и перемешивали всю ночь при к.т. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и оставшийся остаток совместно выпаривали с толуолом (10 мл) дважды. Сухой остаток 104d использовали сразу на следующей стадии.

Стадия 3: Этил-1-(2-((2S,4R)-2-((2'-хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-3-карбоксилат (104e)

К раствору остатка 104d стадии 2 (375 мг, 1,5 ммоль) добавляли (2S,4R)-N-(2'-хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида гидрохлорид (560 мг, 1,5 ммоль) в DMF (2 мл), а затем добавляли HATU (741 мг, 1,95 ммоль) и по каплям DIEA (4,5 ммоль, 0,78 мл). Смесь перемешивали в течение 1 ч при к.т. и летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Оставшийся остаток разбавляли 10% водн. карбонатом натрия (20 мл) и водой (50 мл), затем экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенный органический экстракт промывали водой и солевым раствором, затем сушили над MgSO₄. Раствор фильтровали, и растворитель удаляли при пониженном давлении. Оставшийся остаток очищали колоночной хроматографией с получением указанного соединения 104e (608 мг). ЖХ/МС (EI) m/z: [M+H]⁺ 571.

Стадия 4: 1-(2-((2S,4R)-2-((2'-Хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-3-карбоновая кислота (104f)

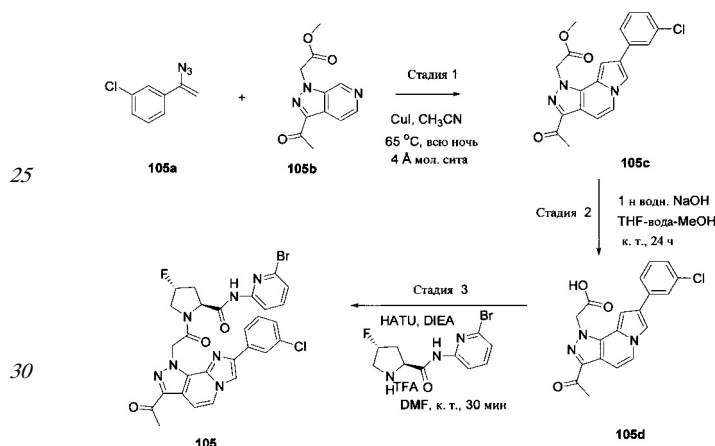
Соединение 104e стадии 3 (608 мг, 1,06 ммоль) растворяли в смеси MeOH-THF-H₂O (3 мл - 3 мл - 3 мл) и обрабатывали LiOH (100 мг, 4,25 ммоль). Реакционную смесь перемешивали всю ночь при к.т. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и оставшийся остаток подкисляли 10% водн. лимонной кислотой (10 мл). Твердое вещество 104f собирали фильтрацией, промывали водой и сушили в вакууме для применения на следующей стадии. ЖХ/МС (EI) m/z: [M+H]⁺ 543.

Стадия 5: 1-(2-((2S,4R)-2-((2'-Хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-4-

фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-3-карбоксаимид (104)

Кислоту 104f (252 мг, 0,46 ммоль) стадии 4 смешивали с NH_4Cl (125 мг, 2,32 ммоль) в DMF (3 мл). К этому раствору добавляли HATU (262 мг, 0,69 ммоль), а затем по каплям добавляли DIEA (1,38 ммоль, 0,24 мл). Смесь перемешивали в течение 3 ч при к.т. и летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Оставшийся остаток разбавляли 10% водн. карбонатом натрия (15 мл) и водой (15 мл), и затем экстрагировали этилацетатом (3×25 мл). Объединенный органический раствор промывали водой и соевым раствором, а затем сушили над MgSO_4 . Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Оставшийся остаток очищали колоночной хроматографией с получением указанного соединения 104 (160 мг). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6 , 300 K): (основной ротaмер) δ 1.53-1.61 (m, 4H), 1.99-2.16 (m, 1H), 2.38-2.41 (m, 3H), 2.54-2.56 (m, 2H), 3.40-3.53 (m, 1H), 3.93-4.07 (m, 1H), 4.68 (t, $J=8.8$ Гц, 1H), 4.90-5.14 (m, 2H), 5.36-5.49 (1H), 6.93-7.19 (m, 4H), 7.32-7.43 (m, 3H), 7.52-7.54 (m, 1H), 7.92 (t, $J=6.8$ Гц, 1H), 9.90 (s, 1H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6 , 300K): (основной ротaмер) δ -126.8, -176.06. ЖХ (способ A): $t_R=2.02$ мин. ЖХ/МС (EI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 542.

Схема 8: Синтез (2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-8-(3-хлорфенил)-1H-имидазо[1,2-а]пиразоло[3,4-с]пиридин-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксаимид (105)



Стадия 1: Метил-2-(3-ацетил-8-(3-хлорфенил)-1H-пиразоло[4,3-g]индолизин-1-ил)ацетат (105c)

Смесь 1-(1-азидовинил)-3-хлорбензола 105a (0,05 г) (полученного, как сообщено у Donthiri et al. J. Org. Chem 2014, 79, 11277-11284), метил-2-(3-ацетил-1H-пиразоло[3,4-с]пиридин-1-ил)ацетата 105b (0,195 г), CuI (1 мг) и 4 · молекулярных сит помещали в сосуд и добавляли сухой ацетонитрил (3 мл). Закупоренный сосуд нагревали при 65°C в течение 24 ч. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до к.т. и растворитель удаляли при пониженном давлении. Оставшийся остаток очищали колоночной хроматографией (элюент: DCM) с получением соединения 105c (20 мг) в виде светло-оранжевого твердого вещества.

Стадия 2: 2-(3-Ацетил-8-(3-хлорфенил)-1H-пиразоло[4,3-g]индолизин-1-ил)уксусная кислота (105d)

Твердое соединение 105c (20 мг, 0,052 ммоль) стадии 1 переносили в THF (3 мл), воду (0,3 мл) и MeOH (1 мл), а затем добавляли 1 н водн. NaOH (1 мл). Полученную в результате смесь перемешивали при к.т. всю ночь и концентрировали при пониженном давлении. Оставшийся остаток разбавляли EtOAc и водой. Органический слой отделяли,

и водный слой несколько раз экстрагировали EtOAc. Объединенный органический слой сушили и концентрировали с получением соединения 105d в виде светло-желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии.

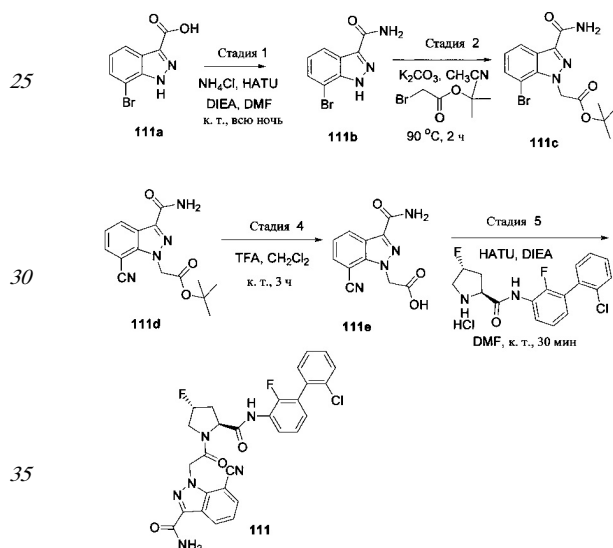
Стадия 3: (2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-8-(3-хлорфенил)-1H-имидазо[1,2-a]пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (105)

К раствору 2-(3-ацетил-8-(3-хлорфенил)-1H-пиразоло[4,3-g]индолизин-1-ил)уксусной кислоты 105d (0,052 ммоль) и (2S,4R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамидной TFA соли (0,05 ммоль) в DMF (1 мл), охлажденному до 0-5°C, добавляли DIEA (47 мкл). Затем к этому охлажденному раствору добавляли HATU (24 мг) и охлаждающую баню удаляли. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин и выливали в воду (10 мл) при перемешивании. Твердое вещество выделяли фильтрацией и очищали колоночной хроматографией (элюент: 0-1,5% MeOH в DCM)

с получением соединения 105 (10 мг) в виде светло-желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , 300 K): (основной ротамер) δ 2.48-2.52 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.78-2.94 (m, 1H), 4.04-4.27 (m, 2H), 4.95 (t, $J=7.6$ Гц, 1H), 5.51 (d, $J=52.4$ Гц, 1H), 5.77 (d, $J=16$ Гц, 1H), 5.88 (d, $J=16$ Гц, 1H), 6.99 (d, $J=8.4$ Гц, 1H), 7.19-7.23 (m, 2H), 7.54-7.56 (m, 1H), 7.69-7.71 (m, 2H), 7.75 (d, $J=8$ Гц, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.87 (d, $J=7.2$ Гц, 1H), 8.97 (br s, 1H); ^{31}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3 , 300 K): (основной ротамер) δ -176.04; ЖХ (способ А): $t_R=2.60$

мин. ЖХ/МС (EI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 640.

Схема 9: Синтез 1-(2-((2S,4R)-2-((2'-хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-7-циано-1H-индазол-3-карбоксамид (111)



Стадия 1: 7-Бром-1H-индазол-3-карбоксамид (111b)

К раствору броминдазола 111a (3 г) в DMF (30 мл) добавляли хлорид аммония (1,8 г) и DIEA (10,38 мл). Реакционную смесь охлаждали на ледяной бане, а затем добавляли HATU (5,7 г). Реакционную смесь нагревали до к.т. и перемешивали всю ночь.

Реакционную смесь выливали в воду (300 мл), содержащую LiOH (630 мг). Продукт выделяли фильтрацией и промывали водой. Коричневое твердое вещество сушили под высоким вакуумом с получением соединения 111b (2,15 г).

Стадия 2: трет-Бутил-2-(7-бром-3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)ацетата (111c)

Смесь 7-бром-1H-индазол-3-карбоксамид 111b (2,15 г), трет-бутил-бромацетата (1,45 мл) и карбоната калия (1,36 г) в безводном ацетонитриле (40 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до к.т.

и растворитель удаляли при пониженном давлении. Оставшийся остаток обрабатывали ультразвуком с водой (40 мл) и фильтровали. Полученное твердое вещество как следует промывали водой и дополнительно промывали 2:1 смесью трет-бутилового метилового эфира и гептана (30 мл) и сушили под высоким вакуумом с получением соединения 111с (2,5 г).

Стадия 3: трет-Бутил-2-(3-карбамоил-7-циано-1H-индазол-1-ил)ацетат (111d)

Смесь трет-бутил-2-(7-бром-3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)ацетата 111с (0,5 г), цианида цинка (0,198 г), Pd(dppf)Cl₂ (0,115 г) и Pd₂(dba)₃ (0,129 г) в DMF (5 мл) и воде (1 мл) барботировали аргоном в течение 5 мин. Сосуд затем закупоривали и нагревали при 80°C в течение 3 ч. После охлаждения реакционной смеси до к.т. ее разбавляли EtOAc. Смесь затем промывали водой и насыщенным водн. раствором NaHCO₃.

Отделенные органический слой сушили (Na₂SO₄) и концентрировали. Оставшийся остаток очищали колоночной хроматографией (0-2% MeOH в DCM) с получением слегка желтого твердого вещества (0,3 г). Твердое вещество затем промывали эфиром (3 мл) с получением соединения 111d (0,23 г) в виде бесцветного твердого вещества.

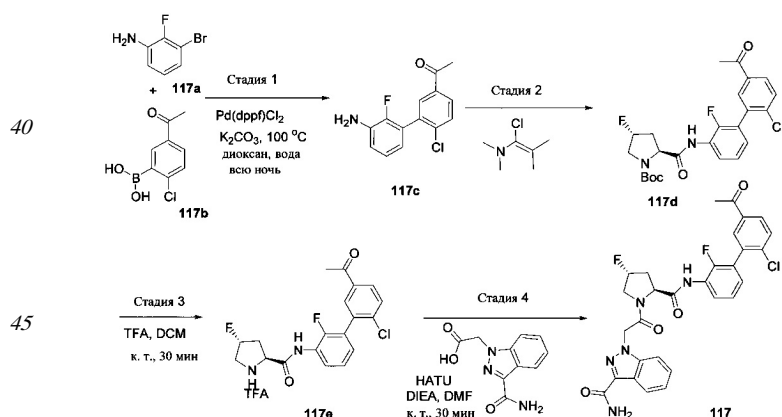
Стадия 4: 2-(3-Карбамоил-7-циано-1H-индазол-1-ил)уксусная кислота (111e)

Указанное соединение 111e получали из трет-бутил-2-(3-карбамоил-7-циано-1H-индазол-1-ил)ацетата (50 мг) способом, подобным описанному на стадии 2 схемы 7, и использовали на следующей стадии без очистки.

Стадия 5: 1-(2-((2S,4R)-2-((2'-Хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-7-циано-1H-индазол-3-карбоксамид (111)

2-(3-Карбамоил-7-циано-1H-индазол-1-ил)уксусную кислоту 111e стадии 4 выше соединяли с (2S,4R)-N-(2'-хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамидом гидрохлоридом с применением процедуры, описанной на стадии 6 схемы 3. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (0-2% MeOH в DCM) с получением указанного соединения 111 (50 мг). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD, 300 К): (основной ротамер) δ 2.65-2.75 (m, 1H), 4.1-4.14 (m, 1H), 4.16-4.24 (m, 1H), 4.89 (t, J=8.4 Гц, 1H), 5.52 (d, J=52.8 Гц, 1H), 5.73 (d, J=17.6 Гц, 1H), 5.89 (d, J=17.6 Гц, 1H), 7.07 (t, J=7.2 Гц, 1H), 7.19 (t, J=8 Гц, 1H), 7.28-7.44 (m, 5H), 7.49-7.59 (m, 1H), 7.87 (d, J=7.2 Гц, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.97 (t, J=7.2 Гц, 1H), 8.59 (d, J=8 Гц, 1H). ³¹F ЯМР (376 МГц, CD₃OD, 300 К): (основной ротамер) δ -178.5, -128.8. ЖХ (способ А): t_R=2.09 мин. ЖХ/МС (EI) m/z: [M+H]⁺ 563.

Схема 10: 1-(2-((2S,4R)-2-((5'-Ацетил-2-хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (117)



Стадия 1: 1-(3'-Амино-6-хлор-2'-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)этанон (117с)

К смеси 3-бром-2-фторанилина 117a (1,0 г), (5-ацетил-2-хлорфенил)бороновой кислоты 117b (3,132 г), Pd(dppf)Cl₂ (0,860 г) и K₂CO₃ (3,64 г) в атмосфере аргона добавляли диоксан (40 мл) и воду (10 мл). Смесь барботировали аргоном в течение 5 мин и нагревали при перемешивании при 100°C всю ночь. Реакционную смесь затем
 5 фильтровали через слой Celite® и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Оставшийся остаток очищали колоночной хроматографией (0-0,5% MeOH в DCM) с получением соединения 117c (0,9 г) в виде оранжево-желтого масла.

Стадия 2: (2S,4R)-трет-Бутил-2-((5'-ацетил-2'-хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат (117d)

10 В ледяной раствор (2S,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-фторпирролидин-2-карбоновой кислоты (0,25 г, 1,07 ммоль) в DCM (15 мл) по каплям добавляли 1-хлор-N,N,2-триметилпроп-1-ен-1-амин (1,2 ммоль, 0,16 мл, 1,1 эквив.) при перемешивании. Перемешивание продолжали в течение 3 ч при этой температуре. Затем добавляли
 15 твердый 1-(3'-амино-6-хлор-2'-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)этанон 117c (256 мг, 0,97 ммоль), а затем DIEA (0,56 мл, 3,6 ммоль, 3 эквив.). Охлаждающую баню удаляли и реакционную смесь перемешивали всю ночь при к.т. Растворитель совместно выпаривали с MeOH (3 мл). Оставшийся остаток затем растворяли в хлороформе (30 мл) и промывали
 20 последовательно холодным 1 н водн. HCl (3×20 мл), водой (30 мл) и насыщенным водн. раствором NaHCO₃ (30 мл). Органический слой сушили (Na₂SO₄) и концентрировали при пониженном давлении. В заключение остаток перемешивали с 1:1 раствором DCM и гептана (15 мл). Продукт выделяли фильтрацией и сушили под высоким вакуумом с получением соединения 117d (0,2 г) в виде белого твердого вещества.

Стадия 3: (2S,4R)-N-(5'-Ацетил-2'-хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамидная TFA соль (117e)

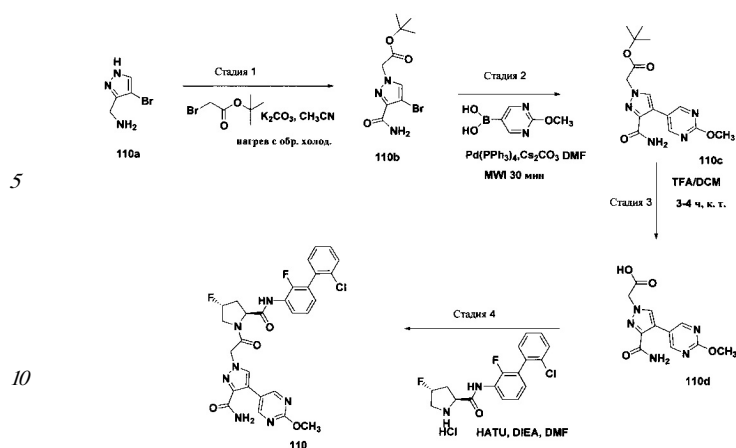
25 (2S,4R)-трет-Бутил-2-((5'-ацетил-2'-хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат 117d (110 мг) перемешивали в DCM (2 мл) и TFA (2 мл) в течение 30 мин. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и полученный в результате остаток 117e использовали без дополнительной очистки на следующей
 30 стадии.

Стадия 4: 1-(2-((2S,4R)-2-((5'-Ацетил-2'-хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксаимид (117)

Указанное соединение 117 получали способом, подобным описанному на стадии 3
 35 схемы 8. Таким образом, (2S,4R)-N-(5'-ацетил-2'-хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамидную TFA соль 117e (полученную на стадии 3) соединяли с 2-(3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)уксусной кислотой (0,05 г) с применением HATU (0,104 г) и DIEA (0,2 мл) в DMF (1,5 мл). Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (0-2% MeOH в DCM) с получением соединения 117 (60 мг). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD, 300 K): (основной ротамер) δ 2.65-2.75 (m, 1H), 3.91-4.04 (m, 1H), 4.20-
 40 4.29 (m, 1H), 4.84 (t, J=8 Гц, 1H), 5.48 (d, J=52 Гц, 1H), 5.42 (d, J=17.2 Гц, 1H), 5.57 (d, J=17.2 Гц, 1H), 7.12 (t, J=6.8 Гц, 1H), 7.21-7.32 (m, 2H), 7.43 (t, J=7.2 Гц, 1H), 7.59 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.65 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.96-8.02 (m, 2H), 8.22 (d, J=8 Гц, 1H). ³¹F ЯМР (376 МГц, CD₃OD, 300 K): (основной ротамер) δ -128.5, -178.6 ppm. ЖХ (способ

45 A): t_R=1.92 мин. ЖХ/МС (EI) m/z: [M+H]⁺ 580.

Схема 11: Синтез 1-(2-((2S,4R)-2-((2'-хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-4-(2-метоксиимидазин-5-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамида (110)



Стадия 1: трет-Бутил 2-(4-бром-3-карбамоил-1Н-пиразол-1-ил)ацетат (110b)

Смесь 4-бром-1Н-пиразол-3-карбоксамида 110a (1,0 г, 5,26 ммоль), трет-бутил-
 бромацетата (1,13 г, 0,84 ммоль) и карбоната калия (798 мг, 5,78 ммоль) в
 безводном ацетонитриле (20 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 5 ч.
 Реакционную смесь затем охлаждали до к.т. и растворитель удаляли при пониженном
 давлении. Остаток переносили в смесь 1:1 DCM и воды (100 мл: 100 мл). Два слоя
 разделяли, и органический слой промывали водой (2×100 мл). В заключение
 органический слой сушили (Na₂SO₄) и концентрировали. Полученный в результате
 остаток очищали колоночной хроматографией с получением трет-бутил-2-(4-бром-3-
 карбамоил-1Н-пиразол-1-ил)ацетата 110b.

Стадия 2: трет-Бутил-2-(3-карбамоил-4-(2-метоксипиримидин-5-ил)-1Н-пиразол-1-
 ил)ацетат (110c)

Смесь трет-бутил-2-(4-бром-3-карбамоил-1Н-пиразол-1-ил)ацетата 110b (150 мг, 0,49
 ммоль), (2-метоксипиримидин-5-ил)бороновой кислоты (154 мг, 1 ммоль), карбоната
 цезия (380 мг, 1,17 ммоль) и DMF (2 мл) продували аргоном в сосуде под давлением в
 течение 5 мин. Затем добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0) (30 мг, 0,025
 ммоль) в атмосфере аргона и сосуд под давлением закупоривали и облучали
 микроволновым излучением при 90°C в течение 30 мин. Реакционную смесь охлаждали
 до к.т. и растворитель удаляли при пониженном давлении. Оставшийся остаток очищали
 колоночной хроматографией с получением соединения 110c.

Стадия 3: 2-(3-Карбамоил-4-(2-метоксипиримидин-5-ил)-1Н-пиразол-1-ил)уксусная
 кислота (110d)

трет-Бутил-2-(3-карбамоил-4-(2-метоксипиримидин-5-ил)-1Н-пиразол-1-ил)ацетат
 110c (120 мг, 0,36 ммоль) в DCM (5 мл) обрабатывали TFA (5 мл). После завершения
 реакции (как исходили из анализа ЖХ-МС) растворитель удаляли при пониженном
 давлении. Оставшееся вещество 110d использовали сразу на следующей стадии.

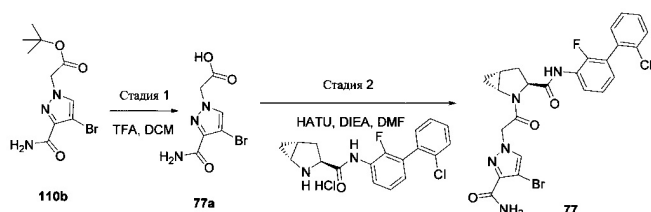
Стадия 4: 1-(2-((2S,4R)-2-((2'-Хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-4-
 фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-4-(2-метоксипиримидин-5-ил)-1Н-пиразол-3-
 карбоксамида (110)

2-(3-Карбамоил-4-(2-метоксипиримидин-5-ил)-1Н-пиразол-1-ил)уксусную кислоту
 110d (0,36 ммоль) стадии 3 растворяли в DMF (4 мл) и добавляли DIEA (1,8 ммоль), а
 затем добавляли (2S,4R)-N-(2'-хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4-фторпирролидин-2-
 карбоксамида гидрохлорид (120 мг, 0,32 ммоль) при 5°C. Затем медленно добавляли
 HATU (287 мг, 0,76 ммоль) при этой температуре и реакционную смесь перемешивали
 в течение 3 ч при к.т. Реакционную смесь затем добавляли к воде (50 мл + 10 г твердый
 NaCl) и экстрагировали DCM (2×25 мл). Органический слой промывали последовательно

водным раствором NaHCO_3 (20 мл), водой (20 мл) и соевым раствором (20 мл), затем сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Оставшийся остаток очищали колоночной хроматографией (элюировали $\text{DCM}/\text{CH}_3\text{OH}$) с получением

указанного соединения 110. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, 300 К): (основной ротамер) δ 2.20-2.26 (m, 1H), 2.51-2.62 (m, 1H), 3.79-3.91 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 4.09-4.17 (m, 1H), 4.80 (t, $J=8.0$ Гц, 1H), 5.17-5.41 (m, 2H), 5.50 (d, $J=7$ Гц, 1H), 7.08 (t, $J=7.2$ Гц, 1H), 7.24 (t, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.39-7.47 (m, 4H), 7.58-7.61 (m, 1H), 7.96-8.13 (m, 2H), 8.74 (s, 2H), 10.05 (s, 1H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, 300 К): (основной ротамер) δ -126.84, -175.97 ppm. ЖХ (способ А): $t_R=1.85$ мин. ЖХ/МС (EI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 596.

Схема 12: Синтез (1R,3S,5R)-2-(2-(4-бром-3-карбамоил-1H-пиразол-1-ил)ацетил)-N-(2'-хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (77)



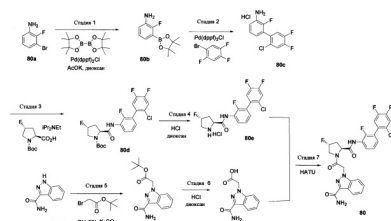
Стадия 1: 2-(4-Бром-3-карбамоил-1H-пиразол-1-ил)уксусная кислота (77a) трет-Бутил-2-(4-бром-3-карбамоил-1H-пиразол-1-ил)ацетат 110b (120 мг, 0,40 ммоль) в DCM (5 мл) обрабатывали TFA (5 мл) способом, подобным описанному для стадии 2 схемы 7. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении, и оставшееся вещество использовали сразу на следующей стадии синтеза.

Стадия 2: (1R,3S,5R)-2-(2-(4-Бром-3-карбамоил-1H-пиразол-1-ил)ацетил)-N-(2'-хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксаимид (77)

Указанное соединение 77 (50 мг) получали из 2-(4-бром-3-карбамоил-1H-пиразол-1-ил)уксусной кислоты 77a и (1R,3S,5R)-N-(2'-хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида гидрохлорида (131 мг) способом, подобным

описанному для схемы 5. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, 300 К): (основной ротамер) δ 0.65 (d, $J=1.6$ Гц, 1H), 0.97-1.02 (m, 1H), 1.86-1.88 (m, 1H), 2.24-2.29 (m, 2H), 3.66 (t, $J=5.2$ Гц, 1H), 4.52-4.56 (m, 1H), 5.19-5.47 (m, 2H), 7.09 (t, $J=7.2$ Гц, 1H), 7.24 (t, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.39-7.47 (m, 4H), 7.59-7.61 (m, 1H), 7.94 (t, $J=7.2$ Гц, 1H), 7.99 (s, 1H), 9.79 (s, 1H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, 300 К): (основной ротамер) δ -126.64. ЖХ (способ А): $t_R=1.97$ мин. ЖХ/МС (EI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 560.

Схема 13: Синтез 1-(2-((2S,4R)-2-((2'-хлор-2,4',5'-трифтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамида (80)



Стадия 1: 2-Фтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилин (80b)

Раствор 3-бром-2-фторанилина (0,5 г, 2,63 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (1,67 г, 6,6 ммоль) и KOAc (0,77 г) в диоксане (10 мл) дегазировали

и перезаполняли дважды аргоном. К этому раствору добавляли $\text{Pd(dppf)}_2\text{Cl}_2$ (289 мг) в атмосфере аргона. Раствор нагревали при 90°C в течение 15 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Оставшийся остаток очищали колоночной хроматографией с получением соединения 80b (803 мг).

Стадия 2: 2'-Хлор-2,4',5'-трифтор-[1,1'-бифенил]-3-амин гидрохлорид (80c)

Раствор 2-фтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилина 80b (26,0 г, 110 ммоль), 1-бром-2,4,5-трифторбензола (12,5 г, 60 ммоль) и K_2CO_3 (38 г, 275 ммоль) в смеси растворителей диоксана (250 мл) и воды (63 мл) дегазировали и перезаполняли дважды аргоном. К этому раствору добавляли $\text{Pd(dppf)}_2\text{Cl}_2$ (8,04 г) в атмосфере аргона.

Раствор нагревали с обратным холодильником в течение 15 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Оставшийся остаток очищали колоночной хроматографией. Фракции требуемого продукта собирали и концентрировали, а затем HCl соль соединения 80c получали обработкой HCl/MeOH . Получали 13,1 г соединения 80c.

Стадия 3: (2S,4R)-трет-Бутил-2-((2'-хлор-2,4',5'-трифтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (80d)

В ледяной раствор (2S,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-фторпирролидин-2-карбоновой кислоты (9,5 г, 40,7 ммоль) в DCM (200 мл) по каплям добавляли 1-хлор-N,N,2-триметил-1-пропениламин (5,92 мл, 1,1 эквив.) при перемешивании. Перемешивание продолжали в течение 3 ч при этой температуре, а затем добавляли твердый 2'-хлор-2,4',5'-трифтор-[1,1'-бифенил]-3-амин гидрохлорид 80c (13,1 г, 44,5 ммоль), а затем DIEA (21,3 мл). Охлаждающую баню удаляли и реакционную смесь перемешивали всю ночь при к.т. Реакционную смесь затем добавляли к воде (120 мл) и экстрагировали DCM (2×120 мл). Органический слой промывали последовательно водным раствором NaHCO_3 (20 мл), водой (20 мл) и соевым раствором (20 мл), а затем сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Оставшийся остаток очищали колоночной хроматографией (элюировали с гексанами/ EtOAc) с получением 14,1 г требуемого указанного соединения 80d.

Стадия 4: (2S,4R)-N-(2'-Хлор-2,4',5'-трифтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида гидрохлорид (80e)

(2S,4R)-трет-Бутил-2-((2'-хлор-2,4',5'-трифтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат 80d (1,0 г) переносили в 4 н HCl в диоксане (10 мл) и полученную в результате реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч.

Растворитель затем удаляли при пониженном давлении и оставшийся остаток 80e использовали сразу без дополнительной очистки.

Стадия 5: трет-Бутил-2-(3-карбамоил-1Н-индазол-1-ил)ацетат (80g)

1Н-Индазол-3-карбоксамида 80f (56 г, 347 ммоль) растворяли в CH_3CN (500 мл). К этому раствору добавляли трет-бутил-2-бромацетат (82 г, 61,5 мл) и карбонат калия (77,4 г, 560 ммоль). Смесь нагревали при 90°C в течение 3 ч в атмосфере аргона. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и фильтровали через слой Celite®. Твердый кек промывали CH_3CN (120 мл) и объединенный фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Оставшийся остаток очищали колоночной хроматографией с получением указанного соединения 80g (70 г).

Стадия 6: 2-(3-Карбамоил-1Н-индазол-1-ил)уксусная кислота (80h)

трет-Бутил-2-(3-карбамоил-1Н-индазол-1-ил)ацетат 80g (1,0 г) переносили в 4 н HCl в диоксане (10 мл) и полученную в результате реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Растворитель затем удаляли при пониженном давлении и оставшийся

остаток 80h использовали сразу без дополнительной очистки.

Стадия 7: 1-(2-((2S,4R)-2-((2'-Хлор-2,4',5'-трифтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (80)

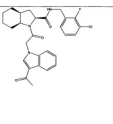
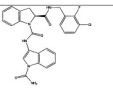
К раствору 2-(3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)уксусной кислоты 80h (5,3 г, 24,2 ммоль), (2S,4R)-N-(2'-хлор-2,4',5'-трифтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида гидрохлорида 80e (9,0 г, 22,0 ммоль) в DMF (50 мл) добавляли НАТУ (10 г), а затем по каплям добавляли DIEA (18,0 мл) при к.т. Смесь перемешивали в течение 1 ч при к.т. и летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Оставшийся остаток разбавляли 10% водн. карбонатом натрия (50 мл) и экстрагировали этилацетатом. Органический экстракт промывали водой и соевым раствором, затем сушили над $MgSO_4$. Раствор фильтровали, и фильтрат выпаривали при пониженном давлении. Оставшийся остаток очищали колоночной хроматографией с получением указанного соединения 80 (10,0 г). 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$, 300 K): (основной ротамер) δ 2.13-2.26 (m, 1H), 2.45-2.57 (m, 1H), 3.88-4.00 (m, 1H), 4.18-4.27 (m, 1H), 4.76 (t, $J=8.4$ Гц, 1H), 5.43-5.68 (m, 3H), 7.07-7.09 (m, 1H), 7.20-7.27 (m, 2H), 7.35-7.42 (m, 2H), 7.59-7.64 (m, 2H), 7.85-7.89 (m, 1H), 7.91-7.99 (m, 1H), 8.17 (d, $J=8.4$ Гц, 1H), 10.00 (s, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, $DMSO-d_6$, 300K): (основной ротамер) δ -126.7, -135.8, -139.4, -175.9. ЖХ (способ А): $t_R=2.28$ мин. ЖХ/МС

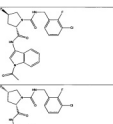
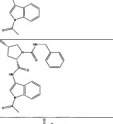
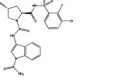
(EI) m/z : $[M+H]^+$ 574.

Пример 7. Неограничивающие примеры соединений формулы I

В таблице 1 показаны иллюстративные соединения формулы I с характеризующими данными. Анализ примера 8 использовали для определения IC_{50} соединений. Другие анализы стандартного фактора ингибирования D также были доступны. Три *** использовали для обозначения соединений с IC_{50} менее чем 1 микромоль; две ** обозначали соединение с IC_{50} от 1 микромоля до 10 микромоль, и одна * обозначала соединения с IC_{50} более чем 10 микромоль.

Таблица 1

№ соед.	Структура	Название	IC ₅₀	RT мин (способ А или В)	MS (M+1)
1		(2S,4R)-N-(2'-хлор-2,4,5-трифторфенил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид-1H-индазол-3-карбоксамид	***	2.33 (A)	510
2		(S)-N1-(1-карбамоил-1H-индазол-3-ил)-N2-(3-хлор-2-фторфенил)-индазол-1,2-дикарбоксамид	**	2.04 (A)	506

№ соед.	Структура	Название	IC ₅₀	RT мин (способ А или В)	MS (M+1)
3		(2S,4R)-N2-(1-индазол-3-ил)-N1-(3-хлор-2-фторфенил)-4-фторпирролидин-1,2-дикарбоксамид	*	2.07 (A)	475
4		(2S,4S)-N2-(1-индазол-3-ил)-N1-(3-хлор-2-фторфенил)-4-фторпирролидин-1,2-дикарбоксамид	*	2.05 (A)	475
5		(2S,4S)-N2-(1-индазол-3-ил)-N1-бифенил-4-фторпирролидин-1,2-дикарбоксамид	*	1.78 (A)	423
6		(2S,4R)-N1-(1-карбамоил-1H-индазол-3-ил)-N2-(3-хлор-2-фторфенил)-индазол-1,2-дикарбоксамид	*	1.33 (A)	526

5

10

№ соед.	Структура	Название	КС ₀	RT мин (способ А или В)	MS (M+1)
7		(2S,4R)-N1-(1-метил-Н-индол-3-ил)-N2-(3-хлор-2-фторбензилсульфонил)-4-фторпирролидин-1,2-дикарбоксимид	*	1,67 (А)	525
8		(R)-N2-(1-метил-Н-индол-3-ил)-N1-(3-хлор-2-фторбензил)-4,4-дифторпирролидин-1,2-дикарбоксимид	*	2,25 (А)	493
9		(R)-N2-(1-метил-Н-индол-3-ил)-N1-(3-хлор-2-фторбензил)-пирролидин-1,2-дикарбоксимид	*	2,14 (А)	457
10		3-(2S,4R)-2-(3-(3-хлорбензил)-Н-индол-2-ил)-4-фторпирролидин-1-карбоксимид-Н-индол-1-карбоксимид	**	1,49 (А)	467

15

№ соед.	Структура	Название	КС ₀	RT мин (способ А или В)	MS (M+1)
11		2-(3-метил-Н-индол-1-ил)-1-((2S,4R)-2-(3-(3-хлорбензил)-Н-индол-2-ил)-4-фторпирролидин-1-ил)этанол	*	1,46 (А)	465
12		3-(2S,4R)-2-(5-(6-бромпирролидин-2-ил)-Н-индол-2-ил)-4-фторпирролидин-1-карбоксимид-Н-индол-1-карбоксимид	**	1,34 (А)	512
13		2-(3-метил-Н-индол-1-ил)-1-((2S,4R)-2-(3-(6-бромпирролидин-2-ил)-Н-индол-2-ил)-4-фторпирролидин-1-ил)этанол	**	1,43 (А)	510

20

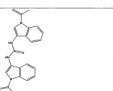
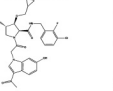
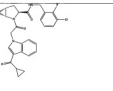
№ соед.	Структура	Название	КС ₀	RT мин (способ А или В)	MS (M+1)
14		3-(2S,4R)-2-(5-(3-хлор-Н-бензо[б]индазол-2-ил)-4-фторпирролидин-1-карбоксимид)-Н-индол-1-карбоксимид	**	1,42 (А)	441
15		2-(3-метил-Н-индол-1-ил)-1-((2S,4R)-2-(5-(3-хлор-Н-бензо[б]индазол-2-ил)-4-фторпирролидин-1-ил)этанол	*	1,54 (А)	439
16		(R)-N2-(1-метил-Н-индол-3-ил)-N1-(2-фтор-3-(трифторметокси)фенил)пирролидин-1,2-дикарбоксимид	*	2,30 (А)	493

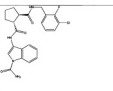
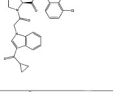
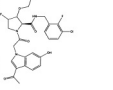
30

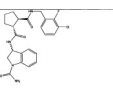
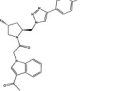
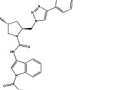
№ соед.	Структура	Название	КС ₀	RT мин (способ А или В)	MS (M+1)
17		(R)-N1-(1-метил-Н-индол-3-ил)-1-(2-(3-хлор-2-фторбензил)этил)-4,4-дифторпирролидин-2-карбоксимид	*	2,28 (А)	478
18		(2S,3R)-1-(2-(3-метил-Н-индол-1-ил)этил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-3-(циклопропанметил)пирролидин-2-карбоксимид	***	2,12 (А)	526
19		(2S,4R)-N1-(1-метил-Н-индол-3-ил)-N2-(3-хлор-2-фторбензил)-4-(7-метокси-2-фенилсульфил)пирролидин-1,2-дикарбоксимид	*	2,10 (А)	706

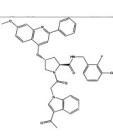
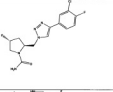
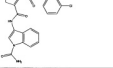
40

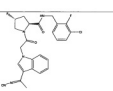
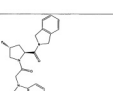
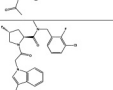
45

№ соед.	Структура	Название	КС ₁₀	RT мин (сложоб А или В)	MS (M+1)
20		1,3-бис(1-метил-1H-индо-3-ил)этан	*	1.98 (A)	375
21		(2S,3S,4S)-1-(2-(3-ацети-6-гидрокс-1H-индо-1-ил)метил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-3-(циклопропанкарбонил)-1H-индо-1-ил-метил-2-карбоксимид	***	1.91 (A)	560
22		(1R,3S,5R)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-(2-(3-хлор-2-фторбензил)-1H-индо-1-ил)метил-3-метил-2-карбоксимид	***	2.07 (A)	494

№ соед.	Структура	Название	КС ₁₀	RT мин (сложоб А или В)	MS (M+1)
23		(1R,3R)-N-(4-(1-карбоксимидил-1H-индо-3-ил)-N2-(3-хлор-2-фторбензил)циклопентан-1,2-дифторбензил	**	1.87 (A)	437
24		(2S,4R)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-1-(2-(3-хлор-2-фторбензил)-1H-индо-1-ил)метил-2-карбоксимид	***	2.02 (A)	500
25		(2S)-1-(2-(3-ацети-6-гидрокс-1H-индо-1-ил)метил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-3-(циклопропанкарбонил)-1H-индо-1-ил-метил-2-карбоксимид	***	1.82 (A)	560

№ соед.	Структура	Название	КС ₁₀	RT мин (сложоб А или В)	MS (M+1)
26		(1R,3R)-N-(4-(1-карбоксимидил-1H-индо-3-ил)-N2-(3-хлор-2-фторбензил)циклопентан-1,2-дифторбензил	*	1.35 (A)	439
27		2-(3-ацети-6-гидрокс-1H-индо-1-ил)-1-(2S,4R)-4-фтор-2-(4-(4-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил-1-метил-2-карбоксимид	*	1.72 (A)	464
28		1-(2S,4R)-4-фтор-2-(4-(4-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил-1-метил-2-карбоксимид	*	1.60 (A)	466

№ соед.	Структура	Название	КС ₁₀	RT мин (сложоб А или В)	MS (M+1)
29		(2S,4R)-1-(2-(3-ацети-1H-индо-1-ил)метил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-4-(7-метокси-2-фенилпропан-4-ил)-1H-индо-1-ил-метил-2-карбоксимид	*	2.00 (A)	705
30		(2S,4R)-2-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил-4-фтор-1H-индо-1-ил-метил-2-карбоксимид	*	1.15 (A)	342
31		N1-(1-карбоксимидил-1H-индо-3-ил)-N2-(3-хлор-2-фторбензил)циклопентан-1,2-дифторбензил	*	1.97 (A)	455

№ соед.	Структура	Название	КС ₁₀	RT мин (сложоб А или В)	MS (M+1)
32		(2S,4R)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-1-(2-(3-хлор-2-фторбензил)-1H-индо-1-ил)метил-4-фтор-1H-индо-1-ил-метил-2-карбоксимид	**	1.48 (A)	498
33		2-(3-ацети-6-гидрокс-1H-индо-1-ил)-1-(2S,4R)-4-фтор-2-(4-(4-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил-1-метил-2-карбоксимид	*	0.95 (A)	434
34		(2S,4R)-1-(2-(3-ацети-1H-индо-1-ил)метил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-4-фтор-N-метилпирролидин-2-карбоксимид	*	1.35 (A)	488

№ соед.	Структура	Название	IC ₅₀	RT мин (соед. А или В)	MS (M+1)
35		(2S,3aS,7aS)-1-(2-(3-метил-6-гидрокси-1H-индо-1-ил)метил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)октагидро-1H-индо-2-карбоксамид	***	1.30 (A)	536
36		(2S,4R)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-1-(2-(3-амино-1H-индо-1-ил)метил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	1.38 (A)	457
37		(2S,4R)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-4-фтор-1-(2-(4-оксо-3,4-дигидро-1H-карбазол-9(2H)-ил)метил)пирролидин-2-карбоксамид	***	1.18 (A)	500

№ соед.	Структура	Название	IC ₅₀	RT мин (соед. А или В)	MS (M+1)
38		1-(1-(3-метил-2-фторбензилкарбамид)-4-фторпирролидин-1-ил)-3-(1H-индо-3-ил)-1-оксопиперидин-2-карбоксамид	*	1.66 (A)	561
39		(2S,4R)-1-(3S)-2-амино-3-(1H-индо-3-ил)пирролидин-5-карбоксамид-N-(3-хлор-2-фторбензил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	*	0.40 (A)	461
40		2-(1-метил-6-гидрокси-1H-индо-1-ил)-1-((2S,4R)-2-(5-(6-фторпирролидин-2-ил)-1H-индо-3-ил)-4-фторпирролидин-1-ил)этанол	**	0.93 (A)	526

№ соед.	Структура	Название	IC ₅₀	RT мин (соед. А или В)	MS (M+1)
41		(3S)-2-(2-(3-метил-6-гидрокси-1H-индо-1-ил)метил)-N-(3-фтор-3-(трифторметокси)фенил)-1,4-диокса-7-оксопирролидин-5-карбоксамид	**	1.21 (A)	566
42		(2S,4R)-1-(2-(3-метил-1H-индо-1-ил)метил)-N-(2,3-дигидро-1H-индол-1-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	**	1.06 (A)	448
43		(2S,4R)-1-(2-(3-метил-1H-индо-1-ил)метил)-N-(2,3-дигидро-1H-индол-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	1.05 (A)	448

№ соед.	Структура	Название	IC ₅₀	RT мин (соед. А или В)	MS (M+1)
44		(2S,4R)-1-(2-(3-метил-1H-индо-1-ил)метил)-N-(4-хлор-2,3-дигидро-1H-индол-1-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	**	1.15 (A)	482
45		(2S,4R)-1-(2-(3-метил-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-ил)метил)-4-фтор-N-(3-(трифторметилтио)фенил)пирролидин-2-карбоксамид	***	1.16 (A)	511
46		(2S,4R)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-4-фтор-1-(2-(3-нитро-1H-индо-1-ил)метил)пирролидин-2-карбоксамид	***	1.37 (A)	477

101525303545

5

10

15

20

25

30

35

40

45

№ соед.	Структура	Название	К _{ов}	RT мин (способ А или В)	MS (M+1)
60		2-((2S,4R)-2-(3-хлор-2-фторбензилкарбамил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксогидро-1Н-пиримидин-3,4-дигидро-3-индофосфат	**	0.86 (A)	542
61		2-((2S,4R)-1-(2-(3-метил-1Н-индо-1-ил)метил)-4-фторпирролидин-2-карбонил)-метил-5-хлор-4-фторфенилфосфонат	***	1.82 (A)	610
62		(2S,3aR,6aR)-1-(2-(3-метил-6-гидрокси-1Н-индо-1-ил)метил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-октидриксилон	***	1.88 (A)	512

№ соед.	Структура	Название	К _{ов}	RT мин (способ А или В)	MS (M+1)
		гидро-2-карбонил			
63		3-((2S,4R)-1-(2-(3-метил-1Н-индо-1-ил)метил)-4-фторпирролидин-2-карбонил)-метил-5-хлор-4-фторфенилфосфонат	***	0.98 (A)	554
64		(2S,4R)-1-(2-(3-метил-6-гидрокси-1Н-индо-1-ил)метил)-N-((1R,2S)-1-(инкопиримидин-2-карбонил)-2-винилпирролидин-4-ил)-4-фторпирролидин-2-карбонил	**	1.16 (A)	561

№ соед.	Структура	Название	К _{ов}	RT мин (способ А или В)	MS (M+1)
65		(2S,4R)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-1-(2-(1,1-диметил-4Н-бензо[1,2,4]тиазин-4-ил)метил)-4-фторпирролидин-2-карбонил	*	1.25 (A)	497
66		(2S,3aR,7aR)-1-(2-(3-метил-6-гидрокси-1Н-индо-1-ил)метил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-октагидро-1Н-индо-2-карбонил	**	1.93 (A)	526
67		2-((2S,4R)-2-(3-хлор-2-фторбензилкарбамил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксогидро-1Н-пиримидин-3,4-дигидро-3-индо-1-ил	*	2.71 (A)	587

№ соед.	Структура	Название	К _{ов}	RT мин (способ А или В)	MS (M+1)
		бискарбонил			
68		(2S,4R)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-1-(2-(3,4-дигидро-1Н-пиримидин-3,4-бискарбонил)-4-фторпирролидин-2-карбонил)	*	1.38 (A)	487
69		(2S,4R)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-4-фтор-1-(2-(метилсульфонил)-3,4-дигидро-1Н-пиримидин-3,4-бискарбонил)-4-фторпирролидин-2-карбонил	**	2.06 (A)	565
70		2-((2S,4R)-2-(3-хлор-2-фторбензилкарбамил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксогидро-1Н-пиримидин-3,4-дигидро-3-индо-1-ил	*	2.16 (A)	601

5

№ соед.	Структура	Название	КС ₀	RT мин (способ А или В)	MS (M+1)
		пиримидин-3,4- дигидро-2(1H)-ил)- 3-оксопропановая кислота			
71		(2S,4R)-1-(2-(1-(4-хлор-2-фторбензил)-1H-пиридин-3-ил)-2-оксоэтил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-4-фторпропан-2-карбоновая кислота	*	2.31 (A)	488
72		(2S,4R)-1-(2-(1-(3-хлор-2-фторбензил)-1H-пиридин-3-ил)-2-оксоэтил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-4-фторпропан-2-карбоновая кислота	*	1.88 (A)	587

10

№ соед.	Структура	Название	КС ₀	RT мин (способ А или В)	MS (M+1)
73		(2S,4R)-1-(2-(1-(1H-пиридин-4-ил)-1H-пиридин-3-ил)-2-оксоэтил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-4-фторпропан-2-карбоновая кислота	***	1.00 (A)	500
74		(2S,4R)-1-(2-(1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-фтор-1-(2-(3-(1-фторпиридин-3-ил)-1H-пиридин-3-ил)-2-оксоэтил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-4-фторпропан-2-карбоновая кислота	***	1.61 (A)	478
75		(2S,4R)-1-(2-(1-(1H-пиридин-5-ил)-1H-пиридин-3-ил)-2-оксоэтил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-4-фторпропан-2-карбоновая кислота	***	0.84 (A)	500

20

№ соед.	Структура	Название	КС ₀	RT мин (способ А или В)	MS (M+1)
76		(2S,4R)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-4-фтор-1-(2-(3-сульфамид-1H-пиридин-3-ил)-2-оксоэтил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-4-фторпропан-2-карбоновая кислота	***	1.62 (A)	511
77		(1R,3S,5R)-2-(2-(4-фтор-3-карбиноил-1H-пиридин-3-ил)-2-оксоэтил)-N-(2'-хлор-2-фторбензил)-3-ил)-2-амбицикл[3.1.0]гексан-3-карбоновая кислота	***	1.97 (A)	560
78		(2S,4R)-1-(2-(1-(1-амино-2,2,2-трифторэтил)-1H-пиридин-3-ил)-2-оксоэтил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-4-фторпропан-2-карбоновая кислота	**	1.45 (A)	531

30

№ соед.	Структура	Название	КС ₀	RT мин (способ А или В)	MS (M+1)
79		(2S,4R)-1-(2-(1-(3-аминил-7-имино-1H-пиридин-1-ил)-2-оксоэтил)-N-(2'-хлор-2-фторбензил)-3-ил)-4-фторпропан-2-карбоновая кислота	***	2.41 (A)	561
80		1-(2-(2S,4R)-2-(2'-хлор-2,4,5'-трифторбензил)-3-карбиноил)-4-фторпропан-1-ил)-2-оксоэтил)-1H-пиридин-3-карбоновая кислота	***	2.28 (A)	574
81		(2S,4R)-1-(2-(1-(3-аминил-5-(1-(1,3-диоксогексидин-2-ил)-2-аминил)-1H-пиридин-3-ил)-2-оксоэтил)-N-(6-фторпропан-2-ил)-4-фторпропан-2-карбоновая кислота	***	2.17 (A)	674

40

45

5

10

15

20

25

30

35

40

45

№ соед.	Структура	Название	К _{ов}	RT мин (способ А или В)	MS (M+1)
		фторпропилам- 2-карбоксамид			
82		(2S,4R)-1-(2-(4-хлор-2,5-дифторфенил)-N-(2',3'-хлор-2,4,5'-трифторфенил)-3-нитро-4-фторпропилам)-2-карбоксамид	***	2.87 (A)	572
83		1-(2-(2S,4R)-2-(2'-хлор-2,5'-трифторфенил)-3-нитрофенил)-4-фторпропилам)-1-но)-2-оксотиазол-1(1H)-ил)-3,4-дифенил-3-карбоксамид	***	2.26 (A)	575
84		2-(3-нитро-1H-индол-1-ил)-1-(4-(2,3,4-триметоксибензил)этиларил)-1-нитроэтанол			

№ соед.	Структура	Название	К _{ов}	RT мин (способ А или В)	MS (M+1)
85		(R)-3-(1-бензил-1H-индол-3-карбонил)-N-изобутилтиокарбамид-4-карбоксамид			
86		2-(3-нитро-1H-индол-1-ил)-1-(4-бензилтиоэтиларил)-1-нитроэтанол			
87		метил-1-(2-(бензо[d][1,3]диокс-5-илметил) (циклопентил) амин)-2-оксотиазол-1H-индол-3-карбоксамид			
88		(S)-2-(1-(2-(3-нитро-1H-индол-1-ил)метил)тиоэтиларил)-3-но)-1H-индол-3-ил			

№ соед.	Структура	Название	К _{ов}	RT мин (способ А или В)	MS (M+1)
89		(S)-метил-1-(2-(4-метоксифенил) амин)-2-оксотиазол-1H-индол-3-карбоксамид			
90		(2S,4R)-1-(2-(6-метил-6H-тиено[2,3-b]пирол-4-ил)метил)-N-(2'-хлор-2'-фторфенил)-3-но)-4-фторпропилам)-2-карбоксамид	***	2.68 (A)	542
91		(2S,4R)-1-(2-(4-нитрофенил)-1H-индол-1-ил)метил)-N-(2'-хлор-2'-фторфенил)-3-но)-4-фторпропилам)-2-карбоксамид	*	2.16 (A)	593

№ соед.	Структура	Название	К _{ов}	RT мин (способ А или В)	MS (M+1)
92		1-(2-(2S,4R)-2-(2'-хлор-2,5'-трифторфенил)-3-нитрофенил)-4-фторпропилам)-1-но)-2-оксотиазол-1(1H)-ил)-3-карбоксамид	***	2.68 (A)	574
93		(2S,4R)-1-(2-(5-метил-1H-индол-1-ил)метил)-N-(2'-хлор-2,4'-трифторфенил)-3-но)-4-фторпропилам)-2-карбоксамид	***	2.88 (A)	572
94		1-(2-(2S,4R)-2-(2'-хлор-2,5'-трифторфенил)-3-нитрофенил)-4-фторпропилам)-1-но)-2-оксотиазол-1(1H)-ил)-3-карбоксамид	***	2.82 (A)	574

№ соед.	Структура	Название	КС ₀	RT мин (способ А или В)	MS (M+1)
95		(2S,4R)-1-(2-(3-метил-1H-индазол-1-ил)-2,3,5-трифторбензил)-3-метил-4-фторпирролидин-2-карбоновая кислота	***	3,06 (A)	372
96		(2S,4R)-1-(2-(3-метил-4-метокси-1H-индазол-1-ил)-2-хлор-5-фторбензил)-3-метил-4-фторпирролидин-2-карбоновая кислота	**	2,28 (A)	366
97		(2S,4R)-1-(2-(3-метил-4-циано-1H-индазол-1-ил)-2-хлор-5-фторбензил)-3-метил-4-фторпирролидин-2-карбоновая кислота	***	2,13 (A)	361

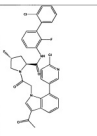
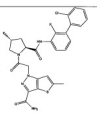
№ соед.	Структура	Название	КС ₀	RT мин (способ А или В)	MS (M+1)
98		6-(2-(2S,4R)-2-(2'-хлор-2'-фторбензил)-3'-изоксирбензил)-4'-фторпирролидин-1-ил)-2-оксотетрагидро-4H-пиррол(2,3-b)пирол-4-карбоновая кислота	***	2,52 (A)	543
99		1-(2-(2S,4R)-2-(2'-хлор-2'-фторбензил)-3'-изоксирбензил)-4'-фторпирролидин-1-ил)-2-оксотетрагидро-4H-пиррол(2,3-b)пирол-3-карбоновая кислота	***	1,94 (A)	544
100		1-(2-(2S,4R)-2-(6-(2-хлор-4-фторфенил)-2-оксопирролидин-3'-изоксирбензил)-4'-фторпирролидин-1-ил)-2-оксотетрагидро-4H-пиррол(2,3-b)пирол-3-карбоновая кислота	***	1,55 (A)	558

№ соед.	Структура	Название	КС ₀	RT мин (способ А или В)	MS (M+1)
101		1-(2-(2S,4R)-2-(2'-хлор-4'-фторфенил)-3'-изоксирбензил)-4'-фторпирролидин-1-ил)-2-оксотетрагидро-4H-пиррол(2,3-b)пирол-3-карбоновая кислота	***	1,73 (A)	557
103		4-(2-(2S,4R)-2-(2'-хлор-2'-фторбензил)-3'-изоксирбензил)-4'-фторпирролидин-1-ил)-2-оксотетрагидро-4H-пиррол(2,3-b)пирол-6-карбоновая кислота	***	1,94 (A)	544
104		1-(2-(2S,4R)-2-(2'-хлор-2'-фторбензил)-3'-изоксирбензил)-4'-фторпирролидин-1-ил)-2-оксотетрагидро-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-3-карбоновая кислота	***	2,02 (A)	542

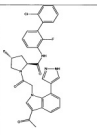
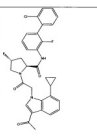
№ соед.	Структура	Название	КС ₀	RT мин (способ А или В)	MS (M+1)
105		1-(2-(2S,4R)-2-(6-бромибензил)-2'-изоксирбензил)-4'-фторпирролидин-1-ил)-2-оксотетрагидро-7-О-хлорфенил)-1,2b-метокситетрагидро-4,5-дигидро-3-пирролкарбоник кислота	***	2,60 (A)	640
106		1-(2-(2S,4R)-2-(6-бромибензил)-2'-изоксирбензил)-4'-фторпирролидин-1-ил)-2-оксотетрагидро-4H-пиррол(2,3-b)пирол-3-карбоновая кислота	***	1,33 (A)	497
107		1-(2-(1R,3S,5R)-3-(3-хлор-2'-фторбензилкарбонил)-2'-метоксифенил)-3,3,10-гексин-2-ил)-2-оксотетрагидро-4H-пиррол(2,3-b)пирол-3-карбоновая кислота	***	1,49 (A)	476

№ соед.	Структура	Название	КС ₀	RT мин (способ А или В)	MS (M+1)
110		1-(2-(2S,4R)-2-(2'-хлор-2'-фторбензил)-3'-изоксирбензил)-4'-фторпирролидин-1-ил)-2-оксотетрагидро-4-(2'-метокситетрагидро-5-ил)-1H-пиррол-3-карбоник кислота	*	1,85 (A)	596
111		1-(2-(2S,4R)-2-(2'-хлор-2'-фторбензил)-3'-изоксирбензил)-4'-фторпирролидин-1-ил)-2-оксотетрагидро-7-циано-1H-индазол-3-карбоник кислота	***	2,09 (A)	563

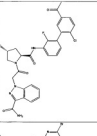
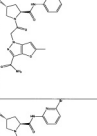
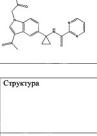
5

№ соед.	Структура	Название	КС ₀	RT мин (соед. А или В)	MS (M+1)
112		(25,48)-1-(2-(3-метил-7-(6-хлорпиримидин-3-ил)-11H-индол-1-ил)метил)-N-(2'-хлор-2-фторбифенил-3-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	2.66 (A)	647
113		1-(2-(25,48)-2-(2'-хлор-2-фторбифенил-3-илкарбамил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксотетрагидро-5-метил-11H-тиофен[3,2-c]пиримидин-3-карбоксамид	***	2.10 (A)	558

10

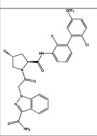
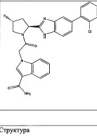
№ соед.	Структура	Название	КС ₀	RT мин (соед. А или В)	MS (M+1)
114		(25,48)-1-(2-(3-метил-7-(11H-пиримидин-4-ил)-11H-индол-1-ил)метил)-N-(2'-хлор-2-фторбифенил-3-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	2.12 (A)	602
115		(25,48)-1-(2-(3-метил-7-циклопропил-11H-индол-1-ил)метил)-N-(2'-хлор-2-фторбифенил-3-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	2.59 (A)	576

15

№ соед.	Структура	Название	КС ₀	RT мин (соед. А или В)	MS (M+1)
117		1-(2-(25,48)-2-(5'-метил-2'-хлор-2-фторбифенил-3-илкарбамил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксотетрагидро-11H-индол-3-карбоксамид	***	1.92 (A)	580
118		1-(2-(25,48)-2-(6-фторпиримидин-2-илкарбамил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксотетрагидро-5-метил-11H-тиофен[3,2-c]пиримидин-3-карбоксамид	***	1.36 (A)	509
119		N-(2-(3-метил-7-(2-(25,48)-2-(6-бромпиримидин-2-илкарбамил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксотетрагидро-11H-индол-5-ил)циклопропил)-11H-индол-3-карбоксамид	***	1.57 (A)	648

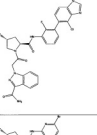
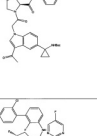
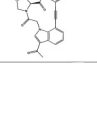
20

25

№ соед.	Структура	Название	КС ₀	RT мин (соед. А или В)	MS (M+1)
		примидин-2-карбоксамид			
120		1-(2-(25,48)-2-(2'-хлор-2-фтор-5'-(трифторметокси)бифенил-3-илкарбамил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксотетрагидро-11H-индол-3-карбоксамид	***	2.42 (A)	622
121		1-(2-(25,48)-2-(5-(2-хлорфенил)-11H-бензо[б]пиримидин-2-ил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксотетрагидро-11H-индол-3-карбоксамид	*	1.68 (A)	516

30

35

№ соед.	Структура	Название	КС ₀	RT мин (соед. А или В)	MS (M+1)
122		1-(2-(25,48)-2-(3-(4-хлор-11H-бензо[б]пиримидин-5-ил)-2-фторбензилкарбамил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксотетрагидро-11H-индол-3-карбоксамид	***	1.27 (A)	578
123		трет-бутил-1-(5-метил)-1-(2-(25,48)-2-(6-бромпиримидин-2-илкарбамил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксотетрагидро-11H-индол-5-ил)пикрилоксикарбамид	***	2.20 (A)	644
124		(25,48)-1-(2-(3-метил-7-(5-фторпиримидин-2-ил)метил)-11H-индол-1-ил)метил)-N-(2'-хлор-2-фторбифенил-3-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	2.59 (A)	656

40

45

№ соед.	Структура	Название	IC ₅₀	RT мин (способ А или В)	MS (M+1)
126		N-(1-(3-азетил-1-((2-(2S,4R)-2-(6-бромпиридин-2-карбонил)-4-фторпиридин-1-ил)-2-оксогексил)-Н-индолил)-5-метилпиперидин-2-карбонил)-3-карбонил-4-хлор-2-фторфенилметил-д)		1.55 (A)	649
127		(1R,3S,5R)-2-(2-((3-карбонил-Н-пиперидин-3,4-дипиридин-1-ил)метил)-2-карбонил)-3-карбонил-4-хлор-2-фторфенилметил-д)	***	1.07 (A)	473
128		(2S,4R)-1-(2-(3-карбонил-Н-пиперидин-3,4-дипиридин-1-ил)метил)-4-фторпиридин-2-карбонил)-N-(3-хлор-2-фторфенилметил-д)	***	0.86 (A)	479

Пример 8. Анализ человеческого фактора D

Человеческий фактор D (очищенный из сыворотки крови человека, Complement Technology, Inc.) в конечной концентрации 80 нМ инкубировали с тестируемым соединением в различных концентрациях в течение 5 минут при комнатной температуре в 50 мМ Tris, 1 М NaCl, pH 7,5. Добавляли синтетический субстрат Z-L-Lys-SBzl и DTNB (реактив Элмана) до конечных концентраций 100 мкМ каждого. Увеличение цвета регистрировали на OD₄₀₅ нм в микропланшете в кинетическом режиме на протяжении 30 минут с 30-секундными временными интервалами в спектрофлуориметре. IC₅₀ значения рассчитывали с помощью нелинейной регрессии из процента ингибирования активности фактора D комплемента в зависимости от концентрации тестируемого соединения.

Пример 9. Анализ гемолиза

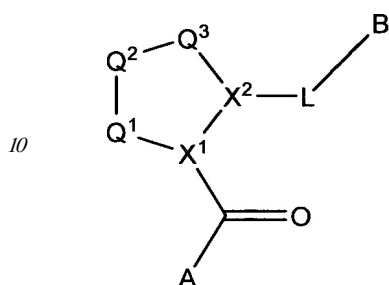
Анализ гемолиза ранее был описан в работе G. Ruiz-Gomez, et al., J. Med. Chem. (2009) 52: 6042-6052. В этом анализе красные кровяные тельца (RBC), эритроциты кролика (приобретенные у компании Complement Technologies), промывали с помощью GVB буфера (0,1% желатина, 5 мМ вероната, 145 мМ NaCl, 0,025% NaN₃, pH 7,3) плюс 10 мМ конечной концентрации Mg-EGTA. Клетки использовали в концентрации 1×10⁸ клеток/мл. Перед анализом гемолиза определяли путем титрования оптимальную концентрацию сыворотки здорового человека (NHS), необходимую для достижения 100% лизиса эритроцитов кролика. NHS (Complement Technologies) инкубировали с ингибитором в течение 15 минут при 37°C, добавляли эритроциты кролика в буфере и инкубировали в течение дополнительных 30 минут при 37°C. Положительный контроль (100% лизис) состоял из сыворотки крови и RBC, а отрицательный контроль (0% лизис) - из Mg-EGTA буфера и только RBC. Образцы центрифугировали при 2000 g в течение 5 минут и собирали надосадочные жидкости. Оптическую плотность надосадочной жидкости отслеживали на 405 нм с помощью спектрофотометра в УФ/видимой области спектра. Процент лизиса в каждом образце рассчитывали относительно положительного контроля (100% лизис).

Настоящее описание было описано со ссылками на варианты осуществления настоящего изобретения. Тем не менее специалист настоящей области техники будет отмечать, что различные модификации и изменения могут быть сделаны без отклонения от объема настоящего изобретения, как изложено в формуле изобретения ниже.

Соответствующим образом, описание рассматривали скорее в иллюстративном, чем в ограничивающем смысле, и подразумевалось, что все такие модификации включены в объем настоящего изобретения.

(57) Формула изобретения

1. Соединение формулы I



или его фармацевтически приемлемая соль, в котором

Q^1 представляет собой $C(R^1R^{1'})$;

Q^2 представляет собой $C(R^2R^{2'})$;

Q^3 представляет собой $C(R^3R^3)$;

(a) X^1 и X^2 независимо представляют собой N или CH, или

(b) X^1 и X^2 вместе образуют $C=C$;

$R^1, R^{1'}, R^2, R^{2'}, R^3$ и $R^{3'}$ независимо в каждом случае выбраны из (c) и (d):

(c) водород и галоген,

(d) $-O-C_0-C_4$ алкил(C_3-C_7 циклоалкил);

дополнительно, может присутствовать любое из колец (f), (h) или (i):

(f) R^2 и $R^{2'}$ могут быть взяты вместе с образованием 3-6-членного карбоциклического спирокольца,

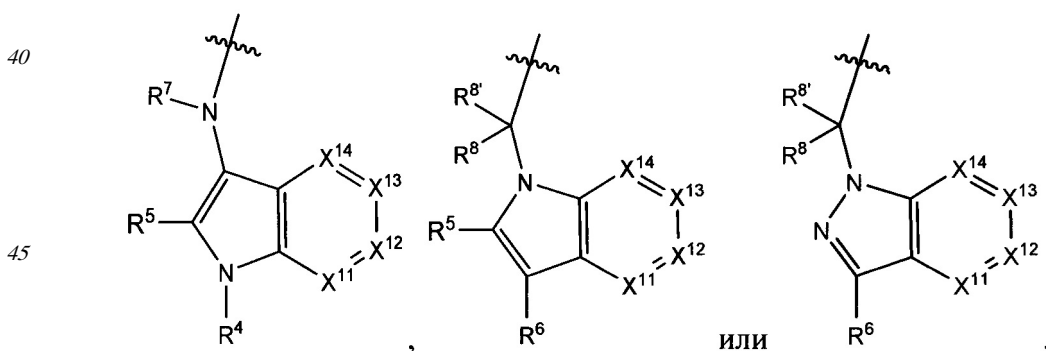
(g) R^2 и $R^{2'}$ могут быть взяты вместе с образованием 3-6-членного гетероциклического спирокольца с двумя атомами кислорода в кольце,

каждое из спироколец является незамещенным или замещено одним или несколькими галогеновыми или металльными заместителями;

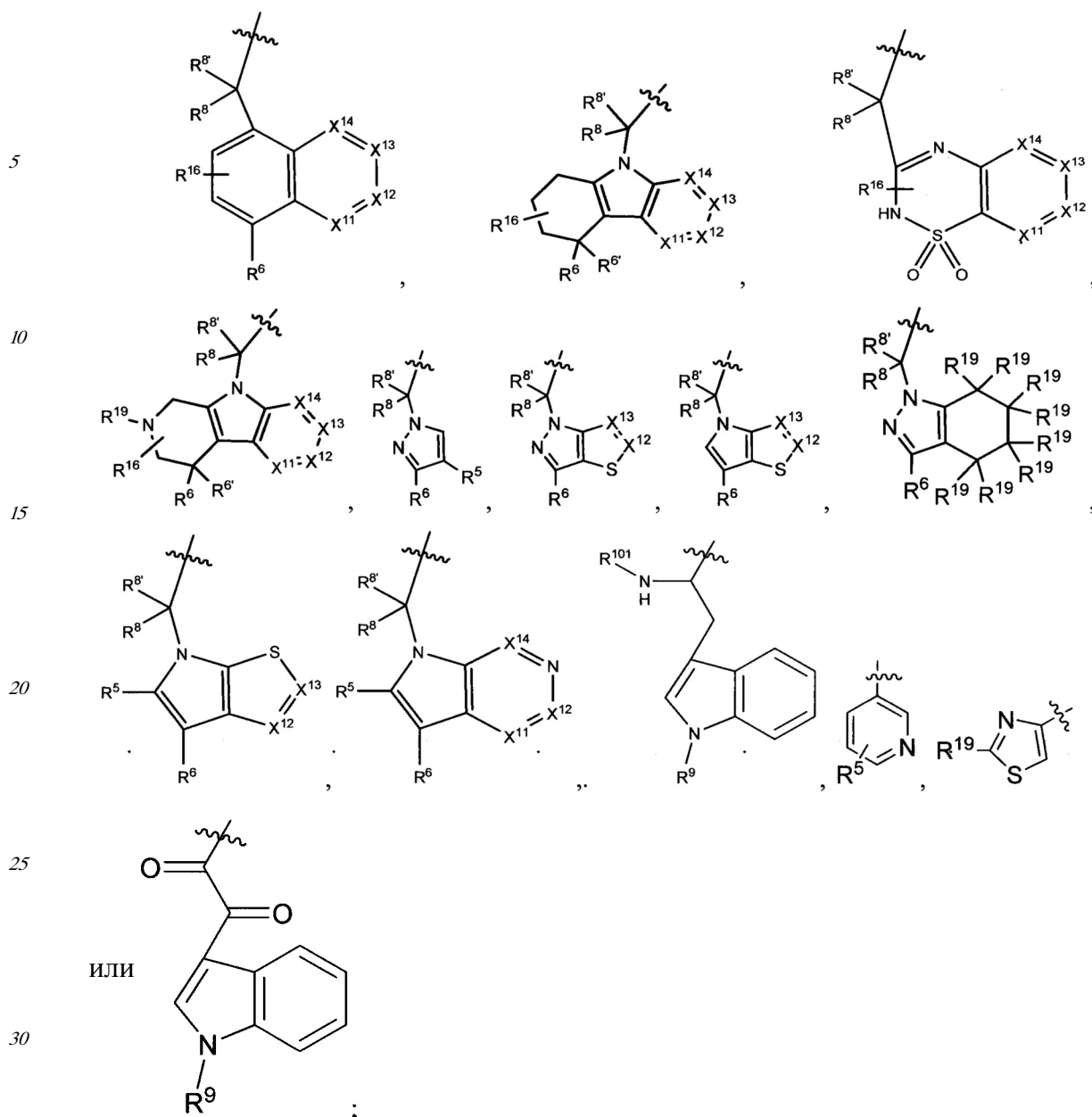
(h) R^1 и R^2 могут быть взяты вместе с образованием 3-членного карбоциклического кольца;

(i) R^1 и R^2 могут быть взяты вместе с образованием 5-6-членного карбоциклического кольца;

A представляет собой группу, выбранную из (k) и (l), где (k) представляет собой



и (l) представляет собой



R¹⁰¹ представляет собой водород;

R⁴ представляет собой -CONH₂ или C₂-C₆алканоил;

R⁵ и R⁶ независимо выбраны из (o) и (p)

(o) -C(O)NH₂ или C₂-C₆алканоил;

(p) водород, галоген, циано, нитро, -COOH, -SO₂NH₂, -C(=NCN)C₁-C₆алкил,

C₂-C₆алкенил, -C(O)(C₃-C₇циклоалкил), -P(O)(OR⁹)₂, -NR⁹C(O)R¹⁰ или 5-6-членный гетероарил с 1 или 2 гетероатомами, независимо выбранными из N, O и S;

каждый R⁵ и R⁶, отличный от водорода, галогена, циано и -COOH, является незамещенным или замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена и C₁-C₄алкокси;

R^{6'} представляет собой водород; или

R⁶ и R^{6'} могут быть взяты вместе с образованием оксогруппы;

R^7 представляет собой водород;

R^8 и $R^{8'}$ независимо выбраны из водорода и C_1 - C_6 алкила-;

R^9 и R^{10} независимо в каждом случае выбраны из водорода и C_1 - C_6 алкила;

R^{16} представляет собой 0 заместителей;

R^{19} выбран из водорода, C_2 - C_6 алканоила и $-SO_2C_1$ - C_6 алкила, причем каждый из R^{19} , отличный от водорода, замещен 0 или 1 или несколькими заместителями, независимо выбранными из $-COOH$ и $-C(O)OC_1$ - C_4 алкила;

X^{11} представляет собой CR^{11} ,

X^{12} представляет собой CR^{12} ,

X^{13} представляет собой N или CR^{13} ,

X^{14} представляет собой CR^{14} ,

R^{11} и R^{14} независимо в каждом случае выбраны из водорода, циано, $-NR^9C(O)R^{10}$, C_1 - C_6 алкокси, $-C_0$ - C_4 алкил(C_3 - C_7 циклоалкил), и (5- или 6-членный ароматический гетероцикл), содержащего 1 или 2 гетероатома, независимо выбранные из N, O и S);

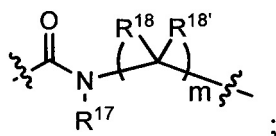
R^{12} и R^{13} независимо выбраны из (q) и (r),

(q) водород или гидроксил,

(r) C_1 - C_6 алкил;

L представляет собой (t), (u) или (v), где

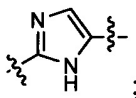
(t) представляет собой группу формулы



R^{17} представляет собой водород или C_1 - C_6 алкил, и R^{18} и $R^{18'}$ представляют собой водород; и m равно 0 или 1; и

(u) представляет собой связь,

(v) или



В представляет собой 3-7-членную моноциклическую или бициклическую карбоциклическую группу или 4-6-членную моноциклическую или бициклическую гетероциклическую группу, имеющую 1 или 2 атома N, или

В представляет собой $-(C_0$ - C_4 алкил)(фенил), $-(C_0$ - C_4 алкил)(5 или 6 членный гетероарил с 1 или 2 гетероатомами, независимо выбранными из N, O и S), или $-(C_0$ - C_4 алкил)(бифенил);

каждый из В является незамещенным или замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из (w) и (x), и 0 или 1 заместителем, выбранным из (z):

(w) галоген или C_1 - C_2 галогеналкокси;

(x) C_1 - C_6 тиоалкил или $-JP(O)(OR^{21})(OR^{22})$;

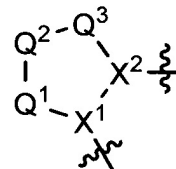
каждый из (x) может быть незамещенным или замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена;

(z) тетразолил или (фенил), каждый из (z) замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена и C₂-C₆алканоила;

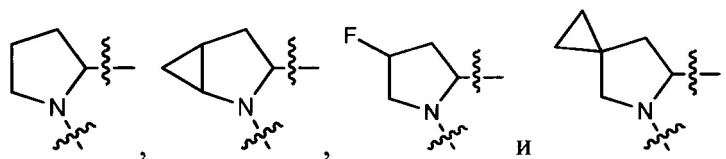
5 J представляет собой ковалентную связь;

R²¹ и R²² независимо в каждом случае выбраны из водорода и C₁-C₆алкила; и где X² представляет собой азот, или присутствует по меньшей мере один из (d), (i), (l), (v) или (x).

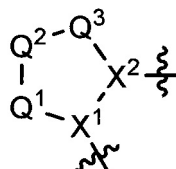
10

2. Соединение по п. 1, в котором кольцо  выбрано из:

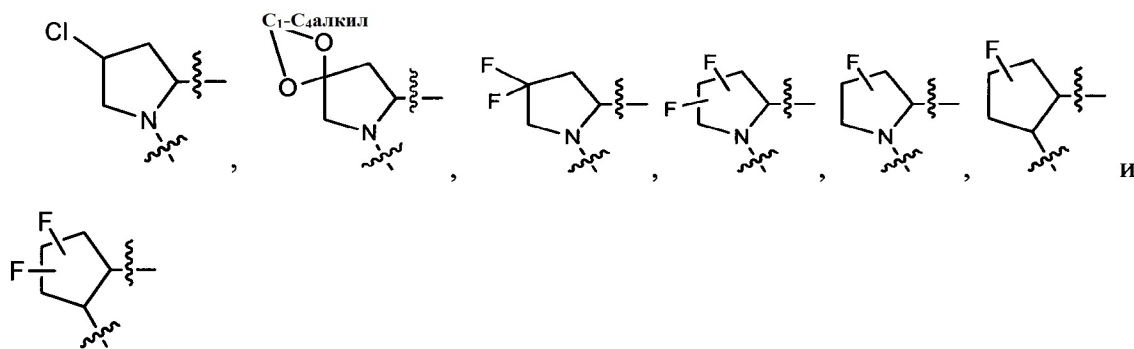
15



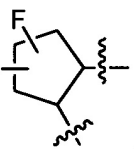
20

3. Соединение по п. 1, в котором кольцо  выбрано из:

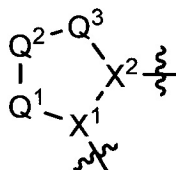
25



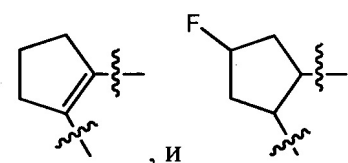
30



35

4. Соединение по п. 1, в котором кольцо  выбрано из:

40



5. Соединение по п. 1, в котором:

45

а) R² и R^{2'} соединены с образованием 3-6-членного карбоциклического спирокольца; или

б) R² и R^{2'} соединены с образованием 3-6-членного гетероциклического спирокольца;

или

с) R^1 и R^2 соединены с образованием 3, 5 или 6-членного карбоциклического кольца.

6. Соединение по п. 1, в котором R^{13} представляет собой водород.

5 7. Соединение по п. 1, в котором R^{13} представляет собой водород или гидроксил.

8. Соединение по п. 1, в котором В выбран из моноциклического карбоциклического или бициклического карбоциклического фрагмента, который является незамещенным или замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из (w) и (x), и 0 или 1 заместителями, выбранным из (z).

10 9. Соединение по п. 8, в котором моноциклический карбоциклический фрагмент выбран из циклогексенила, циклогексила, циклопентенила, циклопентила, циклобутенила, циклобутила или циклопропила, необязательно замещенных галогеном.

10. Соединение по п. 1, в котором В выбран из моноциклической или бициклической гетероциклической группы, имеющей 1 или 2 атома N; причем В является незамещенным
15 или замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из (w) и (x), и 0 или 1 заместителями, выбранным из (z).

11. Соединение по п. 10, в котором моноциклическая или бициклическая гетероциклическая группа, имеющая 1 или 2 атома N, выбрана из пирролидинила, пиперидино, пиперидонила, и пиперазинила, необязательно замещенного галогеном.

20 12. Соединение по п. 1, в котором В выбран из $-(C_0-C_4\text{алкил})(\text{фенила})$; $-(C_0-C_4\text{алкил})$ (5- или 6-членного гетероарила с 1 или 2 гетероатомами, независимо выбранными из N, O и S); или $-(C_0-C_4\text{алкил})(\text{бифенила})$, где В является незамещенным или замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из (w) и (x), и 0 или 1 заместителями, выбранным из (z).

25 13. Соединение по п. 12, в котором $-(C_0-C_4\text{алкил})(\text{фенил})$ группа представляет собой фенил или бензил, необязательно замещенный галогеном.

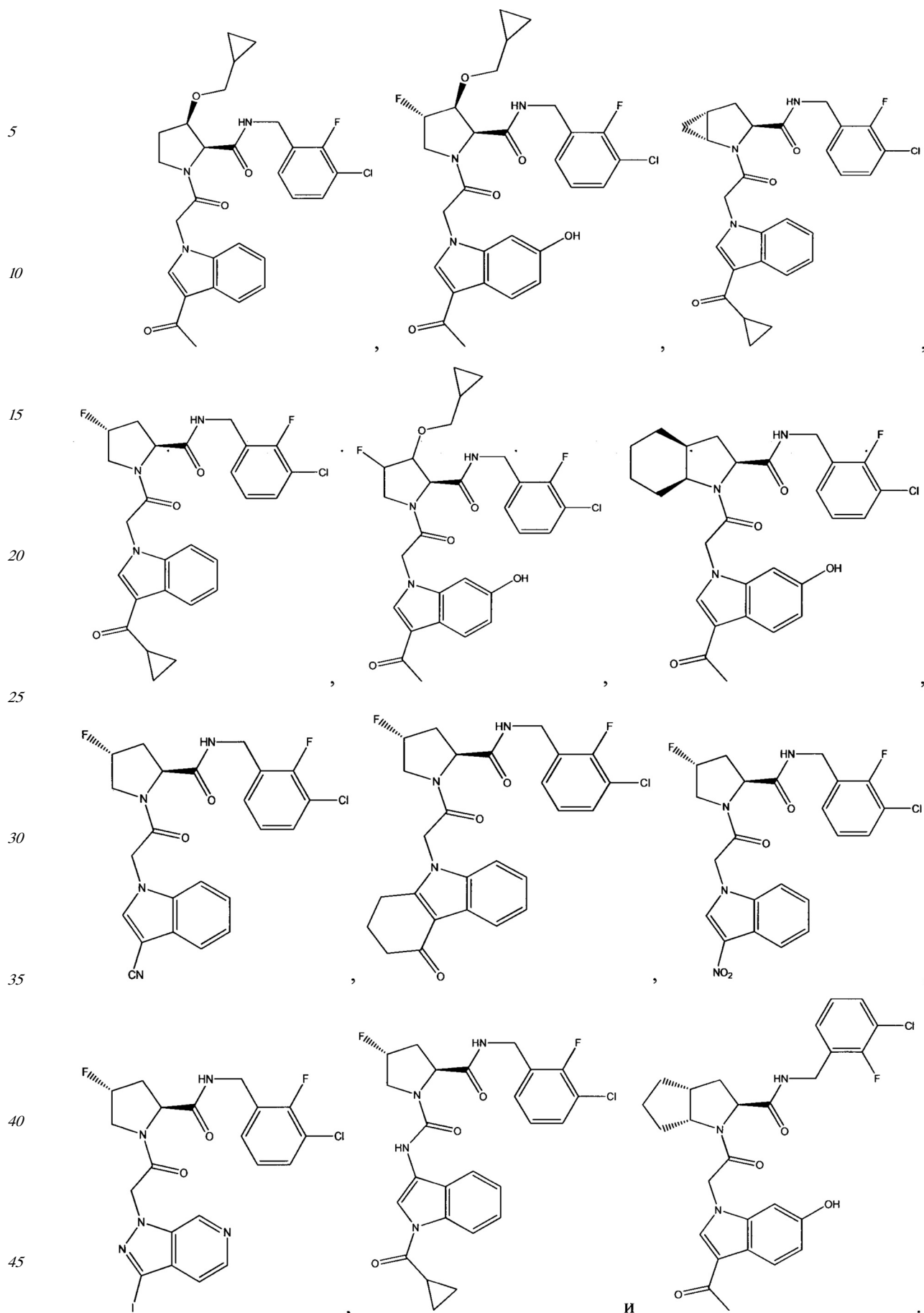
14. Соединение по п. 12, в котором $-(C_0-C_4\text{алкил})(5\text{- или }6\text{-членный гетероарил с }1\text{ или }2\text{ гетероатомами, независимо выбранными из N, O и S})$ группа представляет собой
30 имидазолил, имидазопиридинил, пиримидинил, пиразолил, пиразинил, фурил, тиенил, изоксазолил, тиазолил, оксадиазолил, оксазолил, изотиазолил или пирролил, необязательно замещенный галогеном.

15. Соединение по п. 12, в котором $-(C_0-C_4\text{алкил})(\text{бифенил})$ группа представляет собой бифенил, необязательно замещенный галогеном.

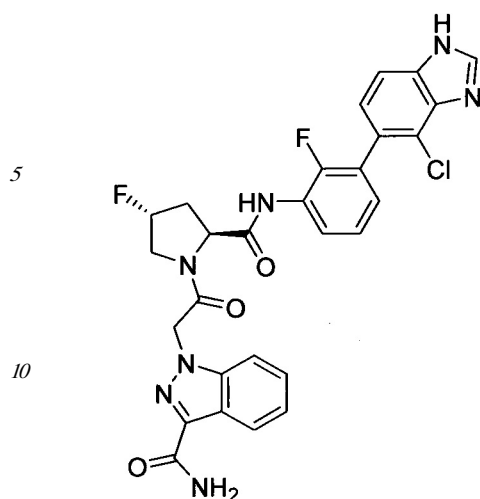
35 16. Соединение по п. 1, в котором соединение выбрано из:

40

45



17. Соединение формулы:



или его фармацевтически приемлемая соль.

18. Способ лечения нарушения, опосредованного фактором D системы комплемента, причем способ предусматривает введение эффективного количества организму, нуждающемуся в этом, соединения, выбранного из любого из пп. 1-16, или его фармацевтически приемлемой соли необязательно в фармацевтически приемлемом носителе.

19. Способ по п. 18, в котором нарушением является возрастная дегенерация макулы (AMD).

20. Способ по п. 18, в котором нарушением является дегенерация сетчатки, офтальмологическое заболевание, рассеянный склероз, артрит или COPD.

21. Способ по п. 18, в котором нарушением является офтальмологическое заболевание.

22. Способ по п. 18, в котором нарушением является ночная пароксизмальная гемоглобинурия (PNH).

23. Способ по п. 18, в котором нарушением является респираторное заболевание.

24. Способ по п. 18, в котором нарушением является заболевание сердечно-сосудистой системы.

25. Способ по п. 18, в котором нарушением является атипичный или типичный гемолитико-уремический синдром.

26. Способ по п. 18, в котором нарушением является ревматоидный артрит.

27. Способ по п. 18, в котором нарушением является С3 гломерулонефрит.

28. Способ по любому из пп. 18-27, в котором организмом является человек.

29. Применение соединения по любому из пп. 1-17 в изготовлении лекарственного средства для лечения нарушения, опосредованного фактором D комплемента.

30. Соединение по любому из пп. 1-17 для применения в лечении нарушения, опосредованного фактором D системы комплемента.

31. Применение по п. 29, в котором нарушением является ночная пароксизмальная гемоглобинурия (PNH).

32. Применение по п. 29, в котором нарушением является рассеянный склероз, артрит или COPD.

33. Применение по п. 29, в котором нарушением является офтальмологическое заболевание.

34. Применение по п. 29, в котором нарушением является респираторное заболевание.

35. Применение по п. 29, в котором нарушением является заболевание сердечно-сосудистой системы.

36. Применение по п. 29, в котором нарушением является атипичный или типичный гемолитико-уремический синдром.

37. Применение по п. 29, в котором нарушением является ревматоидный артрит.

38. Применение по п. 29, в котором нарушением является С3 гломерулонефрит.

39. Применение по любому из пп. 29 или 31-38, в котором организмом является человек.

40. Соединение по п. 30, где нарушением является рассеянный склероз, артрит, ревматоидный артрит или COPD.

41. Соединение по п. 30, где нарушением является респираторное заболевание.

42. Соединение по п. 30, где нарушением является заболевание сердечно-сосудистой системы.

43. Соединение по п. 30, где нарушением является атипичный или типичный гемолитико-уремический синдром.

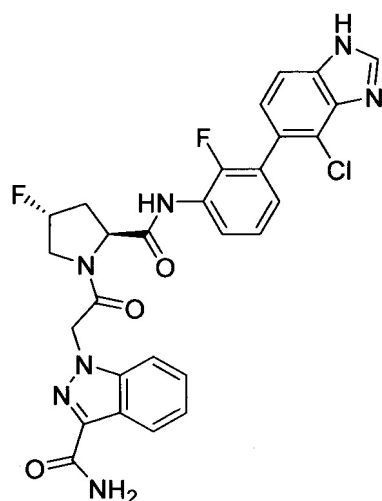
44. Соединение по п. 30, где нарушением является офтальмологическое нарушение.

45. Соединение по п. 30, где нарушением является С3 гломерулонефрит.

46. Фармацевтическая композиция, обладающая свойством ингибирования фактора D системы комплемента, содержащая эффективное количество соединения, выбранного из любого из пп. 1-16, в фармацевтически приемлемом носителе.

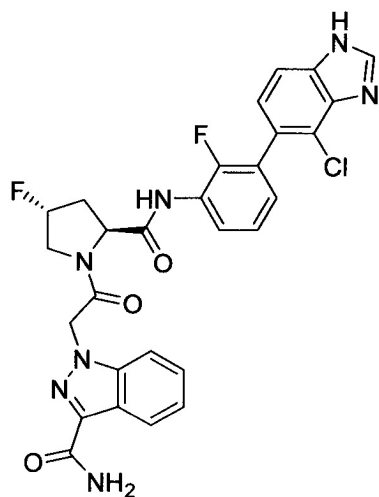
47. Способ по п. 21, в котором соединение доставляется интравитреально или супрахориоидально.

48. Способ лечения нарушения, опосредованного фактором D системы комплемента, причем способ предусматривает введение эффективного количества организму, нуждающемуся в этом, соединения формулы



или его фармацевтически приемлемой соли, необязательно в фармацевтически приемлемом носителе.

49. Фармацевтическая композиция, имеющая свойство ингибирования фактора D системы комплемента, содержащая эффективное количество соединения формулы



или его фармацевтически приемлемой соли, в фармацевтически приемлемом носителе.