



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21), (22) Заявка: 2008127263/04, 06.12.2006

(30) Конвенционный приоритет:
08.12.2005 GB 0525065.9
17.01.2006 GB 0600931.0

(43) Дата публикации заявки: 20.01.2010 Бюл. № 2

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную
фазу: 08.07.2008(86) Заявка РСТ:
EP 2006/011722 (06.12.2006)(87) Публикация РСТ:
WO 2007/065664 (14.06.2007)Адрес для переписки:
101000, Москва, М.Златоустинский пер., 10,
кв.15, "ЕВРОМАРКПАТ"(71) Заявитель(и):
НОВАРТИС АГ (CH)(72) Автор(ы):
ИМБАХ Патриция (CH),
ХОЛЬЦЕР Филипп (CH),
ФЮРЕ Паскаль (FR)

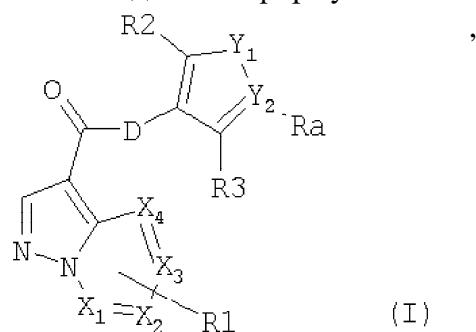
A 2008127263

RU 2008127263 A

(54) ПИРАЗОЛ [1,5-а] ПИРИДИН-3-КАРБОНОВЫЕ КИСЛОТЫ В КАЧЕСТВЕ
ИНГИБИТОРОВ EphB-И VEGFR2-КИНАЗЫ

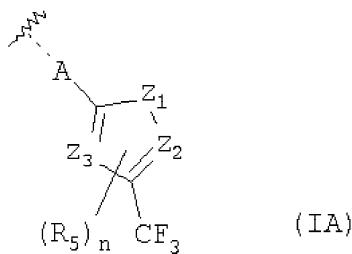
(57) Формула изобретения

1. Соединение формулы I



в которой R1 представляет собой водород, галоген, сульфамоил, N-C₁₋₄алкилсульфамоил, N,N-диC₁₋₄алкилсульфамоил, незамещенный или замещенный алкил, незамещенный или замещенный арил, незамещенный или замещенный циклоалкил или незамещенный или замещенный гетероциклик; каждый из R2 и R3 независимо от другого представляет собой водород, гало, C₁₋₄-алкил, трифторметил, C₁₋₄-алкоксигруппу или цианогруппу, X₁, X₂, X₃ и X₄ представляют собой CH, или не более двух из них могут быть N;

D представляет собой N(R6) (предпочтительно), O или S,
где R6 представляет собой водород, ацил или незамещенный или замещенный алкил,
Y₁ представляет собой O, S, NH, CH₂, N-CH, CH=N или CH=CH;
Y₂ представляет собой C или, если Ra отсутствует, может быть (также) N;
Ra отсутствует, если Y₂ представляет собой N и R1 представляет собой
незамещенный алкил, содержащий 5 или больше атомов углерода, замещенный алкил,
незамещенный или замещенный арил, незамещенный или замещенный циклоалкил или
незамещенный или замещенный гетероциклик, или
представляет собой водород, если Y₂ представляет собой C и R1 представляет собой
незамещенный алкил, содержащий 5 или больше атомов углерода, замещенный алкил,
незамещенный или замещенный арил, незамещенный или замещенный циклоалкил или
незамещенный или замещенный гетероциклик, или
если Y₂ представляет собой C и R1 представляет собой водород, гало, C₁₋₄-алкил,
сульфамоил, N-C₁₋₄алкилсульфамоил, N,N-диC₁₋₄алкилсульфамоил, или
незамещенный арил представляет собой фрагмент формулы IA



в которой пунктирная линия означает связь, присоединенную к остатку молекулы формулы I (который обозначен волнистой линией),

A представляет собой C(=O)-N(R4) или N(R4)-C(=O),

где R4 представляет собой водород или незамещенный или замещенный алкил,

Z₁ представляет собой O, S, NH, CH₂, CH=N, N=CH или CH=CH,

Z₂ представляет собой азот или CH,

Z₃ представляет собой CH или N,

каждый R₅ независимо от других представляет собой заместитель, и

n обозначает 0, 1 или 2,

в свободной форме или в форме соли.

2. Соединение формулы I по п.1, в котором

R1 представляет собой водород, галоген, C₁₋₂₀алкил, незамещенный или замещенный одним или более, предпочтительно до 3, заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из незамещенного или замещенного гетероциклика, описанного ниже, незамещенного или замещенного циклоалкила, описанного ниже, незамещенного или замещенного арила, описанного ниже, особенно фенила или нафтила; C₂₋₇алкенила, C₂₋₇алкинила, галогена, гидроксигруппы, C₁₋₇алкоксигруппы, C₁₋₇алкоксиC₁₋₇алкоксигруппы, (C₁₋₇алкокси)C₁₋₇алкоксиC₁₋₇алкоксигруппы, феноксигруппы, нафтоксигруппы, фенил- или нафтилC₁₋₇алкоксигруппы; аминоC₁₋₇алкоксигруппы, C₁₋₇алканоилоксигруппы, бензоилоксигруппы, нафтоилоксигруппы, нитрогруппы, цианогруппы, карбоксигруппы, C₁₋₇алкоксикарбонила, фенил- или нафтилC₁₋₇алкоксикарбонила, C₁₋₇алканоила, бензоила, нафтоила, карбамоила, N-моно или N,N-дизамещенного карбамоила, где заместители выбраны из C₁₋₇алкила и гидроксиC₁₋₇алкила; амидинила, гуанидинила, уреидила, меркаптогруппы, C₁₋₇алкилтиогруппы, фенил- или нафтилтиогруппы,

фенил- или нафтил C_{1-7} алкилтиогруппы, C_{1-7} алкилфенилтиогруппы, C_{1-7} алкилнафтилтиогруппы, галоген C_{1-7} алкилмеркаптогруппы, C_{1-7} алкилсульфинила, фенил- или нафтилсульфинила, фенил- или нафтил C_{1-7} алкилсульфинила, C_{1-7} алкилфенилсульфинила, C_{1-7} алкилнафтилсульфинила, сульфогруппы, C_{1-7} алкансульфонила, фенил- или нафтилсульфонила, фенил- или нафтил C_{1-7} алкилсульфонила, C_{1-7} алкилфенилсульфонила, галоген C_{1-7} алкилсульфонила, сульфонамидогруппы, бензсульфонамидогруппы, аминогруппы, N-моно- или N,N-ди[C_{1-7} алкил, фенил и/или фенил C_{1-7} алкил] аминогруппы; где каждый фенил или нафтил, также в феноксигруппе или нафтоксигруппе, упомянутый выше, как заместитель или как часть заместителя замещенного алкила, сам по себе незамещен или замещен одним или несколькими, например до трех, предпочтительно 1 или 2, заместителями, независимо выбранными из галогена, галоген C_{1-7} алкила, гидроксигруппы, C_{1-7} алкоксигруппы, аминогруппы, N-моно- или N,N-ди[C_{1-7} алкил, фенил, нафтил, фенил C_{1-7} алкил и/или нафтил C_{1-7} алкил] аминогруппы, нитрогруппы, карбоксигруппы, C_{1-7} алкоксикарбонила, карбамоила, цианогруппы и/или сульфамоила;

при этом незамещенный или замещенный арил представляет собой ненасыщенную карбоциклическую систему не более чем из 20 атомов углерода, особенно не более чем из 16 атомов углерода, и является моно-, би- или трициклической, которая незамещена или в случае замещенного арила замещена одним или несколькими, предпочтительно до трех, например одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фенила, нафтила, фенил- или нафтил C_{1-7} алкила, гидрокси C_{1-7} алкила, C_{1-7} алкокси C_{1-7} алкила, (C_{1-7} алкокси) C_{1-7} алкокси C_{1-7} алкила, C_{1-7} алканоил C_{1-7} алкила, галоген C_{1-7} алкила, такого как трифторметил; фенокси- или нафтилокси C_{1-7} алкила, фенил- или нафтил C_{1-7} алкокси C_{1-7} алкила, C_{1-7} алкоксикарбонилокси C_{1-7} алкила, фенил- или нафтил C_{1-7} алкоксикарбонилокси C_{1-7} алкила, циано C_{1-7} алкила, C_{2-7} алкенила, C_{2-7} алкинила, C_{1-7} алканоила, галогена, гидроксигруппы, C_{1-7} алкоксигруппы, C_{1-7} алкокси C_{1-7} алкоксигруппы, (C_{1-7} алкокси) C_{1-7} алкокси C_{1-7} алкоксигруппы, феноксигруппы, нафтилоксигруппы, фенил- или нафтил C_{1-7} алкоксигруппы, амино C_{1-7} алкоксигруппы, C_{1-7} алканоилоксигруппы, бензоилоксигруппы, нафтоилоксигруппы, нитрогруппы, аминогруппы, моно-, ди- или тризамещенной аминогруппы, где заместители аминогруппы независимо выбраны из C_{1-7} алкила, C_{1-7} алканоила, C_{1-7} алкансульфонила, фенила, нафтила, фенил C_{1-7} алкила и нафтил C_{1-7} алкила; цианогруппы, карбоксигруппы, C_{1-7} алкоксикарбонила, фенил- или нафтил C_{1-7} алкоксикарбонила, бензоила, нафтоила, карбамоила, N-моно- или N,N-дизамещенного карбамоила, в котором заместители выбраны из C_{1-7} алкила и гидрокси C_{1-7} алкила; амидинила, гуанидиила, уреидила, меркаптогруппы, C_{1-7} алкилтиогруппы, фенил- или нафтилтиогруппы, фенил- или нафтил C_{1-7} алкилтиогруппы, C_{1-7} алкилфенилтиогруппы, C_{1-7} алкилнафтилтиогруппы, галоген C_{1-7} алкилмеркаптогруппы, C_{1-7} алкиласульфинила, фенил- или нафтилсульфинила, фенил- или нафтил C_{1-7} алкилсульфинила, C_{1-7} алкилфенилсульфинила, сульфогруппы, C_{1-7} алкансульфонила, фенил- или нафтилсульфонила, фенил- или нафтил C_{1-7} алкилсульфонила, C_{1-7} алкилфенилсульфонила, галоген C_{1-7} алкилсульфонила,

сульфонамидогруппы, бензсульфонамидогруппы, пирролидинила, пиперидинила, пиперидинила, замещенного аминогруппой или N-моно- или N,N-ди[C_{1-7} алкил, фенил и/или фенил C_{1-7} алкил] аминогруппой, незамещенного или N-замещенного C_{1-7} алкилом пиперидинила, присоединенного через углеродный атом кольца, пиперазинила, C_{1-7} алкилпиперазинила, морфолинила или тиоморфолинила; при этом каждый фенил или нафтил упомянутый выше, как заместитель или как часть заместителя замещенного арила, сам по себе незамещен или замещен одним или несколькими, например до трех, предпочтительно 1 или 2, заместителями, независимо выбранными из галогена, галоген C_{1-7} алкила, гидроксигруппы, C_{1-7} алоксигруппы, аминогруппы, N-моно- или N,N-ди [C_{1-7} алкил, фенил, нафтил, фенил C_{1-7} алкил и/или нафтил C_{1-7} алкил] аминогруппы, нитрогруппы, карбоксигруппы, C_{1-7} алкоцикарбонила, карбамоила, цианогруппы и/или сульфамоила; незамещенный или замещенный циклоалкил, в котором циклоалкил является насыщенной моно- или бициклической углеводородной группой с 3-16, более предпочтительно с 3-9 атомами углерода в кольце, замещенной одним или несколькими, предпочтительно до трех, заместителями, независимо выбранными из заместителей, описанных для замещенного арила или незамещенной; незамещенный или замещенный гетероциклик, в котором гетероциклик представляет собой гетероциклический радикал, являющийся незамещенным, насыщенным или частично насыщенным, моноциклическим, бициклическим или трициклическим кольцом; и имеющий 3-24, более предпочтительно 4-16, еще более предпочтительно 4-10 атомов в кольце; при этом один или несколько, предпочтительно от одного до четырех, особенно один или два углеродных атома кольца замещены гетероатомами, выбранными из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, и присоединяющееся кольцо имеет 4-12, особенно 5-7 атомов кольца; при этом гетероциклический радикал является незамещенным или замещенным одним или несколькими, предпочтительно 1-3, заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из заместителей, определенных выше под термином «замещенный арил»; и где гетероциклик предпочтительно представляет собой гетероциклический радикал, выбранный из группы, состоящей из оксиранила, азиринила, азиридинила, 1,2-оксатиоланила, тиенила, фурила, тетрагидрофурила, пиринила, тиопиринила, тиантренила, изобензофуринила, бензофуринила, хроменила, 2Н-пирролила, пирролила, пирролинила, пирролидинила, имидазолила, имидазолидинила, бензимидазолила, пиразолила, пиразинила, пиразолидинила, тиазолила, изотиазолила, дитиазолила, оксазолила, изоксазолила, пиридила, пиразинила, пиримидинила, пиперидинила, пиперазинила, пиридазинила, морфолинила, тиоморфолинила, (S-оксо- или S,S-диоксо-)тиоморфолинила, индолизинила, изоиндолила, 3Н-индолила, индолила, бензимидазолила, кумарила, индазолила, триазолила, тетразолила, пуринила, 4Н-хинолизинила, изохинолила, хинолила, тетрагидрохинолила, тетрагидроизохинолила, декагидрохинолила, октагидроизохинолила, бензофуринила, дibenзофуринила, бензотиофенила, дibenзотиофенила, фталазинила, нафтиридинила, хиноксалила, хиназолинила, циннолинила, птеридинила, карбазолила, бета-карболинила, фенантридинила, акридинила, перимидинила, фенантролинила, фуразанила, феназинила, фенотиазинила, феноксазинила, хроменила, изохроманила и хроманила, при этом каждый из указанных радикалов является незамещенным или замещенным от одного до трех заместителей, упомянутыми как заместители замещенного арила, предпочтительно одним или двумя радикалами, выбранными из группы, состоящей из (низш.)алкила, особенно метила или трет-бутила, (низш.)алоксигруппы, особенно метоксигруппы, и галогена, особенно брома или

хлора;

каждый из R₂ и R₃ независимо от другого представляет собой водород, галоген, C₁₋₄-алкил, трифторметил, C₁₋₄-алcoxигруппу или цианогруппу,

X₁, X₂, X₃ и X₄ представляют собой CH или не более двух из них могут быть N;

D представляет собой N(R₆) (предпочтительно), O или S,

где R₆ представляет собой водород, C₁₋₇-алканоил, бензоил, нафтоил,

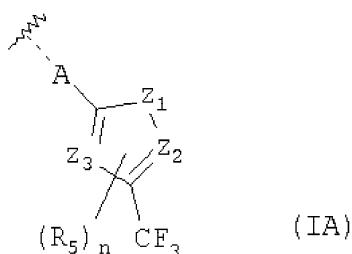
фенилC₁₋₄-алканоил, фенилсульфонил или (низш.)алкансульфонил, или незамещенный или замещенный алкил, как определено выше;

Y₁ представляет собой O, S, NH, CH₂, N=CH, CH=N или предпочтительно CH=CH;

Y₂ представляет собой C или, если Ra отсутствует, может быть (также) N;

Ra отсутствует, если Y₂ представляет собой N и R1 представляет собой C₅₋₂₀-алкил, замещенный алкил, как определено выше, незамещенный или замещенный арил, как определено выше, незамещенный или замещенный циклоалкил, как определено выше, или, или незамещенный или замещенный гетероциклик, как определено выше, или,

представляет собой водород, если Y₂ представляет собой C и R1 представляет собой C₅₋₂₀-алкил, замещенный алкил, как определено выше, незамещенный или замещенный арил, как определено выше, незамещенный или замещенный циклоалкил, как определено выше, или незамещенный или замещенный гетероциклик, как определено выше, или если Y₂ представляет собой C и R1 представляет собой водород, галоген или C₁₋₄-алкил, представляет собой фрагмент формулы IA



в которой пунктирная линия означает связь, присоединенную к остатку молекулы формулы I

A представляет собой C(=O)-N(R₄) или N(R₄)-C(=O),

где R₄ представляет собой водород, или незамещенный или замещенный алкил, как определено выше,

Z₁ представляет собой O, S, NH, CH₂, CH=N, N=CH или предпочтительно CH=CH,

Z₂ представляет собой азот или предпочтительно CH,

Z₃ представляет собой CH или N,

каждый R₅ независимо от других представляет собой заместитель, выбранный из группы, состоящей из C₁₋₇-алкила, галогена, галогенC₁₋₇-алкила, C₁₋₇-алканоила, гидроксигруппы, C₁₋₇-алcoxигруппы, нитрогруппы, аминогруппы, моно- или дизамещенной аминогруппы, при этом заместители аминогруппы независимо выбраны из C₁₋₇-алкила и C₁₋₇-алканоила, цианогруппы, карбоксигруппы, C₁₋₇-алcoxикарбонила, карбамоила, N-моно- или N,N-ди(C₁₋₇-алкил)замещенного карбамоила, амидинила, гуанидинила, уреидила, (низш.)алкилтиогруппы, сульфогруппы, C₁₋₇-алкансульфонила и сульфонамидогруппы; и

n обозначает 0, 1 или 2.

3. Соединение формулы I по п.1, в которой

R1 представляет собой водород, галоген или C₁₋₄-алкил;

каждый из R₂ и R₃ независимо от другого представляет собой водород, C₁₋₄алкил, галоген или цианогруппу;

X₁, X₂, X₃ и X₄ представляют собой CH;

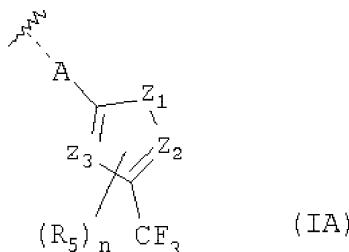
D представляет собой N(R₆),

где R₆ представляет собой водород, C₁₋₇алканоил, C₁₋₇алкил или фенил C₁₋₇алкил;

Y₁ представляет собой CH=CH;

Y₂ представляет собой C;

Ra представляет собой фрагмент формулы



в которой пунктирная линия означает связь, присоединенную к остатку молекулы формулы I,

A представляет собой C(=O)-N(R₄) или N(R₄)-C(=O),

где R₄ представляет собой водород или C₁₋₇алкил,

Z₁ представляет собой CH=CH,

Z₂ представляет собой N или CH,

Z₃ представляет собой CH,

каждый R₅ независимо от других представляет собой заместитель, выбранный из группы, состоящей из C₁₋₇алкила, галогенC₁₋₇алкила, C₁₋₇алканоила,

гидроксигруппы, C₁₋₇алоксигруппы, аминогруппы,mono- или дизамещенной аминогруппы, при этом заместители аминогруппы независимо выбраны из C₁₋₇алкила и C₁₋₇алканоила, цианогруппы, карбоксигруппы, C₁₋₇алококсикарбонила, карбамоила и N-моно- или N,N-ди(C₁₋₇алкил)замещенного карбамоила, и

п обозначает 0, 1 или 2,

4. Соединение формулы I по п.1, выбранные из группы, состоящей из [2-Метил-5-(3-трифторметилбензоиламино)фенил]амида пиразол[1,5-а]пиридин-3-карбоновой кислоты,

[2-Метил-5-(3-трифторметилфенилкарбамоил)фенил]амида пиразол[1,5-а]пиридин-3-карбоновой кислоты,

[2-Метил-5-(3-трифторметилфенилкарбамоил)фенил]амида

6-диметилсульфамоилпиразол[1,5-а]пиридин-3-карбоновой кислоты,

[5-(4-Метокси-3-трифторметилфенилкарбамоил)-2-метилфенил]амида

6-диметилсульфамоилпиразол[1,5-а]пиридин-3-карбоновой кислоты,

[2-Метил-5-(3-трифторметилфенилкарбамоил)фенил]амида

6-фенилпиразол[1,5-а]пиридин-3-карбоновая кислоты,

[2-Метил-5-(3-трифторметилбензоиламино)фенил]амид

6-фенил-пиразол[1,5-а]пиридин-3-карбоновой кислоты,

о-Толиламида 6-(4-метоксифенил)пиразол[1,5-а]пиридин-3-карбоновой кислоты,

Трет-бутилового эфира

4-[4-(3-о-толилкарбамоилпиразол[1,5-а]пиридин-6-ил)фенил]пиперазин-1-карбоновой кислоты,

о-Толиламида 6-(4-морфолин-4-илфенил)пиразол[1,5-а]пиридин-3-карбоновой

кислоты,

о-Толиламида 6-(3-метоксифенил)пиразол[1,5-а]пиридин-3-карбоновой кислоты,

о-Толиламида 6-(4-диметиламинофенил)пиразол[1,5-а]пиридин-3-карбоновой кислоты,

о-Толиламида 6-(3,4-диметоксифенил)пиразол[1,5-а]пиридин-3-карбоновой кислоты, в каждом случае в свободной форме или форме соли.

5. Фармацевтический состав, содержащий соединение формулы I по п.1, в свободной форме или форме фармацевтически приемлемой соли, и фармацевтически приемлемый носитель.

6. Соединение формулы I по п.1 в свободной форме или форме фармацевтически приемлемой соли для применения для диагностического или терапевтического лечения животных или человека.

7. Соединение формулы I по п.1 в свободной форме или форме фармацевтически приемлемой соли для применения для лечения заболевания, чувствительного к модуляции протеинкиназы.

8. Применение соединения формулы I по п.1 в свободной форме или форме фармацевтически приемлемой соли для лечения заболевания, чувствительного к модуляции протеинкиназы или для производства фармацевтического состава, пригодного для лечения заболевания, чувствительного к модуляции протеинкиназы.

9. Применение соединения по п.8, в котором заболевание, чувствительное к модуляции протеинкиназы, представляет собой одно или несколько заболеваний, выбранных из группы, состоящей из заболеваний, реагирующих на ингибирование одной или нескольким протеиновых тирозинкиназ, выбранных из группы, состоящей из c-src-киназы, VEGF-рецепторной киназы (например KDR и Flt-1), RET-рецепторной киназы и/или киназы эфринового рецептора, например киназы EphB2, киназы EphB4 или родственных киназ.

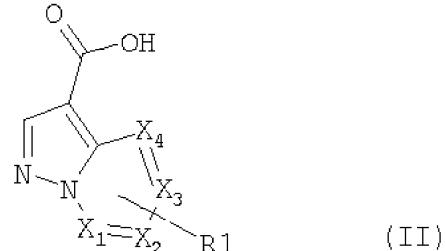
10. Применение по п.8 или 9, в котором заболевание, подвергающееся лечению, представляет собой одно или более заболевания, выбранное из группы, состоящей из пролиферативных заболеваний, например лейкемии, особенно хронического миелолейкоза (CML) или ALL, гиперплазии, фиброза, такого как цирроз печени, ангиогенеза, псориаза, атеросклероза, главным образом артериального или посттрансплантационного атеросклероза, пролиферации гладких мышц кровеносных сосудов, таких как стеноз или рестеноз, с последующей ангиопластикой, опухолевых или раковых заболеваний, предпочтительно доброкачественных или главным образом злокачественных опухолевых или раковых заболеваний, более предпочтительно солидных опухолей, например карциномы головного мозга, почек, печени, надпочечной железы, мочевого пузыря, груди, желудка, яичников, толстой кишки, прямой кишки, простаты, поджелудочной железы, легких, влагалища, щитовидной железы, саркомы, глиобластомы, множественной миеломы и опухолей желудочно-кишечного тракта, колоректальной аденомы, меланомы, опухоли шеи и головы, например чешуйчатой карциномы головы и шеи, заболеваний, связанных с мезангимальной клеточной пролиферацией, злокачественной плевральной мезотелиомы, лимфомы, множественной миеломы, неоплазии, особенно эпителиального характера, например, в случае карциномы молочной железы, эпидермальную гиперпролиферацию (за исключением рака), главным образом псориаз; гиперплазию простаты; саркомы Капоши, тромбоза, склеродермии; заболеваний иммунной системы; заболеваний центральной или периферической нервной системы, в которые вовлечена передача сигнала, по меньшей мере, одной протеинкиназы, предпочтительно тирозинкиназы, главным образом выбранной из протеиновой тирозинкиназ, упомянутой как предпочтительная, сложной ретинопатии,

такой как диабетическая ретинопатия, нейроваскулярная глаукома или дегенерация желтого пятна, ожирение, гемангиобластома, гемангиома, диабетическая нефропатия; злокачественный нефросклероз; воспалительных заболеваний, таких как ревматоидные или ревматические воспалительные заболевания, особенно артрит, такой как ревматоидный артрит, и других хронических воспалительных заболеваний, например хронической астмы, эндометриоза, болезни Крона; болезни Ходкинса; гломерулонефрита; воспалительных кишечных заболеваний; гломерулонефрит; тромботических микроангиопатических синдромов; отторжений трансплантанта, гломерулопатии, травм, связанных с нервами, рестеноза, например стентиндуцируемого рестеноза; и состояний, заболеваний или расстройств, чувствительных к модуляции протеинкиназы, такой как Eph-рецепторная киназа, при которых необходимо стимулирование или промотирование невральной регенерации (нейронной регенерации; нейрорегенерации), такой как нейритная регенерация, или ингибирование или изменение невральной регенерации (нейронной регенерации; нейрорегенерации), например, повреждения спинного мозга, гипоксических состояний, травматических повреждений головного мозга, инфаркта, инсульта, рассеянного склероза или других нейродегенеративных состояний, заболеваний или расстройств.

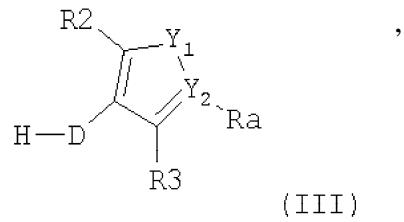
11. Способ лечения одного или нескольких заболеваний, чувствительных к модуляции, главным образом игибированию, протеинкиназы, упомянутых в п.10, включающий введение эффективного количества соединения формулы I по п.1 в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли, нуждающемуся в таком лечении животному или человеку.

12. Способ получения соединения формулы I по п.1 в свободной форме или в форме соли, включающий

а) конденсацию карбоновой кислоты формулы



или ее реакционноспособного производного, где R1, X₁, X₂, X₃ и X₄ имеют значения, определенные для соединения формулы (I), с соединением формулы

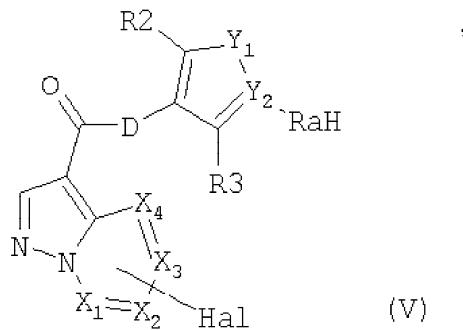


где R2, R3, D, Y₁, Y₂ и Ra имеют значения, определенные для соединения формулы (I), или

б) для получения соединения формулы I, в которой R1 представляет собой незамещенный или замещенный алкил, незамещенный или замещенный арил, незамещенный или замещенный циклоалкил или незамещенный или замещенный гетероциклик, взаимодействие бороновой кислоты формулы R1-B(A)₂ (IV),

в которой R1 представляет собой незамещенный или замещенный алкил, незамещенный или замещенный арил (предпочтительно), незамещенный или замещенный циклоалкил или незамещенный или замещенный гетероциклик (каждый

присоединенный через С-атом) и А представляет собой гидроксигруппу или (низш.)алоксигруппу, или $B(A)_2$ представляет собой 9-борабицикло[3.3.1]нонанил или $-B(CH_3CH_2CH(CH_3)_2)_2$, с соединением формулы



в которой R1, R2, R3, X₁, X₂, X₃, X₄, Y₁, Y₂, D и Ra имеют значения, определенные для соединения формулы (I) и Hal обозначает гало, особенно, хлор, йод или предпочтительно бром, или (перфторированный С₁-С₄-алкил)сульфонилоксигруппу;

и при необходимости превращение соединения формулы I в другое соединение формулы I, превращение соли получаемого свободного соединения формулы I в свободное соединение или другую соль, превращение получаемого свободного соединения формулы I в его соль и/или разделение получаемой смеси изомеров соединения формулы I на индивидуальные изомеры.