

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) 023649

(13) B1

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

**(45)** Дата публикации и выдачи патента  
**2016.06.30**

**(21)** Номер заявки  
**201490724**

**(22)** Дата подачи заявки  
**2012.10.12**

**(51)** Int. Cl. *C07D 217/26* (2006.01)  
*C07D 401/04* (2006.01)  
*C07D 401/10* (2006.01)  
*C07D 401/14* (2006.01)  
*C07D 413/14* (2006.01)  
*C07D 471/10* (2006.01)  
*C07D 487/04* (2006.01)  
*C07D 487/08* (2006.01)  
*C07D 487/10* (2006.01)  
*C07D 491/10* (2006.01)  
*A61P 7/02* (2006.01)  
*A61K 31/4725* (2006.01)  
*A61K 31/437* (2006.01)  
*A61K 31/4375* (2006.01)

**(54)** ЗАМЕЩЕННЫЕ СОЕДИНЕНИЯ ТЕТРАГИДРОИЗОХИНОЛИНА В КАЧЕСТВЕ  
ИНГИБИТОРОВ ФАКТОРА XIa

**(31)** 61/547,292

**(56)** WO-A2-2005014533

**(32)** 2011.10.14

WO-A2-03041641

**(33)** US

**(43)** 2014.07.30

**(86)** PCT/US2012/059969

**(87)** WO 2013/056060 2013.04.18

**(71)(73)** Заявитель и патентовладелец:  
БРИСТОЛ-МАЙЕРС СКВИББ  
КАМПАНИ (US)

**(72)** Изобретатель:

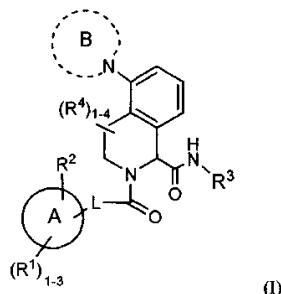
Орват Майкл Дж., Пинто Дональд  
Дж. П., Смит II Леон М. (US),  
Сривастава Шефали (IN)

**(74)** Представитель:

Лыу Т.Н. (RU)

---

**(57)** Настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I)



или его стереоизомерам, фармацевтически приемлемым солям, где все переменные являются такими, как определено в данном документе. Эти соединения представляют собой ингибиторы фактора XIa и/или калликреина плазмы, которые могут применяться в качестве лекарственных средств.

B1

023649

023649  
B1

### Область техники

Настоящее изобретение относится к новым замещенным соединениям тетрагидроизохинолина (THQ) и их аналогам, которые являются ингибиторами фактора XIa и/или калликреина плазмы, композициям, содержащим их, и способам их применения, например, для лечения или профилактики тромбоэмбологических осложнений.

### Уровень техники

Тромбоэмбологические заболевания остаются основной причиной смерти в развитых странах, несмотря на наличие антикоагулянтов, таких как варфарин (COUMADIN®), гепарин, низкомолекулярные гепарины (LMWH) и синтетические пентасахариды, и антитромбоцитарных средств, таких как аспирин и клопидогрель (PLAVIX®). Пероральный антикоагулянт варфарин ингибирует посттрансляционное созревание факторов свертывания VII, IX, X и протромбина, и доказал свою эффективность как при венозном, так и при артериальном тромбозе. Однако его использование ограничено из-за его узкого терапевтического диапазона, замедленного появления терапевтического эффекта, многочисленных пищевых и лекарственных взаимодействий и необходимости в наблюдении и коррекции дозы. Таким образом, разработка и совершенствование безопасных и эффективных пероральных антикоагулянтов для профилактики и лечения широкого спектра тромбоэмбологических заболеваний приобретает все большее значение. Один из подходов к решению заключается в ингибировании образования тромбина путем воздействия на ингибирование фактора свертывания крови XIa (FXIa). Фактор XIa представляет собой сериновую протеазу плазмы, принимающую участие в регуляции свертывания крови, которое инициируется *in vivo* путем связывания тканевого фактора (TF) с фактором VII (FVII) с образованием фактора VIIa (FVIIa). Полученный в результате комплекс TF:FVIIa активирует фактор IX (FIX) и фактор X (FX), что приводит к образованию фактора Xa (FXa). Образовавшийся фактор FXa катализирует преобразование протромбина в небольшие количества тромбина до того, как этот метаболический путь закрывается ингибитором пути тканевого фактора (TFPI). Далее процесс свертывания крови распространяется путем активации по типу обратной связи факторов V, VIII и XI катализическими количествами тромбина (Gailani, D. et al., Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 27:2507-2513 (2007)). Полученный в результате бурст-очаг тромбина превращает фибриноген в фибрин, который полимеризуется, образуя структурную основу тромба, и активирует тромбоциты, которые являются ключевым клеточным компонентом свертывания (Hoffman, M., Blood Reviews, 17:S1-S5 (2003)). Следовательно, фактор XIa играет ключевую роль в распространении этого петлевого усиления и, таким образом, является привлекательной целью для антитромботической терапии.

### Сущность изобретения

Настоящее изобретение относится к новым замещенным соединениям тетрагидроизохинолина и их аналогам, включая их стереоизомеры, таутомеры, фармацевтически приемлемые соли или сольваты, которые являются пригодными в качестве селективных ингибиторов ферментов сериновой протеазы, особенно фактора XIa и/или калликреина плазмы.

Настоящее изобретение также относится к способам и промежуточным соединениям для получения соединений по настоящему изобретению.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим фармацевтически приемлемый носитель и по меньшей мере одно из соединений по настоящему изобретению или их стереоизомеров, таутомеров, фармацевтически приемлемых солей или сольватов.

Соединения по настоящему изобретению могут применяться для лечения и/или профилактики тромбоэмбологических осложнений.

Соединения по настоящему изобретению могут применяться в терапии.

Соединения по настоящему изобретению могут применяться для производства лекарственного средства для лечения и/или профилактики тромбоэмбологического осложнения.

Соединения по настоящему изобретению могут применяться как однокомпонентные в комбинации с другими соединениями по настоящему изобретению или в комбинации с одним или более, предпочтительно от одного до двух, другим веществом(ами).

Эти и другие отличительные признаки изобретения будут изложены в развернутом виде далее в описании изобретения.

Изобретение проиллюстрировано посредством ссылки на прилагаемые чертежи, которые описаны ниже.

На фиг. 1 показаны наблюдаемые и рассчитанные (комнатная температура) порошковые рентгеновские дифрактограммы ( $\text{CuK}\alpha \lambda=1.5418 \text{ \AA}$ ) формы HCl:SA-1 кристаллической (S,E)-4-(2-(3-(3-хлор-2-фтор-6-(1Н-тетразол-1-ил)фенил)акрилоил)-5-(4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-карбоксамидо)бензойной кислоты.

На фиг. 2 показаны наблюдаемые и рассчитанные (комнатная температура) порошковые рентгеновские дифрактограммы ( $\text{CuK}\alpha \lambda=1.5418 \text{ \AA}$ ) формы H.5-1 кристаллической (S,E)-4-(2-(3-(3-хлор-2-фтор-6-(1Н-тетразол-1-ил)фенил)акрилоил)-5-(4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-карбоксамидо)бензойной кислоты.

На фиг. 3 показаны наблюдаемые порошковые рентгеновские дифрактограммы ( $\text{CuK}\alpha \lambda=1.5418 \text{ \AA}$ ) формы Р13 кристаллической (S,E)-4-(2-(3-(3-хлор-2-фтор-6-(1Н-тетразол-1-ил)фенил)акрилоил)-5-(4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-карбоксамидо)бензойной кислоты.

Фиг. 4 представляет собой термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии формы HCl:SA-1 кристаллической (S,E)-4-(2-(3-(3-хлор-2-фтор-6-(1Н-тетразол-1-ил)фенил)акрилоил)-5-(4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-карбоксамидо)бензойной кислоты.

Фиг. 5 представляет собой термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии формы Р13 кристаллической (S,E)-4-(2-(3-(3-хлор-2-фтор-6-(1Н-тетразол-1-ил)фенил)акрилоил)-5-(4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-карбоксамидо)бензойной кислоты.

Фиг. 6 представляет собой термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии формы Н.5-1 кристаллической (S,E)-4-(2-(3-(3-хлор-2-фтор-6-(1Н-тетразол-1-ил)фенил)акрилоил)-5-(4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-карбоксамидо)бензойной кислоты.

Фиг. 7 представляет собой термограмму термогравиметрического анализа формы HCl:SA-1 кристаллической (S,E)-4-(2-(3-(3-хлор-2-фтор-6-(1Н-тетразол-1-ил)фенил)акрилоил)-5-(4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-карбоксамидо)бензойной кислоты.

Фиг. 8 представляет собой термограмму термогравиметрического анализа формы Р13 кристаллической (S,E)-4-(2-(3-(3-хлор-2-фтор-6-(1Н-тетразол-1-ил)фенил)акрилоил)-5-(4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-карбоксамидо)бензойной кислоты.

Фиг. 9 представляет собой термограмму термогравиметрического анализа формы Н.5-1 кристаллической (S,E)-4-(2-(3-(3-хлор-2-фтор-6-(1Н-тетразол-1-ил)фенил)акрилоил)-5-(4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-карбоксамидо)бензойной кислоты.

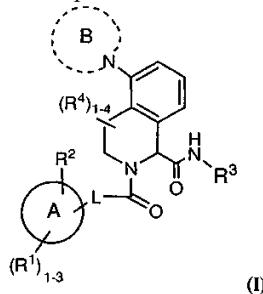
Фиг. 10 представляет собой С-13 CP/MAS спектральную диаграмму формы Р13 кристаллической (S,E)-4-(2-(3-(3-хлор-2-фтор-6-(1Н-тетразол-1-ил)фенил)акрилоил)-5-(4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-карбоксамидо)бензойной кислоты. Боковые полосы частот вращения помечены "ssb".

Фиг. 11 представляет собой F-19 CP/MAS спектральную диаграмму (с протонным расщеплением) формы Р13 кристаллической (S,E)-4-(2-(3-(3-хлор-2-фтор-6-(1Н-тетразол-1-ил)фенил)акрилоил)-5-(4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-карбоксамидо)бензойной кислоты. Боковые полосы частот вращения были помечены и подтверждены путем изменения скорости вращения.

### Подробное описание изобретения

#### I. Соединения по изобретению

Согласно первому аспекту настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I)



или их стереоизомерам, таутомерам, фармацевтически приемлемым солям или сольватам, где кольцевая группа А представляет собой  $C_{3-6}$  карбоцикл;

кольцевая группа В представляет собой 4-7-членный гетероцикл, содержащий атомы углерода и 0-3 дополнительных гетероатома, выбранных из группы, состоящей из N,  $NR^6$ , O и  $S(O)_p$ ; необязательно, кольцевая группа В образует конденсированную кольцевую структуру или спирокольцо с 4-7-членным гетероциклом, содержащим атомы углерода и 1-3 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из  $NR^6$ , O и  $S(O)_p$ ; кольцевая группа В, включая конденсированную кольцевую структуру или спирокольцо, замещена 1-3  $R^5$ ;

$L$  выбран из группы, состоящей из  $-CHR^{10}CHR^{10}-$ ,  $-CR^{10}=CR^{10}-$ ,  $-C\equiv C-$ ,  $-CHR^{10}NH-$ ,  $-NHCHR^{10}-$ ,  $-SCH_2-$ ,  $-CH_2S-$ ,  $-SO_2CH_2-$ ,  $-CH_2SO_2-$ ,  $-NHCH_2-$  и  $-CH_2NH-$ ;

$R^1$  в каждом случае выбран из группы, состоящей из H, гало,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-4}$  алcoxси,  $C_{1-4}$  алкилио, OH, SH,  $CHF_2$ ,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ , CN,  $NH_2$ ,  $CO_2C_{1-4}$  алкила,  $CO_2(C_{1-4}$  алкил),  $-CH_2CO_2H$ ,  $-CH_2CO_2(C_{1-4}$  алкил),  $-CH_2NH_2$ ,  $-CONH_2$ ,  $-CONH(C_{1-4}$  алкил),  $-NHCO(C_{1-4}$  алкил),  $-NHCO_2(C_{1-4}$  алкил),  $-NSO_2(C_{1-4}$  алкил), и  $-SO_2NH_2$  и  $-C(=NH)NH_2$ ,

$R^2$  выбран из группы, состоящей из H, гало, CN, OH,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-4}$  алcoxси,  $C_{1-6}$  галоалкила,  $C_{1-6}$  галоалcoxси,  $CO(C_{1-4}$  алкил),  $CONH_2$ ,  $CO_2H$ ,  $CH_2NH_2$ , и 5-7-членного гетероцикла, содержащего атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранных из N,  $NR^c$ , O и  $S(O)_p$ , где указанный гетероцикл замещен 0-2  $R^{2a}$ ;

$R^{2a}$  в каждом случае выбран из группы, состоящей из H, гало,  $C_{1-4}$  алкила,  $-CH_2OH$ ,  $C_{1-4}$  алcoxси, OH,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ , CN,  $NH_2$ ,  $CO_2H$ ,  $CO_2(C_{1-4}$  алкил),  $CO(C_{1-4}$  алкил),  $-CONH_2$ ,  $-CH_2OH$ ,  $-CH_2OC_{1-4}$  алкила,  $-CH_2NH_2$ ,  $CONH(C_{1-4}$  алкил),  $-CON(C_{1-4}$  алкил)<sub>2</sub>,  $-SO_2(C_{1-4}$  алкил),  $-SO_2NH_2$ ,  $-SO_2NH(C_{1-4}$  алкил) и  $-SO_2N(C_{1-4}$  алкил)<sub>2</sub>;

$R^3$  выбран из группы, состоящей из  $C_{1-6}$ -алкила, замещенного 1-3  $R^{3a}$ ,  $-(CH_2)_n-C_{3-10}$  карбоцикла, замещенного 0-3  $R^{3a}$ , или  $-(CH_2)_n-5-10$  членного гетероцикла, содержащего атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из N,  $NR^7$ , O и  $S(O)_p$ ;

где указанный гетероцикл замещен 0-3  $R^{3a}$ ;

$R^{3a}$  в каждом случае выбран из группы, состоящей из =O, гало,  $C_{1-4}$  алкила, OH,  $C_{1-4}$ алкокси, CN,  $NH_2$ ,  $CO_2H$ ,  $CO_2(C_{1-4}$ алкил),  $CONH_2$ ,  $CONH(C_{1-4}$ алкил),  $CON(C_{1-4}$ алкил)<sub>2</sub>,  $-CONH-C_{1-4}$ алкилен- $CO_2(C_{1-4}$ алкил),  $-CONHCO_2C_{1-4}$ алкила,  $-CONH-C_{1-4}$ алкилен- $NHCO(C_{1-4}$ алкил),  $-CONH-C_{1-4}$ алкилен- $CONH_2$ ,  $-NHCOC_{1-4}$ алкила,  $-NHCO_2(C_{1-4}$ алкил),  $-C_{1-4}$ алкилен- $NHCO_2C_{1-4}$ алкила,  $R^f$ ,  $CONHR^f$  и  $-CO_2R^f$ ;

$R^4$  в каждом случае выбран из группы, состоящей из H, гало и  $C_{1-4}$ алкила;

$R^5$  в каждом случае выбран из группы, состоящей из H, =O, гало,  $C_{1-4}$ алкила, OH, CN,  $NH_2$ ,  $-N(C_{1-4}$ алкил)<sub>2</sub>,  $NO_2$ ,  $C_{1-4}$ алкокси,  $-OCO(C_{1-4}$ алкил),  $-O-C_{1-4}$ алкилен-O( $C_{1-4}$ алкил),  $-O-C_{1-4}$ алкилен-NC( $C_{1-4}$ алкил)<sub>2</sub>,  $-CO_2H$ ,  $-CO_2(C_{1-4}$ алкил),  $-CONH_2$ ,  $-(CH_2)_2CONH_2$ ,  $-CONR^9(C_{1-4}$ алкил),  $-CONR^9-C_{1-4}$ алкилен-O( $C_{1-4}$ алкил),  $-CON(C_{1-4}$ алкил)<sub>2</sub>,  $-CONR^9-C_{1-4}$ алкилен-N( $C_{1-4}$ алкил)<sub>2</sub>,  $-CON(C_{1-4}$ алкил)- $C_{1-4}$ алкилен-O( $C_{1-4}$ алкил),  $-CONR^9-C_{1-4}$ алкилен- $CO_2(C_{1-4}$ алкил),  $-NR^9COC_{1-4}$ алкила,  $-NR^9CO_2C_{1-4}$ алкила,  $-NR^9CONH(C_{1-4}$ алкил),  $-NR^9CONR^9-C_{1-4}$ алкилен- $CO_2C_{1-4}$ алкила,  $-NR^9-C_{1-4}$ алкилен-N( $C_{1-4}$ алкил)<sub>2</sub>,  $R^8$ ,  $-OR^8$ ,  $-O-C_{1-4}$ алкилен-R<sup>8</sup>,  $-COR^8$ ,  $-CO_2R^8$ ,  $-CONR^9R^8$ ,  $-NR^9COR^8$ ,  $-NR^9CO_2R^8$  и  $-NR^9CONR^9R^8$ ;

$R^6$  выбран из группы, состоящей из H,  $C_{1-4}$ алкила,  $-CO_2(C_{1-4}$ алкил),  $-CO(C_{1-4}$ алкил),  $-CONH_2$ ,  $-CO-C_{1-4}$ алкилен-N( $C_{1-4}$ алкил)<sub>2</sub>,  $-(CH_2)_2N(C_{1-4}$ алкил)<sub>2</sub>,  $-CONR^9(C_{1-4}$ алкил),  $-CONR^9-C_{1-4}$ алкилен-O( $C_{1-4}$ алкил),  $-CONR^9-C_{1-4}$ алкилен-N( $C_{1-4}$ алкил)<sub>2</sub>,  $-CONR^9-C_{1-4}$ алкилен- $CO_2(C_{1-4}$ алкил),  $-CON(C_{1-4}$ алкил)<sub>2</sub>,  $R^8$ ,  $-COR^8$ ,  $-CO_2R^8$  и  $-CONR^9R^8$ ;

$R^7$  в каждом случае выбран из группы, состоящей из H,  $C_{1-4}$ алкила,  $COC_{1-4}$ алкила,  $CO_2(C_{1-4}$ алкил),  $CO_2Bn$ ,  $-CONH-C_{1-4}$ алкилен- $CO_2C_{1-4}$ алкила, фенила, бензила и  $-CO_2-C_{1-4}$ алкиленарила;

$R^8$  в каждом случае выбран из группы, состоящей из  $-(CH_2)_n-C_{3-10}$  карбоцикла, замещенного 0-3  $R^e$ , и  $-(CH_2)_n-5-10$ -членного гетероцикла, содержащего атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из N,  $NR^d$ , O и  $S(O)_p$ ; где указанные карбоцикл и гетероцикл необязательно замещены =O;

$R^9$  в каждом случае выбран из группы, состоящей из H и  $C_{1-4}$ алкила;

$R^{10}$  в каждом случае выбран из группы, состоящей из H, гало, OH и  $C_{1-4}$ алкила;

$R^c$ , в каждом случае независимо, выбран из группы, состоящей из H,  $C_{1-4}$ алкила,  $COC_{1-4}$ алкила,  $CO_2C_{1-4}$ алкила и  $CO_2Bn$ ;

$R^d$ , в каждом случае независимо, выбран из группы, состоящей из H,  $C_{1-4}$ алкила,  $CO(C_{1-4}$ алкил),  $COCF_3$ ,  $CO_2(C_{1-4}$ алкил),  $-CONH-C_{1-4}$ алкилен- $CO_2C_{1-4}$ алкила,  $CO_2Bn$ ,  $R^f$  и  $CONHR^f$ ;

$R^e$ , в каждом случае независимо, выбран из группы, состоящей из =O, гало,  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{1-4}$ алкокси,  $OCF_3$ ,  $NH_2$ ,  $NO_2$ ,  $N(C_{1-4}$ алкил)<sub>2</sub>,  $CO(C_{1-4}$ алкил),  $CO(C_{1-4}$ галоалкил),  $CO_2(C_{1-4}$ алкил),  $CONH_2$ ,  $-CONH(C_{1-4}$ алкил),  $-CONHPh$ ,  $-CON(C_{1-4}$ алкил)<sub>2</sub>,  $-CONH-C_{1-4}$ алкилен-O( $C_{1-4}$ алкил),  $-CONH-C_{1-4}$ алкилен-N( $C_{1-4}$ алкил)<sub>2</sub>,  $-CONH-C_{1-4}$ алкилен- $CO_2(C_{1-4}$ алкил),  $-NHCO_2(C_{1-4}$ алкил),  $R^f$ ,  $COR^f$ ,  $CO_2R^f$  и  $CONHR^f$ ;

$R^f$ , в каждом случае независимо, выбран из группы, состоящей из  $-(CH_2)_n-C_{3-6}$  циклоалкила,  $-(CH_2)_n$ -фенила и  $-(CH_2)_n-5-6$ -членного гетероцикла, содержащего атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из N,  $NR^c$ , O и  $S(O)_p$ ; где каждая кольцевая группа замещена 0-2  $R^g$ ;

$R^g$ , в каждом случае независимо, выбран из группы, состоящей из =O, гало,  $C_{1-4}$ алкила, OH,  $C_{1-4}$ алкокси и  $NHCO(C_{1-4}$ алкил);

п в каждом случае выбран из 0, 1, 2, 3 и 4 и

р в каждом случае выбран из 0, 1 и 2.

Во втором аспекте настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I) или их стереоизомерам, таутомерам, фармацевтически приемлемым солям в рамках первого аспекта, где

кольцевая группа А представляет собой  $C_{3-6}$  карбоцикл;

кольцевая группа В представляет собой 4-7-членный гетероцикл, содержащий атомы углерода и 0-3 дополнительных гетероатома, выбранных из группы, состоящей из N,  $NR^6$ , O и  $S(O)_p$ ; необязательно, кольцевая группа В образует конденсированное кольцо или спирокольцо с 4-7-членным гетероциклом, содержащим атомы углерода и 1-3 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из  $NR^6$ , O и  $S(O)_p$ ; кольцевая группа В, включая конденсированную кольцевую структуру или спирокольцо, замещена 1-3  $R^5$ ;

L выбран из группы, состоящей из связи,  $-CHR^{10}CHR^{10}-$ ,  $-CR^{10}=CR^{10}-$  и  $-C\equiv C-$ ;

$R^1$  в каждом случае выбран из группы, состоящей из H, гало,  $C_{1-2}$ алкила,  $-O(C_{1-4}$ алкил), CN,  $-CH_2NH_2$  и  $C(=NH)NH_2$ ;

$R^2$  независимо выбран из группы, состоящей из H, гало, CN, OH,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-4}$ алкокси,  $C_{1-6}$ галоалкила,  $C_{1-6}$ галоалкокси,  $CO(C_{1-4}$ алкил),  $CONH_2$ ,  $CO_2H$  и 5-7-членного гетероцикла, содержащего атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранных из N, NH,  $N(C_{1-4}$ алкил), O и  $S(O)_p$ , где указанный гетероцикл замещен 1-2  $R^{2a}$ ;

$R^{2a}$  в каждом случае выбран из группы, состоящей из H, гало,  $C_{1-4}$ алкила,  $CO_2H$ ,  $-CO_2(C_{1-4}$ алкил),  $-CONH_2$ ,  $-CH_2OH$ ,  $-CH_2OC_{1-4}$ алкила и  $-CH_2NH_2$ ;

$R^3$  выбран из группы, состоящей из  $C_{1-6}$ алкила, замещенного 1-3  $R^{3a}$ ,  $C_{3-10}$ карбоцикла, замещенного

1-3 R<sup>3a</sup>, и 5-10 членного гетероцикла, содержащего атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из N, NR<sup>7</sup>, O и S(O)<sub>p</sub>; где указанный гетероцикл замещен 1-3 R<sup>3a</sup>,

R<sup>3a</sup> в каждом случае выбран из группы, состоящей из H, гало, C<sub>1-4</sub>алкила, -OH, C<sub>1-4</sub>алкокси, -CN, -NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1-4</sub>алкил), -N(C<sub>1-4</sub>алкил)<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub>алкил), -CO<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>алкилен-O(C<sub>1-4</sub>алкил), -CO<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>алкилен-N(C<sub>1-4</sub>алкил)<sub>2</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -CONH(C<sub>1-6</sub>алкил), -CON(C<sub>1-4</sub>алкил)<sub>2</sub>, -CONH-C<sub>1-4</sub>алкилен-CO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub>алкил), -CONHCO<sub>2</sub>C<sub>1-4</sub>алкила, -CONH-C<sub>1-4</sub>алкилен-NHCO(C<sub>1-4</sub>алкил), -CONH-C<sub>1-4</sub>алкилен-CONH<sub>2</sub>, -NHCO<sub>2</sub>C<sub>1-4</sub>алкила, -NHCO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub>алкил), R<sup>8</sup>, -CONHR<sup>8</sup> и -CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>;

R<sup>4</sup> в каждом случае выбран из группы, состоящей из H, гало и C<sub>1-4</sub>алкила;

R<sup>5</sup> в каждом случае выбран из группы, состоящей из H, =O, гало, C<sub>1-4</sub>алкила, OH, CN, NH<sub>2</sub>, -N(C<sub>1-4</sub>алкил)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, C<sub>1-4</sub>алкокси, -OCO(C<sub>1-4</sub>алкил), -O-C<sub>1-4</sub>алкилен-O(C<sub>1-4</sub>алкил), -O-C<sub>1-4</sub>алкилен-N(C<sub>1-4</sub>алкил)<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub>алкил), -CONH<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>, -CONR<sup>9</sup>(C<sub>1-4</sub>алкил), -CONR<sup>9</sup>-C<sub>1-4</sub>алкилен-O(C<sub>1-4</sub>алкил), -CON(C<sub>1-4</sub>алкил)<sub>2</sub>, -CONR<sup>9</sup>-C<sub>1-4</sub>алкилен-N(C<sub>1-4</sub>алкил)<sub>2</sub>, -CON(C<sub>1-4</sub>алкил)-C<sub>1-4</sub>алкилен-O(C<sub>1-4</sub>алкил), -CONR<sup>9</sup>-C<sub>1-4</sub>алкилен-CO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub>алкил), -NR<sup>9</sup>CO(C<sub>1-4</sub>алкил), -NR<sup>9</sup>CO<sub>2</sub>C<sub>1-4</sub>алкила, -NR<sup>9</sup>CONH(C<sub>1-4</sub>алкил), -NR<sup>9</sup>CONR<sup>9</sup>-C<sub>1-4</sub>алкилен-CO<sub>2</sub>C<sub>1-4</sub>алкила, -NR<sup>9</sup>-C<sub>1-4</sub>алкилен-N(C<sub>1-4</sub>алкил)<sub>2</sub>, R<sup>8</sup>, -OR<sup>8</sup>, -O-C<sub>1-4</sub>алкилен-R<sup>8</sup>, -COR<sup>8</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -CONR<sup>9</sup>R<sup>8</sup>, -NR<sup>9</sup>COR<sup>8</sup>, -NR<sup>9</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup> и -NR<sup>9</sup>CON R<sup>9</sup>R<sup>8</sup>;

R<sup>6</sup> выбран из группы, состоящей из H, C<sub>1-4</sub>алкила, -CO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub>алкил), -CO(C<sub>1-4</sub>алкил), -CONH<sub>2</sub>, -CO-C<sub>1-4</sub>алкилен-N(C<sub>1-4</sub>алкил)<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>N(C<sub>1-4</sub>алкил)<sub>2</sub>, -CONR<sup>9</sup>(C<sub>1-4</sub>алкил), -CONR<sup>9</sup>-C<sub>1-4</sub>алкилен-O(C<sub>1-4</sub>алкил), -CONR<sup>9</sup>-C<sub>1-4</sub>алкилен-N(C<sub>1-4</sub>алкил)<sub>2</sub>, -CONR<sup>9</sup>-C<sub>1-4</sub>алкилен-CO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub>алкил), -CON(C<sub>1-4</sub>алкил)<sub>2</sub>, R<sup>8</sup>, -COR<sup>8</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup> и -CONR<sup>9</sup>R<sup>8</sup>;

R<sup>7</sup> в каждом случае выбран из группы, состоящей из H, C<sub>1-4</sub>алкила, -CO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub>алкил) и -CO<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>алкиленарила;

R<sup>8</sup> в каждом случае выбран из группы, состоящей из -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C<sub>3-10</sub> карбоцикла и -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-5-10-членного гетероцикла, содержащего атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из N, NH, N(C<sub>1-4</sub>алкил), O и S(O)<sub>p</sub>; где указанные карбоциклический и гетероциклический замещены =O;

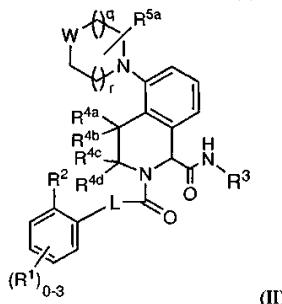
R<sup>9</sup> в каждом случае выбран из группы, состоящей из H и C<sub>1-4</sub>алкила;

R<sup>10</sup> в каждом случае выбран из группы, состоящей из H и F;

n в каждом случае выбран из 0, 1, 2, 3 и 4;

p в каждом случае выбран из 0, 1 и 2.

В третьем аспекте настоящее изобретение включает соединения формулы (II)



или их стереоизомеры, таутомеры, фармацевтически приемлемые соли или сольваты, в рамках второго аспекта, где

W выбран из группы, состоящей из CR<sup>5b</sup>R<sup>5c</sup>, O, S(O)<sub>p</sub> и NR<sup>6</sup>;

R<sup>4a</sup>, R<sup>4b</sup>, R<sup>4c</sup> и R<sup>4d</sup> независимо выбраны из группы, состоящей из H, F, и C<sub>1-4</sub>алкила;

R<sup>5a</sup> выбран из группы, состоящей из H и =O;

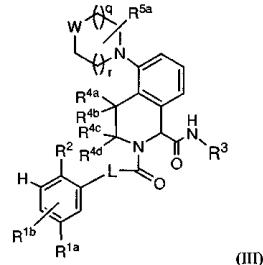
R<sup>5b</sup> и R<sup>5c</sup> независимо выбраны из группы, состоящей из H, гало, C<sub>1-4</sub>алкила, OH, CN, NH<sub>2</sub>, -N(C<sub>1-4</sub>алкил)<sub>2</sub>, C<sub>1-4</sub>алкокси, -OCO-C<sub>1-4</sub>алкила, -O-C<sub>1-4</sub>алкилен-N(C<sub>1-4</sub>алкил)<sub>2</sub>, -O-C<sub>1-4</sub>алкилен-O(C<sub>1-4</sub>алкил), -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub>алкил), -CONH<sub>2</sub>, -CONR<sup>9</sup>(C<sub>1-4</sub>алкил), -CON(C<sub>1-4</sub>алкил)<sub>2</sub>, R<sup>8</sup>, -OR<sup>8</sup>, -COR<sup>8</sup> и -CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>;

необязательно, R<sup>5b</sup> и R<sup>5c</sup> совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 4-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из N, NR<sup>6</sup>, O и S(O)<sub>p</sub>; где указанный гетероцикл не замещен или замещен =O.

q в каждом случае выбран из 0, 1 и 2 и

r в каждом случае выбран из 0, 1 и 2.

В четвертом аспекте настоящее изобретение включает соединения формулы (III)



или их стереоизомеры, таутомеры, фармацевтически приемлемые соли или сольваты в рамках третьего аспекта, где

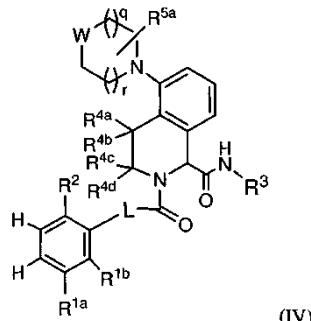
$R^1$  выбран из группы, состоящей из H, гало, С<sub>1-2</sub>алкила и метокси;

$R^{1b}$  выбран из группы, состоящей из Н и гало-

$R^2$  независимо выбран из группы, состоящей из H, F, CN, OH,  $C_{1-4}$ алкокси,  $-CH_2F$ ,  $-CF_3$ ,  $-CH_2NH_2$ ,  $-OCH_2F$ ,  $-CO(C_{1-4}\text{алкил})$ ,  $-CONH_2$ ,  $-COOH$ , триазола, замещенного  $R^{2a}$ , и тетразола, замещенного  $R^{2a}$ ;

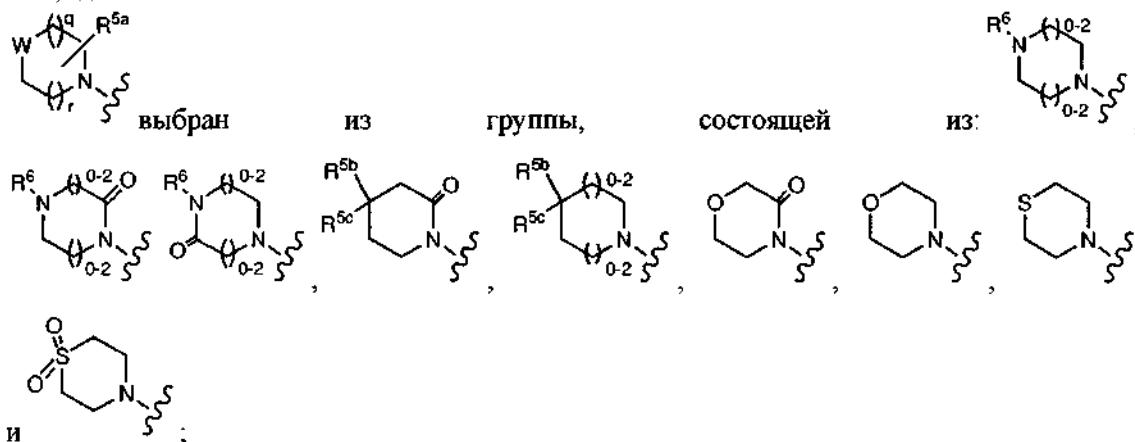
$R^3$  выбран из группы, состоящей из фенила, замещенного 1-2  $R^3a$ ,  $C_{3-6}$  циклоалкила, замещенного 1-2  $R^3a$ , гетероцикла, замещенного 1-2  $R^3a$ ; где указанный гетероцикл выбран из группы, состоящей из пи-перидинила, пиридила, индолида и индазолида.

В пятом аспекте настоящее изобретение включает соединения формулы (IV)

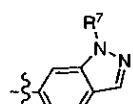


(IV)

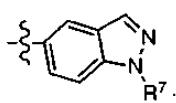
или их стереоизомеры, таутомеры, фармацевтически приемлемые соли или сольваты в рамках четвертого аспекта, где



$R^3$  выбран из группы, состоящей из фенила, замещенного 1-2  $R^{3a}$ , пиридила, замещенного 1-2  $R^{3a}$ ,  $C_{3-6}$  циклоалкила, замещенного 1-2  $R^{3a}$ ,

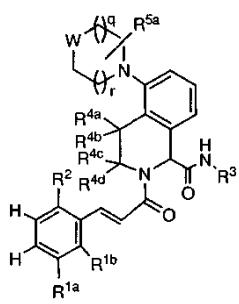


И



$R^7$  выбран из группы, состоящей из H и C<sub>1</sub> алкила.

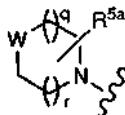
В шестом аспекте настоящее изобретение включает соединения формулы (V)



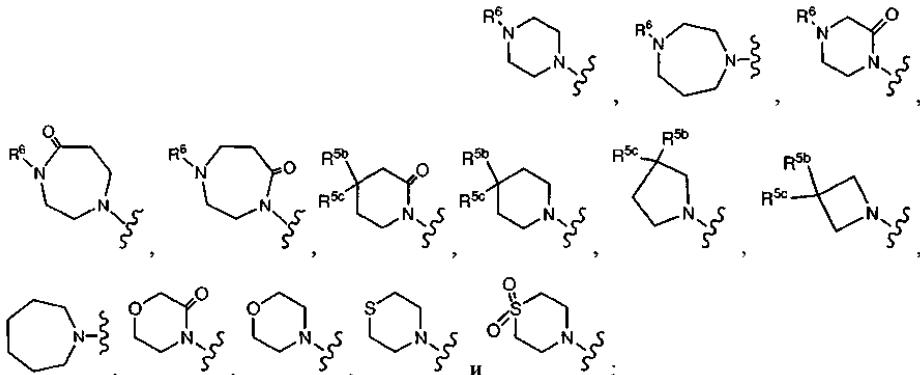
(V)

или их стереоизомеры, таутомеры, фармацевтически приемлемые соли или сольваты в рамках пятого аспекта, где

$R^3$  выбран из группы, состоящей из фенила, замещенного 1-2  $R^{3a}$  и пиридила, замещенного 1-2  $R^{3a}$ .



выбран из группы, состоящей из



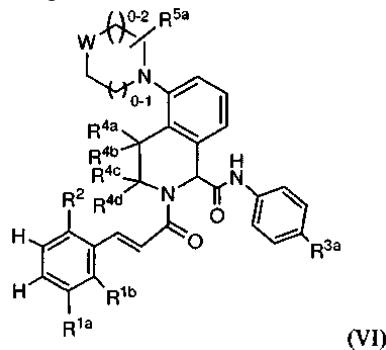
$R^{3a}$  в каждом случае выбран из группы, состоящей из H, гало, C<sub>1-4</sub>алкила, OH, C<sub>1-4</sub>алкокси, CN, NH<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub>алкил), -CO<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>O(C<sub>1-4</sub>алкил), -CO<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>CON(C<sub>1-4</sub>алкил)<sub>2</sub>, -CONH<sub>2</sub>, CONH(C<sub>1-4</sub>алкил), -CON(C<sub>1-4</sub>алкил)<sub>2</sub>; -NHCO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub>алкил), R<sup>8</sup>, -CONHR<sup>8</sup> и -CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>;

$\text{CONR}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})$ ,  $\text{COR}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})_2$ ,  $\text{NHC}\text{O}_2(\text{C}_{1-4}\text{алкил})$ ,  $\text{R}^8$ ,  $\text{CONHR}$  и  $\text{CO}_2\text{R}^8$ ,  
 $\text{R}^{5b}$  и  $\text{R}^{5c}$  независимо выбраны из группы, состоящей из  $\text{H}$ ,  $\text{C}_{1-4}\text{алкила}$ ,  $\text{OH}$ ,  $\text{CN}$ ,  $\text{NH}_2$ ,  $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})_2$ ,  
 $\text{C}_{1-4}\text{алкокси}$ ,  $-\text{OCO}-\text{C}_{1-4}\text{алкила}$ ,  $-\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}\text{алкил})$ ,  $-\text{CONH}_2$ ,  $-\text{CONR}^9(\text{C}_{1-4}\text{алкил})$ ,  $-\text{CON}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})_2$ ,  
 $\text{R}^{8}$ ,  $-\text{OR}^8$ ,  $-\text{COR}^8$  и  $-\text{CO}_2\text{R}^8$ .

необязательно,  $R^{5b}$  и  $R^{5c}$  совместно с атомом углерода, к которому они оба присоединены, образуют 5-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из N, NR<sup>6</sup>, O и S(O); где указанный гетероцикл не замещен или замещен =O; и

$R^6$  выбран из группы, состоящей из H,  $C_{1-4}$ алкила,  $-CO_2(C_{1-4}$ алкил),  $-CO(C_{1-4}$ алкил),  $-CO-C_{1-4}$ алкилен- $N(C_{1-4}$ алкил) $_2$ ,  $-CONH_2$ ,  $-(CH_2)_2N(C_{1-4}$ алкил) $_2$ ,  $-CONH-(C_{1-4}$ алкил),  $-CONH-C_{1-4}$ алкилен- $O(C_{1-4}$ алкил),  $-CONH-C_{1-4}$ алкилен- $N(C_{1-4}$ алкил) $_2$ ,  $-CONH-C_{1-4}$ алкилен- $CO_2(C_{1-4}$  алкил),  $-CONH(C_{1-4}$ алкил),  $-CON(C_{1-4}$  алкил) $_2$ ,  $R^8$ ,  $-COR^8$  и  $-CO_2R^8$ .

В седьмом аспекте настоящее изобретение включает соединения формулы (VI)

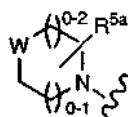


или их стереоизомеры, таутомеры, фармацевтически приемлемые соли в рамках шестого аспекта, где

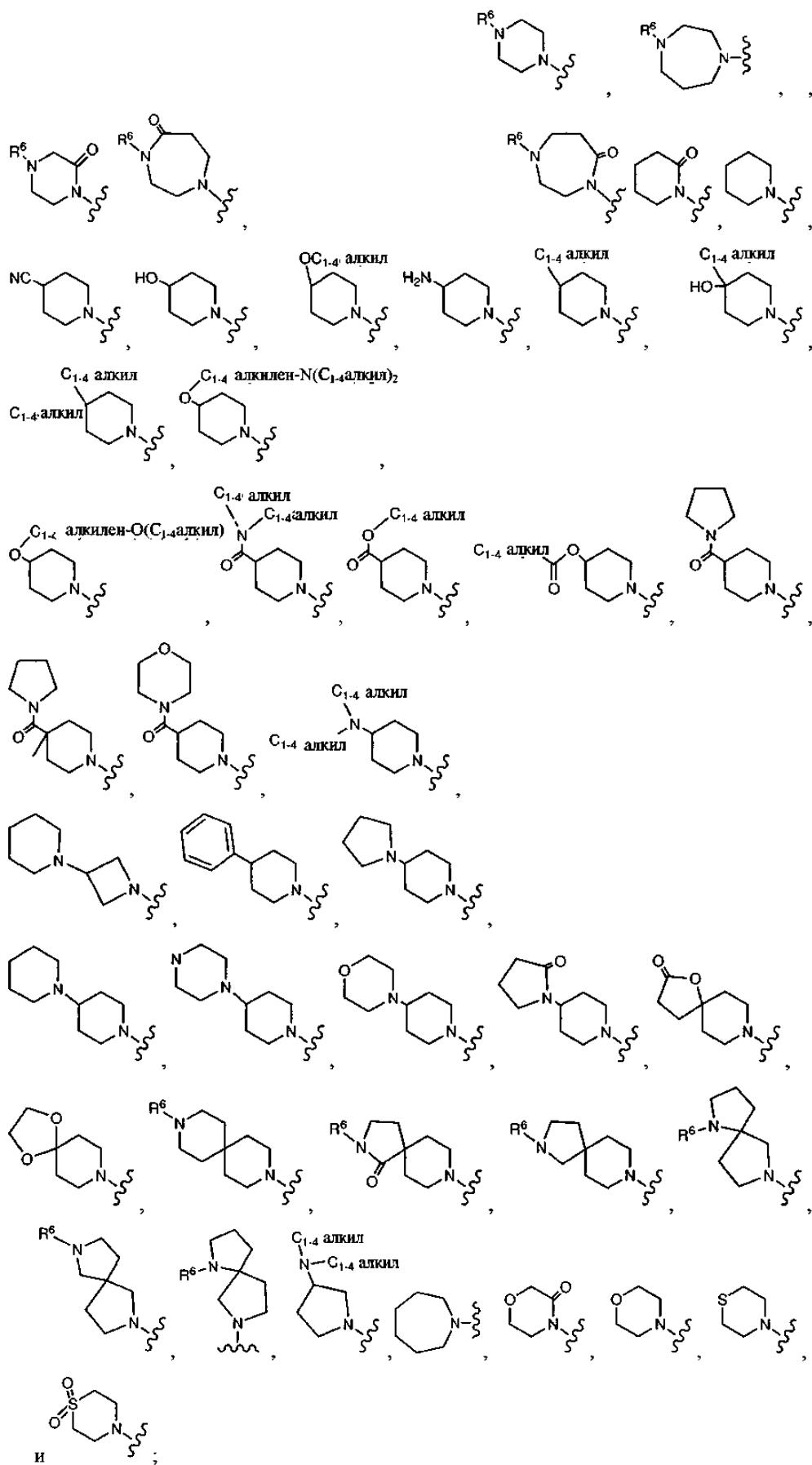
$R^{1b}$  независимо выбран из группы, состоящей из H и F;

$R^{3a}$  выбран из группы, состоящей из H, гало, CN, CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub>алкил), -CO<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>O(C<sub>1-4</sub>алкил), -CO<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>CON(C<sub>1-4</sub>алкил)<sub>2</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -CONH(C<sub>1-4</sub>алкил), -NHCO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub>алкил), -CO<sub>2</sub>(C<sub>3-6</sub>циклоалкил), -CO<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>Ph и -CO<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>триазола.

В восьмом аспекте настоящее изобретение включает соединения формулы (VI) или их стереоизомеры, таутомеры, фармацевтически приемлемые соли или сольваты в рамках седьмого аспекта, где



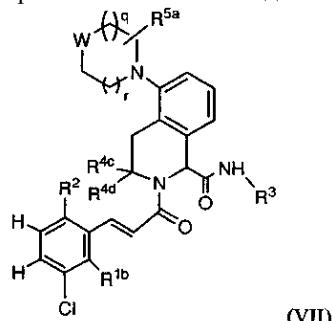
выбран из группы, состоящей из



$R^{3a}$  независимо выбран из группы, состоящей из H, F, Cl, CN,  $\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-\text{CO}_2\text{Me}$ ,  $-\text{CO}_2\text{Et}$ ,  $-\text{CO}_2(\text{i-Pr})$ ,  $-\text{CO}_2(\text{t-Bu})$ ,  $-\text{CO}_2(\text{n-Bu})$ ,  $-\text{CO}_2(\text{i-Bu})$ ,  $-\text{CO}_2(\text{CH}_2)_2\text{OMe}$ ,  $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CON}(\text{Me})_2$ ,  $-\text{NHCO}_2\text{Me}$ ,  $-\text{CO}_2\text{CH}_2$ (фенил),  $-\text{CO}_2(\text{C}_6\text{-циклоалкил})$  и  $-\text{CO}_2(\text{CH}_2)_2$ -триазола; и

$R^6$  выбран из группы, состоящей из H, C<sub>1-4</sub>алкила, -CO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub>алкил), -CO(C<sub>1-4</sub>алкил), -COCH<sub>2</sub>N(C<sub>1-4</sub>алкил)<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>N(C<sub>1-4</sub>алкил)<sub>2</sub>, -CONH(C<sub>1-4</sub>алкил), -CONH-C<sub>1-4</sub>алкилен-O(C<sub>1-4</sub>алкил), -CONH-C<sub>1-4</sub>алкилен-N(C<sub>1-4</sub>алкил)<sub>2</sub>, -CONH-C<sub>1-4</sub>алкилен-CO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub>алкил), -CH<sub>2</sub>Ph и -CO<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>алкилен-Ph.

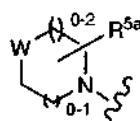
В девятом аспекте настоящее изобретение включает соединения формулы (VII)



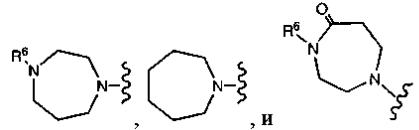
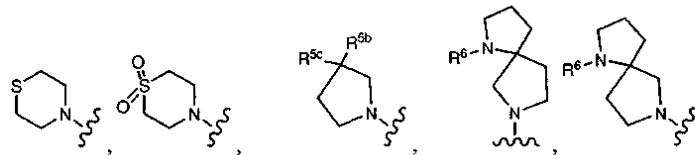
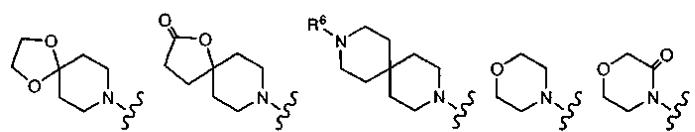
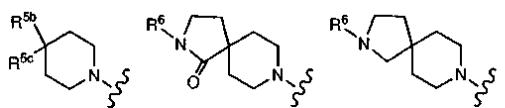
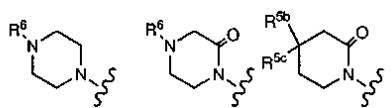
(VII)

или их стереоизомеры, таутомеры, фармацевтически приемлемые соли или сольваты в рамках седьмого аспекта, где

$R^{1b}$  выбран из группы, состоящей из H и F;

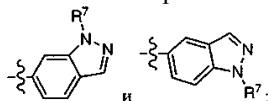


выбран из группы, состоящей из



$R^2$  выбран из группы, состоящей из H, F, CN, COMe, OH, OMe, OCHF<sub>2</sub>, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub> и тетразола;

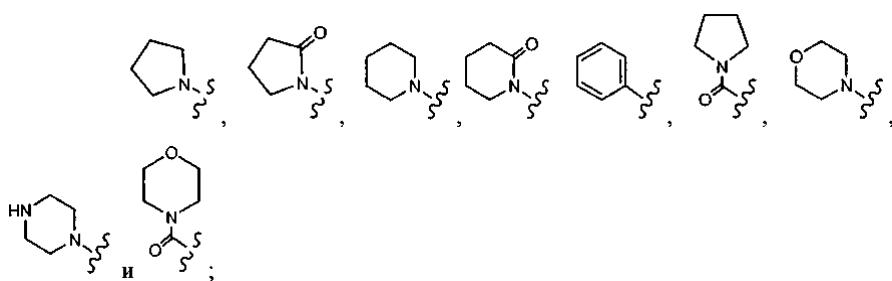
$R^3$  выбран из группы, состоящей из фенила, замещенного 1-2 R<sup>3a</sup>, циклогексила,



R<sup>3a</sup> независимо выбран из группы, состоящей из H, F, Cl, CN, CO<sub>2</sub>H, -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>Me, -CO<sub>2</sub>Et, -CO<sub>2</sub>(i-Pr), -CO<sub>2</sub>(t-Bu), -CO<sub>2</sub>(n-Bu), -CO<sub>2</sub>(i-Bu), -CO<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OMe, -CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CON(Me)<sub>2</sub>, -NHCO<sub>2</sub>Me, -CO<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-триазола и -CO<sub>2</sub>(цикlopентил),

R<sup>4c</sup> и R<sup>4d</sup> независимо выбраны из группы, состоящей из H и Me;

R<sup>5b</sup> и R<sup>5c</sup> независимо выбраны из группы, состоящей из H, F, Me, Et, изопропила, CN, OH, -OMe, -CO<sub>2</sub>Me, -CO<sub>2</sub>Et, -CON(Me)<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, -N(Me)<sub>2</sub>, -O(CH<sub>2</sub>)N(Me)<sub>2</sub>, -O(CH<sub>2</sub>)OMe,



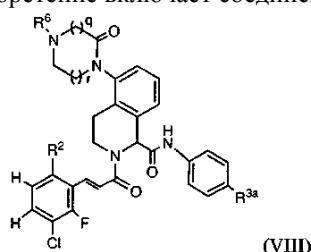
$R^6$  выбран из группы, состоящей из H, Me, -CO<sub>2</sub>Me, -CO<sub>2</sub>(трет-бутил), -COMe, -CONHMe, -CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et, CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N(Me)<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N(Me)<sub>2</sub> и -CH<sub>2</sub>Ph; и

$R^7$  выбран из группы, состоящей из H и Me;

q в каждом случае выбран из 0, 1 и 2 и

г в каждом случае выбран из 0, 1 и 2.

В десятом аспекте настоящее изобретение включает соединения формулы (VIII)



или их стереоизомеры, таутомеры, фармацевтически приемлемые соли, в рамках девятого аспекта, где

$R^2$  выбран из группы, состоящей из H, F, CN, COMe, OH, OMe, OCHF<sub>2</sub>, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub> и тетразола;

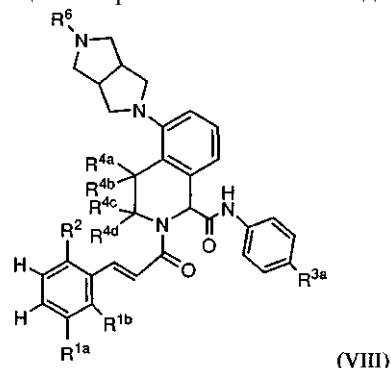
$R^{3a}$  выбран из группы, состоящей из H, F, Cl, CN, CO<sub>2</sub>H, -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>Me, -CO<sub>2</sub>Et, -CO<sub>2</sub>(i-Pr), -CO<sub>2</sub>(t-Bu), -CO<sub>2</sub>(n-Bu), -CO<sub>2</sub>(i-Bu) и -NHC<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Me;

$R^6$  выбран из группы, состоящей из H, Me, -CO<sub>2</sub>Me, -CO<sub>2</sub>(трет-бутил), -COMe и -CONHMe;

q имеет значения 1 или 2 и

г имеет значения 1 или 2.

В одиннадцатом аспекте настоящее изобретение включает соединения формулы (VIII)



или их стереоизомеры, таутомеры, фармацевтически приемлемые соли, где

$R^{1a}$  выбран из группы, состоящей из H, Cl, C<sub>1-2</sub>алкила и метокси;

$R^{1b}$  выбран из группы, состоящей из H и F;

$R^6$  выбран из группы, состоящей из H, C<sub>1-4</sub>алкила, -CO(C<sub>1-4</sub>алкил), CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub>алкил), -CO(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>NH(C<sub>1-4</sub>алкил) и -CO(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>N(C<sub>1-4</sub>алкил);

$R^{3a}$  выбран из группы, состоящей из H, F, Cl, CN, CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>Et и -CO<sub>2</sub>(t-Bu).

В двенадцатом аспекте настоящее изобретение включает соединения формулы (I) или их стереоизомеры, таутомеры, фармацевтически приемлемые соли в рамках первого аспекта, где

кольцевая группа В представляет собой гетероарил или соединенный мостиковой связью гетероциклическую группу, каждый из которых содержит атомы углерода и 0-2 дополнительных гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, NH, O и S(O)<sub>p</sub>, и каждый замещен 1-3R<sup>5</sup>;

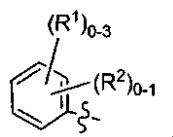
$R^2$  выбран из группы, состоящей из H, F, CN, -CO(C<sub>1-4</sub>алкил), OH, -O(C<sub>1-4</sub>алкил), -OCHF<sub>2</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, триазола и тетразола, где указанные триазол и тетразол замещены 0-2 R<sup>2a</sup>; и

$R^5$  в каждом случае выбран из группы, состоящей из H, =O, гало, C<sub>1-4</sub>алкила, OH, CN, NH<sub>2</sub>, -N(C<sub>1-4</sub>алкил)<sub>2</sub>, C<sub>1-4</sub>алкокси, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub>алкил), -CONH<sub>2</sub>, -CONR<sup>9</sup>C<sub>1-4</sub>алкил), -CON(C<sub>1-4</sub>алкил)<sub>2</sub>, R<sup>8</sup> и -COR<sup>8</sup>.

В другом варианте осуществления кольцевая группа А представляет собой фенил.

В другом варианте осуществления кольцевая группа А представляет собой циклогексил.

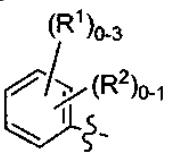
В другом аспекте кольцевая группа А представляет собой



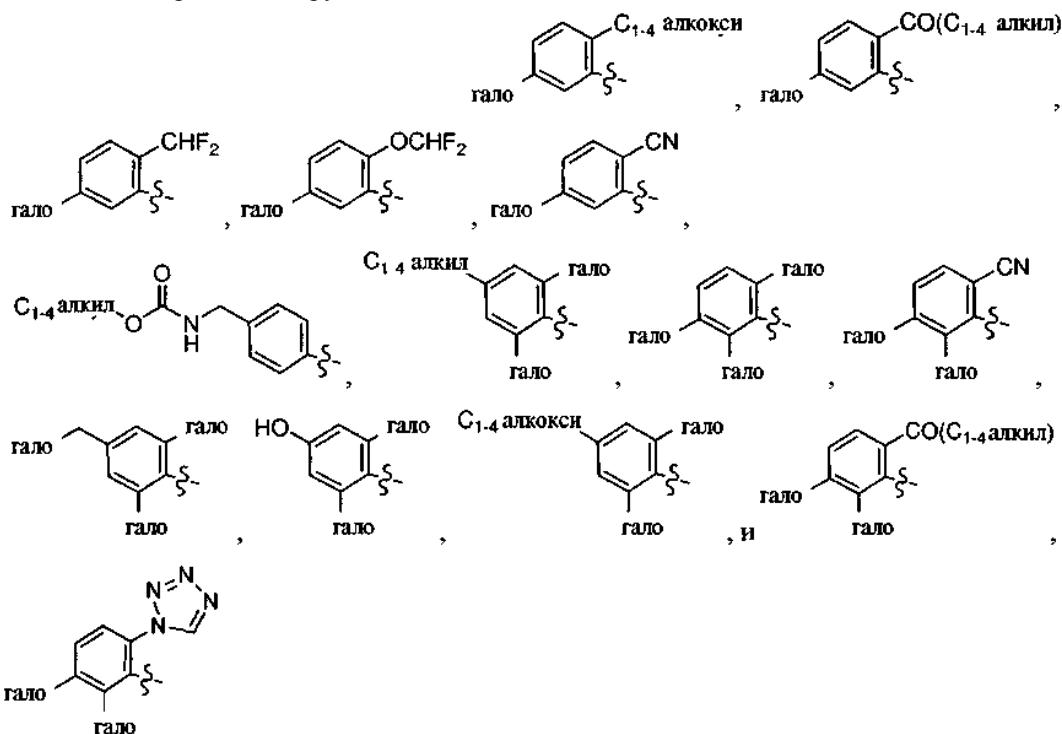
где

$R^1$ , в каждом случае независимо, выбран из группы, состоящей из галогена,  $C_{1-4}$ алкила,  $\text{OH}$ ,  $C_{1-4}$ алкокси,  $\text{CO}(C_{1-4}\text{алкил})$ ,  $\text{CN}$ ,  $\text{CH}_2\text{F}$ ,  $\text{CHF}_2$ ,  $\text{OCHF}_2$  и  $-\text{CH}_2\text{NHCO}_2(C_{1-4}\text{алкил})$ , 5-7-членного гетероцикла, содержащего атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранных из  $\text{N}$ ,  $\text{NR}^c$ ,  $\text{O}$  и  $\text{S(O)}_p$ , где указанный гетероцикл замещен 0-2  $R^{2a}$ .

В другом аспекте кольцевая группа А представляет собой



Независимо выбранный из группы, состоящей из



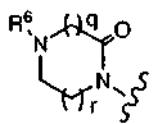
В другом варианте осуществления L независимо выбран из группы, состоящей из связи,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{C}(\text{Me})=\text{CH}-$ ,  $-\text{OC}-$  и  $-\text{CH}_2\text{NH}-$ .

В другом варианте осуществления L независимо выбран из группы, состоящей из связи,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-$  и  $-\text{C}(\text{Me})=\text{CH}-$ .

В другом варианте осуществления L независимо выбран из группы, состоящей из связи,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$  и  $-\text{CH}=\text{CH}-$ .

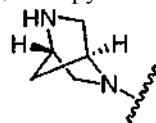
В другом варианте осуществления L представляет собой  $-\text{CH}=\text{CH}-$ .

В другом варианте осуществления кольцевая группа В представляет собой



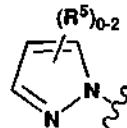
где  $R^6$  представляет собой метил или этил;  $q$  и  $g$  независимо выбраны из 0, 1 и 2.

В другом варианте осуществления кольцевая группа В представляет собой



В другом варианте осуществления кольцевая группа В замещена пиразолом.

В другом варианте осуществления кольцевая группа В представляет собой



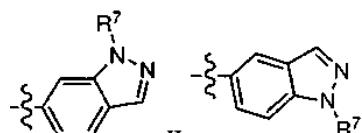
В другом варианте осуществления R<sup>3</sup> представляет собой C<sub>1-4</sub>алкил, замещенный R<sup>3a</sup>.

В другом варианте осуществления R<sup>3</sup> представляет собой фенил, замещенный R<sup>3a</sup>.

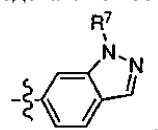
В другом варианте осуществления R<sup>3</sup> представляет собой циклогексил, замещенный R<sup>3a</sup>.

В другом варианте осуществления R<sup>3</sup> представляет собой гетероцикл, замещенный R<sup>3a</sup> и выбранный

из

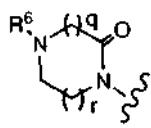


В другом варианте осуществления R<sup>3</sup> представляет собой



замещенный R<sup>3a</sup>.

В другом варианте осуществления кольцевая группа В представляет собой



где R<sup>6</sup> представляет собой метил или этил, q и г независимо представляют собой целое число, выбранное из 1 и 2;

R<sup>2</sup> выбран из группы, состоящей из H, F, CN, COMe, OH, OMe, OCHF<sub>2</sub>, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub> и тетразола;

R<sup>3</sup> представляет собой фенил, замещенный R<sup>3a</sup>, где

R<sup>3a</sup> выбран из группы, состоящей из H, F, Cl, CN, CO<sub>2</sub>H, -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>Me, -CO<sub>2</sub>Et, -CO<sub>2</sub>(i-Pr), -CO<sub>2</sub>(r-Bu), -CO<sub>2</sub>(n-Bu), -CO<sub>2</sub>(i-Bu)- и NHCO<sub>2</sub>Me.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению, выбранному из иллюстративных примеров или его стереоизомера, таутомера, фармацевтически приемлемой соли или сольваты.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению, выбранному из любой подгруппы перечня соединений в рамках приведенных в качестве примера примеров или его стереоизомера, таутомера, фармацевтически приемлемой соли или сольваты.

В другом варианте осуществления соединения по настоящему изобретению имеют значения фактора XIa K<sub>i</sub>≤10 мкМ.

В другом варианте осуществления соединения по настоящему изобретению имеют значения фактора XIa K<sub>i</sub>≤1 мкМ.

В другом варианте осуществления соединения по настоящему изобретению имеют значения фактора XIa K<sub>i</sub>≤0.5 мкМ.

В другом варианте осуществления соединения по настоящему изобретению имеют значения фактора XIa K<sub>i</sub>≤0.1 мкМ.

## II. Другие варианты осуществления настоящего изобретения

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к композиции, содержащей по меньшей мере одно из соединений по настоящему изобретению или его стереоизомер, таутомер, фармацевтически приемлемую соль или сольват.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей фармацевтически приемлемый носитель и по меньшей мере одно из соединений по настоящему изобретению или его стереоизомер, таутомер, фармацевтически приемлемую соль или сольват.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей фармацевтически приемлемый носитель и терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного из соединений по настоящему изобретению или его стереоизомера, таутомера, фармацевтически приемлемой соли или сольваты.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу получения соединения по настоящему изобретению.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к промежуточному соедине-

нию для получения соединения по настоящему изобретению.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, также содержащей дополнительное терапевтическое средство(а). В предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, где дополнительное терапевтическое средство(а) представляет собой антитромбоцитарное средство(а) или их комбинацию. Предпочтительно антитромбоцитарное средство(а) представляет собой клопидогрель и/или аспирин или их комбинацию.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения и/или профилактики тромбоэмбolicкого заболевания, включающему введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении и/или профилактике, терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного из соединений по настоящему изобретению или его стереоизомера, таутомера, фармацевтически приемлемой соли или сольвату.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению по настоящему изобретению или его стереоизомеру, таутомеру, фармацевтически приемлемой соли или сольвату для применения в терапии.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению по настоящему изобретению или его стереоизомеру, таутомеру, фармацевтически приемлемой соли или сольвату для применения в терапии и/или профилактики тромбоэмбolicкого заболевания.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение также относится к применению соединения по настоящему изобретению или его стереоизомера, таутомера, фармацевтически приемлемой соли или сольваты для изготовления лекарственного средства для лечения и/или профилактики тромбоэмбolicкого заболевания.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения и/или профилактики тромбоэмбolicкого заболевания, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества первого и второго терапевтического средства, где первое терапевтическое средство представляет собой соединение по настоящему изобретению или его стереоизомер, таутомер, фармацевтически приемлемую соль или сольват, и второе терапевтическое средство представляет собой по меньшей мере одно вещество, выбранное из второго ингибитора фактора XIa, противовертывающего средства, антитромбоцитарного средства, вещества, ингибирующего тромбин, тромболитического средства и фибринолитического средства. Предпочтительно второе терапевтическое средство представляет собой по меньшей мере одно вещество, выбранное из варфарина, нефракционированного гепарина, низкомолекулярного гепарина, синтетического пентасахарида, гирудина, аргатробана, аспирина, ибупрофена, напроксена, сулиндака, индометацина, мефенамата, дроексиками, диклофенака, сульфинпиразона, пироксиками, тиклопидина, клопидогреля, тирафибана, эптифибатида, абциксимаба, мелагатрана, десульфогирудина, тканевого активатора плазминогена, модифицированного тканевого активатора плазминогена, анистреплазы, урокиназы и стрептокиназы. Предпочтительно второе терапевтическое средство представляет собой по меньшей мере одно антитромбоцитарное средство. Предпочтительно это антитромбоцитарное средство(а) представляет собой клопидогрель и/или аспирин или их комбинацию.

Тромбоэмбolicкое заболевание включает артериальные сердечно-сосудистые тромбоэмбolicкие заболевания, венозные сердечно-сосудистые тромбоэмбolicкие заболевания, артериальные цереброваскулярные тромбоэмбolicкие заболевания и венозные цереброваскулярные тромбоэмбolicкие заболевания. Примеры тромбоэмбolicкого заболевания включают, но не ограничиваются ими, нестабильную стенокардию, острый коронарный синдром, мерцательную аритмию, первичный инфаркт миокарда, повторный рецидив инфаркта миокарда, ишемическую внезапную смерть, транзиторную ишемическую атаку, инсульт, атеросклероз, окклюзионную болезнь периферических артерий, венозный тромбоз, тромбоз глубоких вен, тромбофлебит, артериальную эмболию, коронарный артериальный тромбоз, церебральный артериальный тромбоз, церебральную эмболию, почечную эмболию, эмболию легочной артерии и тромбоз, возникающий вследствие применения медицинских имплантатов, устройств или процедур, при которых кровь подвергается воздействию со стороны искусственных поверхностей, что вызывает тромбоз.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения и/или профилактики воспалительного заболевания, включающему введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении и/или профилактике, терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного из соединений по настоящему изобретению или его стереоизомера, таутомера, фармацевтически приемлемой соли или сольваты. Примеры воспалительного заболевания включают, но не ограничиваются ими, сепсис, синдром острой дыхательной недостаточности и синдром системной воспалительной реакции. В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к комбинированной композиции соединения по настоящему изобретению и дополнительного терапевтического средства (средств) для одновременно го, раздельного или последовательного применения в терапии.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к комбинированной композиции соединения по настоящему изобретению и дополнительного терапевтического средства(средств) для

одновременного, раздельного или последовательного применения для лечения и/или профилактики тромбоэмболического заболевания.

Настоящее изобретение может быть осуществлено в других конкретных формах в пределах сущности изобретения или его существенных особенностей. Это изобретение охватывает все комбинации предпочтительных аспектов изобретения, отмеченных в данном документе. Следует понимать, что любые и все варианты осуществления настоящего изобретения могут быть взяты в сочетании с любым другим вариантом или вариантами осуществления для описания дополнительных вариантов осуществления. Кроме того, следует понимать, что каждый отдельный элемент в вариантах осуществления является своим собственным независимым осуществлением. Более того, любой элемент в варианте осуществления предназначен для объединения с любыми и всеми другими элементами из любого из вариантов осуществления для описания дополнительного варианта осуществления.

### **III. Химия**

Во всем объеме данного описания и прилагаемой формулы изобретения данная химическая формула или наименование будут охватывать все их стерео- и оптические изомеры и рацематы, где такие изомеры существуют. Если не указано иное, все хиральные (энантиомерные и диастереомерные) и рацемические формы включены в объем настоящего изобретения. Многие геометрические изомеры по C=C двойным связям, C=N двойным связям, кольцевым системам и тому подобное могут также присутствовать в этих соединениях, и все такие стабильные изомеры рассматриваются в настоящем изобретении. Описаны цис- и транс- (или E- и Z-) геометрические изомеры соединений по настоящему изобретению и могут быть выделены в виде смеси изомеров или в виде разделенных изомерных форм. Соединения по настоящему изобретению могут быть выделены в оптически активной или рацемической формах. Оптически активные формы могут быть получены разделением рацемических форм или путем синтеза из оптически активных исходных материалов. Все способы, используемые для получения соединений по настоящему изобретению, и промежуточные соединения, полученные в нем, считаются частью настоящего изобретения. При получении энантиомерных или диастереомерных продуктов, они могут быть разделены с помощью обычных методик, например, путем хроматографии или фракционной кристаллизации. В зависимости от условий способа конечные продукты по настоящему изобретению получают либо в свободной (нейтральной) форме, либо в форме соли. Как свободная форма, так и соли этих конечных продуктов включены в объем настоящего изобретения. При желании, одна форма соединения может быть преобразована в другую форму. Свободное основание или кислота могут быть превращены в соль; соль может быть превращена в свободное соединение или другую соль, смесь изомерных соединений по настоящему изобретению может быть разделена на индивидуальные изомеры. Соединения по настоящему изобретению, свободная форма и их соли могут существовать в нескольких таутомерных формах, в которых атомы водорода перемещаются в другие части молекул, и, вследствие этого, перегруппировываются химические связи между атомами молекул. Следует понимать, что все таутомерные формы, если они могут существовать, включены в объем изобретения.

Термин "стереоизомер" относится к изомерам идентичного состава, которые отличаются расположением их атомов в пространстве. Энантиомеры и диастереомеры являются примерами стереоизомеров. Термин "энантиомер" относится к одной паре молекул, которые являются неналагающимся зеркальным отображением друг друга. Термин "диастереомер" относится к стереоизомерам, которые не являются зеркальным отображением. Термин "рацемат" или "рацемическая смесь" относится к композиции, состоящей из эквимолярных количеств двух энантиомерных соединений, где эта композиция лишена оптической активности.

Символы "R" и "S" представляют собой конфигурацию заместителей вокруг хирального углеродного атома(ов). Изомерные характеристики "R" и "S" используют, как здесь описано, для указания конфигурации(ий) атома относительно основной молекулы и предназначены для использования, как описано в литературе (Рекомендации IUPAC 1996, Pure and Applied Chemistry, 68:2193-2222 (1996)).

Термин "хиральный" относится к такой структурной характеристике молекулы, которая делает невозможным наложение ее на ее зеркальное отображение. Термин "гомохиральный" относится к уровню энантиомерной чистоты. Термин "оптическая активность" относится к степени, в которой гомохиральная молекула или нерацемическая смесь хиральных молекул вращает плоскость поляризованного света. В контексте данного документа термин "алкил" или "алкилен" предназначен для включения насыщенных алифатических углеводородных групп как с разветвленной, так и с нормальной цепью, имеющих определенное количество атомов углерода. Например, "C<sub>1</sub> до C<sub>10</sub> алкил" или "C<sub>1-10</sub> алкил" (или алкилен) предназначен для включения C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>, C<sub>7</sub>, C<sub>8</sub>, C<sub>9</sub> и C<sub>10</sub> алкильных групп. В дополнение, например, "C<sub>1</sub> до C<sub>6</sub> алкил" или "C<sub>1-C<sub>6</sub></sub> алкил" обозначает алкил, имеющий от 1 до 6 атомов углерода. Алкильная группа может быть незамещенной или замещенной, по меньшей мере, при этом один атом водорода заменяется другой химической группой. Пример алкильных групп включает, но не ограничивается ими, метил (Me), этил (Et), пропил (например, н-пропил и изопропил), бутил (например, н-бутил, изобутил, трет-бутил) и пентил (например, н-пентил, изопентил, неопентил). Когда используется термин "Со алкил" или "Со алкилен", он предназначается для обозначения прямой связи.

Термин "алкенил" или "алкенилен" предназначен для включения углеводородных цепей либо нор-

мальной, либо разветвленной конфигурации, имеющих определенное число атомов углерода и одну или более, предпочтительно от одной до двух углерод-углеродных двойных связей, которые могут встречаться в любой стабильной точке на протяжении цепи. Например, "C<sub>2</sub> до C<sub>6</sub> алкенил" или "C<sub>2-6</sub> алкенил" (или алкенилен) предназначен для включения C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub> и C<sub>6</sub> алкенильных групп. Примеры алкенила включают, но не ограничиваются ими, этенил, 1-пропенил, 2-пропенил, 2-бутенил, 3-бутенил, 2-пентенил, 3-пентенил, 4-пентенил, 2-гексенил, 3-гексенил, 4-гексенил, 5-гексенил, 2-метил-2-пропенил и 4-метил-3-пентенил.

"Алкинил" или "алкинилен" предназначен для включения углеводородных цепей либо нормальной, либо разветвленной конфигурации, имеющих одну или более, предпочтительно от одной до трех, углерод-углеродных тройных связей, которые могут встречаться в любой стабильной точке на протяжении цепи. Например, "C<sub>2</sub> до C<sub>6</sub> алкинил" или "C<sub>2-6</sub> алкинил" (или алкинилен) предназначен для включения C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub> и C<sub>6</sub> алкинильных групп; таких как этинил, пропинил, бутинил, пентинил и гексинил. Термин "алкокси" или "алкилокси" относится к -O-алкильной группе. "C<sub>1</sub> до C<sub>6</sub> алкокси" или "C<sub>1-6</sub> алкокси" (или алкилокси) предназначен для включения C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub> и C<sub>6</sub> алкоксигрупп. Пример алкоксигрупп включает, но не ограничивается ими, метокси, этокси, пропокси (например, н-пропокси и изопропокси) и трет-бутокси. Подобным образом, термин "алкилио" или "тиоалкокси" означает алкильную группу, как определено выше, с указанным числом атомов углерода, соединенных через серный мостик; например метил-S- и этил-S-.

"Гало" или "галоген" включает фтор, хлор, бром и иод. "Галоалкил" предназначен для включения насыщенных алифатических углеводородных групп либо с нормальной, либо с разветвленной цепью, имеющих определенное число атомов углерода, замещенных 1 или более галогенами. Примеры галоалкила включают, но не ограничиваются ими, фторметил, дифторметил, трифторметил, трихлорметил, пентафторэтил, пентахлорэтил, 2,2,2-трифторэтил, гептафторпропил и гептахлорпропил. Примеры галоалкила также включают "фторалкил", который предназначен для включения насыщенных алифатических углеводородных групп либо с нормальной, либо с разветвленной цепью, имеющих определенное число атомов углерода, замещенных 1 или более атомами фтора. "Галоалкокси" или "галоалкилокси" отображает галоалкильную группу, как определено выше, с указанным числом атомов углерода, соединенных через кислородный мостик. Например, "C<sub>1</sub> до C<sub>6</sub> галоалкокси" или "C<sub>1-6</sub> галоалкокси" предназначен для включения C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub> и C<sub>6</sub> галоалкоксигрупп. Примеры галоалкокси включают, но не ограничиваются ими, трифторметокси, 2,2,2-трифторэтокси и пентафторэтокси. Подобным образом, "галоалкилио" или "тиогалоалкокси" представляет галоалкильную группу, как определено выше, с указанным числом атомов углерода, соединенных через серный мостик; например трифторметил-S- и пентафторэтил-S-.

Термин "циклоалкил" относится к циклическим алкильным группам, включающим моно-, би- или полициклическую кольцевую систему. "C<sub>3</sub> до C<sub>7</sub> циклоалкил" или "C<sub>3-7</sub> циклоалкил" предназначен для включения C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub> и C<sub>7</sub> циклоалкильных групп. Пример циклоалкильных групп включает, но не ограничивается ими, циклопропил, цикlobутил, цикlopентил, циклогексил и норборнил. Разветвленные циклоалкильные группы, такие как 1-метилциклопропил и 2-метилциклопропил, включены в определение "циклоалкил".

Используемый здесь термин "карбоцикл" или "карбоциклический остаток" означает любое стабильное 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-членноеmonoциклическое или бициклическое или трициклическое кольцо, каждое из которых может быть насыщенным, частично ненасыщенным, ненасыщенным или ароматическим. Примеры таких карбоциклов включают, но не ограничиваются ими, циклопропил, циклобутил, циклобутенил, цикlopентил, циклопентенил, циклогексил, циклогептенил, циклогептил, циклогептенил, адамантил, циклооктил, циклооктенил, циклооктадиенил, [3.3.0]бициклооктан, [4.3.0]бициклонаан, [4.4.0]бициклодекан (декалин), [2.2.2]бициклооктан, фторенил, фенил, нафтенил, инданил, адамантил, антраценил и тетрагидронафтенил (тетралин). Как показано выше, кольца с мостиковой связью также включены в определение карбоцикла (например, [2.2.2]бициклооктан). Предпочтительными карбоциклями, если не указано иное, являются циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил, фенил и инданил. Когда используется термин "карбоцикл", он предназначен для включения термина "арил". Кольцо с мостиковой связью возникает, когда один или более атомов углерода связаны двумя несмежными атомами углерода. Предпочтительные варианты мостиковой связи представляют собой один или два атома углерода. Следует отметить, что мостик всегда преобразует моноциклическое кольцо в трициклическое кольцо. Когда кольцо имеет мостиковую связь, перечисленные заместители для кольца также могут присутствовать в мостиковой связи.

Использованный здесь термин "бициклический карбоцикл" или "бициклическая карбоциклическая группа" означает стабильную 9- или 10-членную карбоциклическую кольцевую систему, которая содержит два конденсированных кольца и состоит из атомов углерода. Из этих двух конденсированных колец одно кольцо представляет собой бензольное кольцо, конденсированное со вторым кольцом; и второе кольцо представляет собой 5- или 6-членное углеродное кольцо, которое является насыщенным, частично ненасыщенным или ненасыщенным. Бициклическая карбоциклическая группа может присоединяться к его боковой группе через любой атом углерода, что в результате приводит к стабильной структуре. Бициклическая карбоциклическая группа, описанная в данном документе, может быть замещена любым

атомом углерода, если полученное в результате соединение является стабильным. Примеры бициклической карбоциклической группы представляют собой, но не ограничиваются ими, нафтил, 1,2-дигидронафтил, 1,2,3,4-тетрагидронафтил и инданил.

"Арил" группы относятся к моноциклическим или полициклическим ароматическим углеводородам, включающим, например, фенил, нафтил и фенантренил. Арильные фрагменты хорошо известны и описаны, например, в Lewis, R.J., ed., Hawley's Condensed Chemical Dictionary, 13th Edition, John Wiley & Sons, New York (1997). "C<sub>6</sub> до C<sub>10</sub> арил" или "C<sub>6-10</sub> арил" относится к фенилу и нафтилу. Если не указано иное, "арил", "C<sub>6</sub> до C<sub>10</sub> арил" или "C<sub>6-10</sub> арил" или "ароматический остаток" может быть незамещен или замещен от 1 до 5 группами, предпочтительно от 1 до 3 групп, OH, OCH<sub>3</sub>, Cl, F, Br, I, CN, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, N(CH<sub>3</sub>)H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, C(=O)CH<sub>3</sub>, SCH<sub>3</sub>, S(=O)CH<sub>3</sub>, S(=O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>H и CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

Используемый здесь термин "бензил" относится к металльной группе, в которой один из атомов водорода заменен фенильной группой, где указанная фенильная группа может быть необязательно замещена от 1 до 5 групп, предпочтительно от 1 до 3 групп, OH, OCH<sub>3</sub>, Cl, F, Br, I, CN, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, N(CH<sub>3</sub>)H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, C(=O)CH<sub>3</sub>, SCH<sub>3</sub>, S(=O)CH<sub>3</sub>, S(=O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>H и CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

Используемый здесь термин "гетероцикл" или "гетероциклическая группа" означает стабильное 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членное моноциклическое или бициклическое, или 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12-, 13- или 14-членное полициклическое гетероциклическое кольцо, которое является насыщенным, частично ненасыщенным или полностью ненасыщенным, и которое содержит атомы углерода и 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из группы, состоящей из N, O и S; и включающее любую полициклическую группу, в которой любые определенные выше гетероциклические кольца являются конденсированными с бензольным кольцом. Гетероатомы азот и сера необязательно могут быть окислены (т.е. N→O и S(O)<sub>p</sub>, где p имеет значения 0, 1 или 2). Атом азота может быть замещен или незамещен (т.е. N или NR, где R представляет собой H или другой заместитель, если они определены). Гетероциклическое кольцо может быть присоединено к его боковой группе при любом гетероатоме или атome углерода, что в результате приводит к стабильной структуре. Гетероциклические кольца, описанные здесь, могут быть замещены атомом углерода или азота, если полученное в результате соединение является стабильным. Азот в гетероцикле необязательно может быть кватернизован. Предпочтительно, что когда общее количество атомов S и O в гетероцикле превышает 1, тогда эти гетероатомы не являются смежными по отношению друг к другу. Предпочтительно, чтобы общее количество атомов S и O в гетероцикле не превышало 1. Когда используется термин "гетероцикл", он предназначен для включения гетероарила. Примеры гетероциклов включают, но не ограничиваются ими, акридинил, азетидинил, азоцинил, бензимидазолил, бензофуранил, бензотиофуранил, бензотиофенил, бензоксазолил, бензоксазолинил, бентиазолил, бензтиазолил, бензэтетразолил, бензизоксазолил, бензизотиазолил, бензимидаэолинил, карбазолил, 4aН-карбазолил, карболинил, хроманил, хроменил, циннолинил, декагидрохинолинил, 2Н,6Н-1,5,2-дигидразинил, дигидрофуро[2,3-b]тетрагидрофuran, фуранил, фуразанил, имидазолидинил, имидазолинил, имидазолил, 1Н-индазолил, имидазолопиридинил, индоленил, индолинил, индолизинил, индолил, 3Н-индолил, изатиноил, изобензофуранил, изохроманил, изоиндазолил, изоиндолинил, изоиндолил, изохинолинил, изотиазолил, изотиазолопиридинил, изоксазолил, изоксазолопиридинил, метилендиоксифенил, морфолинил, нафтиридинил, октагидроизохинолинил, оксацинил, 1,2,3-оксацинил, 1,2,4-оксацинил, 1,2,5-оксацинил, 1,3,4-оксацинил, оксазолидинил, оксазолил, оксазолопиридинил, оксазолидинилперимидинил, оксингидолил, пиримидинил, фенантридинил, фенантролинил, феназинил, фенотиазинил, феноксатинил, феноксазинил, фталазинил, пиперазинил, пиперидинил, пиперидонил, 4-пиперидонил, пиперонил, птеридинил, пуринил, пиридинил, пиразинил, пиразолидинил, пиразолинил, пиразолопиридинил, пиразолил, пиридазинил, пиридооксазолил, пиридоимидазолил, пиридотиазолил, пиридинил, пирамидинил, пирролидинил, пирролинил, 2-пирролидонил, 2Н-пирролил, пирролил, хиназолинил, хинолинил, 4Н-хинолизинил, хиноксалинил, хинуклидинил, тетразолил, тетрагидрофуранил, тетрагидроизохинолинил, тетрагидрохинолинил, 6Н-1,2,5-тиадиазинил, 1,2,3-тиадиазолил, 1,2,4-тиадиазолил, 1,2,5-тиадиазолил, 1,3,4-тиадиазолил, тиантренил, тиазолил, тиенил, тиазолопиридинил, тиенотиазолил, тиенооксазолил, тиеноимидазолил, тиофенил, триазинил, 1,2,3-триазолил, 1,2,4-триазолил, 1,2,5-триазолил, 1,3,4-триазолил и ксантенил. Также включенными являются конденсированные кольцевые и спиро-соединения, содержащие, например, вышеуказанные гетероциклы.

Примеры от 5- до 10-членных гетероциклов включают, но не ограничиваются ими, пиридинил, фуранил, тиенил, пирролил, пиразолил, пиразинил, пиперазинил, пиперидинил, имидазолил, имидазолидинил, индолил, тетразолил, изоксазолил, морфолинил, оксазолил, оксацинил, тетрагидрофуранил, тиадиазинил, тиадиазолил, тиазолил, триазинил, триазолил, бензимидазолил, 1Н-индазолил, бензофуранил, бензотиофуранил, бензэтетразолил, бензотиазолил, бензоксазолил, бензоксазолинил, оксингидолил, бензоксазолинил, бентиазолил, бензизотиазолил, изатиноил, изохинолинил, октагидроизохинолинил, тетрагидроизохинолинил, тетрагидрохинолинил, изоксазолопиридинил, хиназолинил, хинолинил, изотиазолопиридинил, тиазолопиридинил, оксазолопиридинил, имидазолопиридинил и пиразолопиридинил. Примеры 5- до 6-членных гетероциклов включают, но не ограничиваются ими, пиридинил, фуранил, тиенил, пирролил, пиразолил, пиразинил, пиперазинил, пиперидинил, имидазолил, имидазолидинил, индолил, тетразолил, изоксазолил, морфолинил, оксазолил, оксацинил, тетрагид-

рофуранил, тиадиазинил, тиадиазолил, тиазолил, триазинил и триазолил. Также включенными являются конденсированные кольцевые и спиросоединения, содержащие, например, вышеуказанные гетероциклы.

Используемый здесь термин "бициклический гетероцикл" или "бициклическая гетероциклическая группа" обозначает стабильную 9- или 10-членную гетероциклическую кольцевую систему, которая содержит два конденсированных кольца и состоит из атомов углерода и 1, 2, 3 или 4 гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из N, O и S. Из двух конденсированных колец одно кольцо представляет собой 5- или 6-членную моноциклическую ароматическую кольцевую группу, содержащую 5-членное гетероарильное кольцо, 6-членное гетероарильное кольцо или бензокольцо, каждое из которых конденсировано со вторым кольцом. Второе кольцо представляет собой 5- или 6-членное моноциклическое кольцо, которое является насыщенным, частично ненасыщенным или ненасыщенным и содержит 5-членный гетероцикл, 6-членный гетероцикл или карбоцикл (при условии, что первое кольцо не является бензольным, когда второе кольцо представляет собой карбоцикл).

Бициклическая гетероциклическая группа может быть присоединена к боковой группе с помощью любого гетероатома или атома углерода, что в результате приводит к стабильной структуре. Описанная здесь бициклическая гетероциклическая группа может быть замещена атомом углерода или азота, если полученное в результате соединение является стабильным. Предпочтительно, что когда общее количество атомов S и O в гетероцикле превышает 1, тогда эти гетероатомы не являются смежными по отношению друг к другу. Предпочтительно, когда общее количество атомов S и O в гетероцикле не более 1.

Примеры бициклической гетероциклической группы представляют собой, но не ограничиваются ими, хинолинил, изохинолинил, фталазинил, хиназинил, индолил, изоиндолил, индолинил, 1Н-индазолил, бензимидазолил, 1,2,3,4-тетрагидрохинолинил, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинил, 5,6,7,8-тетрагидрохинолинил, 2,3-дигидробензофуранил, хроманил, 1,2,3,4-тетрагидрохиноксалинил и 1,2,3,4-тетрагидрохиназинил.

Используемый здесь термин "ароматическая гетероциклическая группа" или "гетероарил" означает стабильные моноциклические и полициклические ароматические углеводороды, которые включают по меньшей мере один гетероатомный кольцевой член, такой как сера, кислород или азот. Гетероарильные группы включают, без ограничения, пиридинил, пиридидинил, пиразинил, пиридазинил, триазинил, фурил, хинолил, изохинолил, тиенил, имидазолил, тиазолил, индолил, пирроил, оксазолил, бензофурил, бензотиенил, бензтиазолил, изоксазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил, индазолил, 1,2,4-тиадиазолил, изотиазолил, пуринил, карбазолил, бензимидазолил, индолинил, бензодиоксоланил и бензодиоксан. Гетероарильные группы являются замещенными или незамещенными. Атом азота является замещенным или незамещенным (т.е. N или NR, где R представляет собой H или другой заместитель, если это определено). Гетероатомы азот и сера могут необязательно быть окислены (т.е. N $\rightarrow$ O и S(O)<sub>p</sub>, где p имеет значения 0, 1 или 2).

Мостиковые кольца также являются включенными в определение гетероцикла. Мостиковое кольцо образуется, когда один или более атомов (т.е. C, O, N или S) связывают два несмежных атома углерода или азота. Примеры мостиковых колец включают, но не ограничиваются ими, один атом углерода, два атома углерода, один атом азота, два атома азота и группу углерод-азот. Следует отметить, что мостиковая связь всегда преобразует моноциклическое кольцо в трициклическое кольцо. Когда кольцо соединяется мостиковой связью, заместители, перечисленные для кольца, также могут присутствовать в мостиковой связи.

Термин "противоион" используется для отображения отрицательно заряженных веществ, таких как хлорид, бромид, гидроксид, ацетат и сульфат.

Когда указанное кольцо используется в кольцевой структуре, это означает, что эта кольцевая структура может быть насыщенной, частично насыщенной или ненасыщенной. Упомянутый здесь термин "замещенный" означает, что по меньшей мере один атом водорода заменен неводородной группой при условии, что сохраняется нормальная валентность и что это замещение в результате приводит к стабильному соединению. Когда заместитель представляет собой кето (т.е. =O), тогда на атоме замещаются 2 водорода. Кето-заместители не присутствуют в ароматическом фрагменте. Когда указано, что кольцевая система (например, карбоциклическая или гетероциклическая) является замещенной карбонильной группой или двойной связью, предполагается, что эта карбонильная группа или двойная связь является частью (т.е. в пределах) этого кольца. Кольцевые двойные связи в контексте данного документа представляют собой двойные связи, которые образуются между двумя соседними атомами кольцевой группы (например, C=C, C=N или N=N).

В случаях, где присутствуют атомы азота (например, амины) в соединениях по настоящему изобретению, они могут быть превращены в N-оксиды обработкой окисляющим веществом (например, mCPBA и/или пероксидами водорода) для получения других соединений по настоящему изобретению. Таким образом, рассматриваются указанные и заявленные атомы азота, охватывающие как указанный азот, так и его производное N-оксид (N $\rightarrow$ O).

Когда любая переменная встречается более одного раза в любой составляющей или формуле соединения, ее определение в каждом случае не зависит от ее определения в каждом другом случае. Таким

образом, например, если группа, как показано, замещена 0-3 R группами, то указанная группа может быть необязательно замещена до трех R группами, и в каждом случае R независимо выбран из определения для R. Кроме того, комбинации заместителей и/или переменных допустимы, только если такие комбинации приводят к стабильным соединениям.

Когда связь с заместителем показана пересекающей связь, соединяющую два атома в кольце, то такой заместитель может быть связан с любым атомом в кольце. Когда заместитель перечислен без указания атома, к которому такой заместитель присоединен в остальной части соединения данной формулы, то такой заместитель может быть связан через любой атом в таком заместителе. Комбинации заместителей и/или переменных допустимы, только если такие комбинации приводят к стабильным соединениям. Фраза "фармацевтически приемлемый" используется в настоящем документе для обозначения таких соединений, материалов, композиций и/или лекарственных форм, которые в рамках обоснованного медицинского заключения приемлемы для использования в контакте с тканями человека и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции и/или других проблем или осложнений, соизмеримых с разумным соотношением польза/риска.

Как используется в настоящем документе, термин "фармацевтически приемлемые соли" относится к производным раскрытых соединений, где исходное соединение модифицируют путем получения его кислых или основных солей. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают, но не ограничиваются ими, минеральные или органические кислые соли основных групп, таких как амины; и щелочные или органические соли кислотных групп, таких как карбоновые кислоты. Фармацевтически приемлемые соли включают обычно применяемые нетоксичные соли или четвертичные аммонийные соли исходного соединения, образованные, например, из нетоксичных или органических кислот. Например, такие обычно применяемые нетоксичные соли включают соли, получаемые из неорганических кислот, таких как соляная, бромисто-водородная, серная, сульфаминовая, фосфорная и азотная; и соли, получаемые из органических кислот, таких как уксусная, пропионовая, янтарная, гликолевая, стеариновая, молочная, яблочная, винная, лимонная, аскорбиновая, памоевая, малеиновая, гидроксималеиновая, фенилуксусная, глутаминовая, бензойная, салициловая, сульфаниловая, 2-ацетоксибензойная, фумаровая, толуолсульфоновая, метансульфоновая, этандисульфоновая, щавелевая и изэтионовая.

Фармацевтически приемлемые соли по настоящему изобретению могут быть синтезированы из исходного соединения, которое содержит основную или кислотную группу, с помощью общепринятых химических методик. Как правило, такие соли могут быть получены путем реакции свободных кислотных или основных форм этих соединений со стехиометрическим количеством соответствующего основания, или кислоты в воде или органическом растворителе, или их смеси; обычно, предпочтительной является неводная среда, такая как простой эфир, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил. Перечни подходящих солей находятся в Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, Mack Publishing Company, Easton, PA (1990), раскрытие которых включено в данное описание посредством ссылки.

В дополнение, соединения формулы (I) могут иметь формы пролекарства. Любое соединение, которое будет преобразовано *in vivo* с получением биологически активного соединения (т.е. соединение формулы (I)) представляет собой пролекарство в пределах объема и сущности изобретения. Различные формы пролекарств хорошо известны в данной области. Для примеров таких производных пролекарств см.:

- a) Design of Prodrugs, Bundgaard, H., ed., Elsevier (1985), and Methods in Enzymology, 112:309-396, Widder, K. et al., eds., Academic Press (1985);
- b) Bundgaard, H., Chapter 5, "Design and Application of Prodrugs," A Textbook of Drug Design and Development, pp. 113-191, Krosgaard-Larsen, P. et al., eds., Harwood Academic Publishers (1991);
- c) Bundgaard, H., Adv. Drug Deliv. Rev., 8:1-38 (1992);
- d) Bundgaard, H. et al., J. Pharm. Sci., 77:285 (1988);
- e) Kakeya, N. et al., Chem. Pharm. Bull, 32:692 (1984).

Соединения, содержащие карбоксигруппу, могут образовывать физиологически гидролизуемые сложные эфиры, которые используются в качестве пролекарств, будучи гидролизуемыми в организме с образованием соединений формулы I в чистом виде. Такие пролекарства предпочтительно вводятся перорально, так как гидролиз во многих случаях происходит, преимущественно, под воздействием пищеварительных ферментов. Парентеральное введение может быть использовано, когда сложный эфир сам по себе активен, или в тех случаях, когда гидролиз происходит в крови. Примеры физиологически гидролизуемых сложных эфиров соединений формулы I включают C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>1-6</sub> алкилбензил, 4-метоксибензил, инданил, фталил, метоксиметил, C<sub>1-6</sub> алканоилокси-C<sub>1-6</sub>алкил (например, ацетоксиметил, пивалоилоксиметил или пропионилоксиметил), C<sub>1-6</sub>алкоксикарбонилокси-C<sub>1-6</sub>алкил (например, метоксикарбонилоксиметил или этоксикарбонилоксиметил, глицилоксиметил, фенилглицилоксиметил, (5-метил-2-оксо-1,3-диоксолен-4-ил)метил и другие хорошо известные физиологически гидролизуемые сложные эфиры, применяемые, например, в областях, связанных с пенициллином и цефалоспорином. Такие сложные эфиры могут быть получены с помощью общепринятых методик, известных в данной области.

Получение пролекарств хорошо известно в данной области и описано, например, в Medicinal Chemistry: Principles and Practice, King, F.D., ed. The Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK (1994); Testa, B. et al., Fudpolysis in Drug and Prodrug Metabolism. Chemistry, Biochemistry and Enzymology, VCHA and

Wiley-VCH, Zurich, Switzerland (2003); The Practice of Medicinal Chemistry, Wermuth, C.G., ed., Academic Press, San Diego, CA (1999).

Настоящее изобретение предназначено для включения всех изотопов атомов, встречающихся в соединениях по изобретению. Изотопы включают такие атомы, которые имеют одинаковый атомный номер, но различные массовые числа. В качестве общего примера и без ограничений, изотопы водорода включают дейтерий и тритий. Изотопы углерода включают  $^{13}\text{C}$  и  $^{14}\text{C}$ . Соединения по изобретению, меченные изотопами, обычно могут быть получены общепринятыми способами, известными специалистам в данной области, или способами, аналогичными описанным в данном документе, с использованием соответствующего меченого изотопами реагента вместо немеченого реагента, используемого в противном случае. Такие соединения имеют множество потенциальных областей применения, например, в виде стандартов и реагентов в определении способности потенциального фармацевтического соединения связываться с белками-мишениями или рецепторами, или для исследования способности соединений по изобретению связываться с биологическими рецепторами *in vivo* или *in vitro*. Термины "стабильное соединение" и "стабильная структура" предназначены для указания соединения, которое достаточно устойчиво, чтобы выдержать очистку до приемлемой степени чистоты из реакционной смеси и технологию приготовления в эффективное терапевтическое вещество. Предпочтительно, чтобы соединения по настоящему изобретению не содержали N-гало, S(O)<sub>2</sub>H или S(O)H группу.

Термин "сольват" означает физическую ассоциацию соединения по данному изобретению с одной или более молекулами растворителя, либо органического, либо неорганического. Это физическая ассоциация предусматривает образование водородной связи. В некоторых случаях сольват может быть выделен, например, когда одна или более молекул растворителя включены в кристаллическую решетку кристаллического твердого вещества. Молекулы растворителя в сольвате могут находиться в регулярном расположении и/или неупорядоченном расположении. Сольват может включать или стехиометрическое, или нестехиометрическое количество молекул растворителя. Термин "сольват" охватывает как жидкую фазу, так и поддающиеся отделению сольваты. Примеры сольватов включают, но не ограничиваются ими, гидраты, этанолаты, метанолаты и изопропанолаты. Способы сольватации, как правило, известны в данной области.

Используемые здесь сокращения определяются следующим образом: "1×" однократно, "2×" дважды, "3×" трижды, " $^{\circ}\text{C}$ " для градусов Цельсия, "eq" для эквивалента или эквивалентов, "g" для грамма или граммов, "mg" для миллиграмм или миллиграммов, "L" для литра или литров, "mL" для миллилитра или миллилитров, " $\mu\text{L}$ " для микролитра или микролитров, "N" для нормальности, "M" для молярности, "mmol" для миллимоля или миллимоля, "min" для минуты или минут, "h" для часа или часов, "rt" для комнатной температуры, "RT" для времени удерживания, "atm" для атмосферы, "psi" для фунтов на квадратный дюйм, "conc." для концентрации, "sat" или "saturated" для насыщенный, "MW" для молекулярной массы, "mp" для точки плавления, "ee" для энантиомерного избытка, "MS" или "Mass Spec" для масс-спектрометрии, "ESI" для масс-спектрометрии с ионизацией электрораспылением, "HR" для высокого разрешения, "HRMC" для масс-спектрометрии с высоким разрешением, "ЖХ/МС" для жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией, "ВЭЖХ" для жидкостной хроматографии высокого давления, "RP ВЭЖХ" для обращено-фазовой ВЭЖХ, "TLC" или "tlc" для тонкослойной хроматографии, "NMR" для ядерной магнитно-резонансной спектроскопии, "nOe" для спектроскопии ядерного эффекта Оверхаузера, " $^1\text{H}$ " для протона, " $\delta$ " для дельты, "s" для синглета, "d" для дублета, "t" для триплета, "q" для квартета, "m" для мультиплета, "br" для широкого, "Hz" для герц, и " $\alpha$ ", " $\beta$ ", "R", "S", "E" и "Z" представляют собой стереохимические обозначения, хорошо известные специалисту в данной области техники.

Me - метил,

Et - этил,

Pr - пропил,

i-Pr - изопропил,

Bu - бутил,

i-Bu - изобутил,

t-Bu - трет-бутил,

Ph - фенил,

Bn - бензил,

ВОС или ВОС - трет-бутилоксикарбонил,

AcOH или HOAc - уксусная кислота,

AlCl<sub>3</sub> - хлорид алюминия,

AIBN - азобisisобутиронитрил,

BBr<sub>3</sub> - трехбромистый бор,

BCl<sub>3</sub> - трихлорид бора,

BEMP - 2-трет-бутилимино-2-диэтиламино-1,3-диметилпергидро-1,3,2-диазаfosфорин,

реагент BOP - бензотриазол-1-илокситрис(диметиламино)fosfonий гексафтормосфат,

реагент Бургесса - 1-метокси-N-триэтиламмониосульфонил-метанимидат,

CBz - карбобензилокси,  
 DCM или  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  - дихлорметан,  
 $\text{CH}_3\text{CN}$  или ACN - ацетонитрил,  
 $\text{CDCl}_3$  - дейтерохлороформ,  
 $\text{CHCl}_3$  - хлороформ,  
 mCPBA или m-CPBA - метахлорпербензойная кислота,  
 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  - карбонат цезия,  
 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  - ацетат меди(II),  
 $\text{Cy}_2\text{NMe}$  - N-циклогексил-N-метилциклогексанамин,  
 DBU - 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундек-7-ен,  
 DCE - 1,2-дихлорэтан,  
 DEA - диэтиламин,  
 Десс-Мартин - 1,1,1-три(ацетокси)-1,1-дигидро-1,2-бензиодоксол-3-(1Н)-он,  
 DIC или DIPCDI - дизопропилкарбодиимид,  
 DIEA, DIPEA или Основание Хунига - дизопропилэтиламин,  
 DMAP - 4-диметиламинопиридин,  
 DME - 1,2-диметоксиэтан,  
 DMF - диметилформамид,  
 DMSO - диметилсульфоксид,  
 cDNA - добавочный DNA,  
 Dppp - (R)-(+)-1,2-бис(дифенилfosфино)пропан,  
 DuPhos - (+)-1,2-бис((2S,5S)-2,5-дизтилфосфолано)бензол,  
 EDC - N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимид,  
 EDCI - N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимид гидрохлорид,  
 EDTA - этилендиаминтетрауксусная кислота,  
 (S,S)-EtDuPhosRh(I) - (+)-1,2-бис((2S,5S)-2,5-диэтилфосфолано)бензол(1,5-циклооктадиен)родия(I)  
 трифторметансульфонат,  
 Et<sub>3</sub>N или TEA - триэтиламин,  
 EtOAc - этилацетат,  
 Et<sub>2</sub>O - диэтиловый эфир,  
 EtOH - этанол,  
 GMF - фильтр из микроволокнистого стекла,  
 Граббс(II) - (1,3-бис(2,4,6-триметилфенил)-2-имиазолидинилиден)дихлор(фенилметилен)(трициклогексилфосфин)рутений,  
 HCl - соляная кислота,  
 HATU - O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуроний гексафторфосфат,  
 HEPES - 4-(2-гидроксиэтил)пипераксин-1-этансульфоновая кислота,  
 Hex - гексан,  
 HOBT или HOBT - 1-гидроксибензотриазол,  
 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> - серная кислота,  
 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> - карбонат калия,  
 KOAc - ацетат калия,  
 K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> - фосфат калия,  
 LAH - алумогидрид лития,  
 LG - замещаемая группа,  
 LiOH - гидроксид лития,  
 MeOH - метанол,  
 MgSO<sub>4</sub> - сульфат магния,  
 MsOH или MSA - метилсульфоновая кислота,  
 NaCl - хлорид натрия,  
 NaH - гидрид натрия,  
 NaHCO<sub>3</sub> - бикарбонат натрия,  
 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> - карбонат натрия,  
 NaOH - гидроксид натрия,  
 Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> - сульфит натрия,  
 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> - сульфат натрия,  
 NBS - N-бромсукцинимид,  
 NCS - N-хлорсукцинимид,  
 NH<sub>3</sub> - аммиак,  
 NH<sub>4</sub>Cl - хлорид аммония,  
 NH<sub>4</sub>OH - гидроксид аммония,  
 OTf - трифлат или трифторметансульфонат,

$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  - трис(дibenзилиденакетон)дипалладий(0),  
 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  - ацетат палладия(II),  
 $\text{Pd/C}$  - палладий на угле,  
 $\text{Pd}(\text{dpff})\text{Cl}_2$  - [1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II),  
 $\text{Ph}_3\text{PCl}_2$  - трифенилфосфин дихлорид,  
 $\text{PG}$  - защитная группа,  
 $\text{POCl}_3$  - оксихлорид фосфора,  
*i*- $\text{PrOH}$  или IPA - изопропанол,  
 $\text{PS}$  - полистирол,  
 $\text{SEM-Cl}$  - 2-(тrimетилсилил)этоксиметил хлорид,  
 $\text{SiO}_2$  - оксид кремния,  
 $\text{SnCl}_2$  - хлорид олова(II),  
 $\text{TBAI}$  - тетра-*n*-бутиламмония иодид,  
 $\text{TFA}$  - трифтормусная кислота,  
 $\text{THF}$  - тетрагидрофуран.  
 $\text{TMCCCHN}_2$  - trimетилсилилдиазометан,  
 $\text{T3P}$  - пропан фосфиновой кислоты ангидрид,  
 $\text{TRIS}$  - trис(гидроксиметил)аминометан.

Соединения по настоящему изобретению могут быть получены несколькими способами, известными специалистам в области органического синтеза. Соединения по настоящему изобретению могут быть синтезированы с применением способов, описанных ниже, наравне со способами синтеза, известными в области синтетической органической химии, или их вариациями, как понятно специалистам в данной области. Предпочтительные способы включают, но не ограничиваются ими, те, которые описаны ниже. Реакции проводят в растворителе или в смеси растворителей, соответствующих используемым реагентам и материалам и подходящих для осуществляемых преобразований. Специалистам в области органического синтеза будет понятно, что функциональные группы, присутствующие в молекуле, должны быть совместимы с предполагаемыми преобразованиями. В ряде случаев потребуется решение изменить порядок стадий синтеза или выбрать схему одного конкретного способа по сравнению с другим для того, чтобы получить целевое соединение по изобретению.

Также будет признанным, что еще одним важным фактором при планировании любого пути синтеза в этой области является рациональный выбор защитной группы, используемой для защиты реакционнспособных функциональных групп, присутствующих в соединениях, описанных в данном изобретении. Авторитетным источником, описывающим множество альтернатив для квалифицированного специалиста-практика, является Greene et al. (*Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Ed., Wiley-Interscience (1999)).

#### **IV. Биология**

Помимо того, что свертывание крови имеет существенное значение для регулирования гемостаза организма, оно также вовлекается во многие патологические состояния. При тромбообразовании может сформироваться сгусток крови или тромб, который локально препятствует циркуляции, вызывая местное малокровие и повреждение органа. С другой стороны, в процессе, известном как закупорка сосуда, сгусток может переместиться и затем попасть в периферический сосуд, где он снова вызывает местное малокровие и повреждение органа. Болезни, возникающие в результате патологического образования тромба, в совокупности относятся к тромбоэмбolicским заболеваниям, которые включают острый коронарный синдром, нестабильную стенокардию, инфаркт миокарда, тромбоз в полости сердца, ишемический инсульт, тромбоз глубоких вен, окклюзионную болезнь периферических артерий, транзиторную ишемическую атаку и тромбоэмболию легочной артерии. Кроме того, тромбоз происходит на искусственных поверхностях, находящихся в контакте с кровью, включая катетеры, стенты, искусственные клапаны сердца, а также гемодиализные мембранны.

Риску развития тромбоза способствуют некоторые патологические состояния, например повреждения внутренней стенки сосуда, изменения скорости тока крови и изменение состава компонентов крови в сосудистом отсеке. Эти факторы риска в совокупности известны как триада Вирхова (Colman, R.W. et al., eds., *Hemostasis and Thrombosis, Basic Principles and Clinical Practice*, 5th Edition, p. 853, Lippincott Williams & Wilkins (2006)). Пациентам с риском развития тромбоэмбolicских заболеваний часто назначают антитромботические средства из-за присутствия одного или нескольких провоцирующих факторов риска из триады Вирхова, чтобы предотвратить образование окклюзионного тромба (первичная профилактика). Например, в случае ортопедической хирургии (например, при эндопротезировании бедренного и коленного суставов), антитромботическое средство часто вводят перед хирургическим вмешательством. Антитромботическое средство уравновешивает протромботический стимул, вызванный изменениями скорости тока крови в сосудах (застоем), потенциальной хирургической травмой стенки сосуда, а также изменениями в составе крови из-за острофазного ответа, связанного с операцией. Другим примером использования антитромботического средства для первичной профилактики является прием аспирина, ингибитора активации тромбоцитов, пациентами с риском развития тромботического сердечно-

сосудистого заболевания. Широкоизвестные факторы риска в этой области включают возраст, мужской пол, гипертонию, сахарный диабет, нарушение липидного обмена и ожирение. Антитромботические средства также показаны для вторичной профилактики после первоначального тромботического эпизода. Например, пациенты с мутациями фактора V (известного также как фактор V Лейдена) и дополнительными факторами риска (например, беременность), принимают противосвертывающие средства, чтобы предотвратить повторное появление венозного тромбоза. Другой пример включает вторичную профилактику сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с историей острого инфаркта миокарда или острого коронарного синдрома. В клинических условиях может быть использована комбинация аспирина и клопидогреля (или других тиенопиридинов) для предотвращения повторного тромботического осложнения. Антитромботические средства также показаны для лечения болезненного состояния (то есть остановки его развития) после того, как болезнь уже началась. Например, пациентов, страдающих тромбозом глубоких вен, лечат антикоагулянтами (например, гепарином, варфарином или LMWH (низкомолекулярным гепарином)), чтобы предотвратить дальнейшее развитие венозного окклюзионного заболевания. В динамике эти агенты также вызывают регрессию болезненного состояния из-за того, что баланс между протромботическими факторами и антикоагулянтами/профибринолитическими путями изменяется в пользу последних. Примеры, касающиеся артериальной сосудистой системы, включают лечение больных с острым инфарктом миокарда или острым коронарным синдромом с применением аспирина и клопидогреля, чтобы предотвратить дальнейшее развитие закупорки сосудов, и в конечном итоге ведущее к регрессии тромботических окклюзий.

Таким образом, антитромботические средства широко используются для первичного и вторичного предупреждения (то есть профилактики или снижения риска) тромбоэмболических расстройств, а также для лечения уже существующего тромботического процесса. Лекарственные средства, которые ингибируют коагуляцию крови, или антикоагулянты являются "основными средствами для профилактики и лечения тромбоэмболических заболеваний" (Hirsh, J. et al., Blood, 105:453-463 (2005)). Альтернативный путь инициации сворачивания крови может иметь место, когда кровь находится в контакте с искусственными поверхностями (например, во время гемодиализа, при операциях на сердце или сосудах с использованием искусственного кровообращения, при контакте с сосудистыми трансплантатами, при бактериальном сепсисе), с поверхностями клеток, клеточными рецепторами, продуктами клеточного распада, ДНК, РНК и экстрацеллюлярными матриксами. Этот процесс также называется контактной активацией. Поверхностная абсорбция фактора XII приводит к конформационному изменению молекулы фактора XII, тем самым к облегчению активации молекул до протеолитически активных молекул фактора XII (фактора XIIa и фактора XIIf). Фактор XIIa (или XIIf) имеет ряд белков-мишеней, включая прекаликрин плазмы и фактор XI. Активный каликрин плазмы дополнительно активирует фактор XII, что приводит к увеличению контактной активации. Альтернативно, пролилкарбоксилпептидаза сериновой протеазы может активировать каликрин плазмы, связанный с высокомолекулярным кининогеном в мультибелковом комплексе, образованном на поверхности клеток и матриксов (Shariat-Madar et al., Blood, 108:192-199 (2006)). Контактная активация представляет собой опосредованный поверхностью процесс, частично ответственный за регулирование тромбоза и воспаление, и опосредуется, по меньшей мере частично, фибринолитическим-, комплементарным-, кининоген/кининовым- и другими гуморальными и клеточными путями (для рассмотрения, Coleman, R., "Contact Activation Pathway", Hemostasis and Thrombosis, pp. 103-122, Lippincott Williams & Wilkins (2001); Schmaier, A.H., "Contact Activation", Thrombosis and Hemorrhage, pp. 105-128 (1998)). Биологическая значимость системы контактной активации тромбоэмболических заболеваний подтверждается фенотипом мышей, дефицитных по фактору XII. Более конкретно, мышей, дефицитных по фактору XII, защищали от тромботической окклюзии сосудов в нескольких моделях тромбоза, а также в моделях инсульта, при этом фенотип мышей, дефицитных по фактору XII, был идентичным с фенотипом мышей, дефицитных по фактору XI, (Renne et al., J. Exp. Med., 202:271-281 (2005); Kleinschmitz et al., J. Exp. Med, 203:513-518 (2006)). То обстоятельство, что фактор XI находится ниже на пути от фактора XIIa, в сочетании с идентичным фенотипом XII- и XI-дефицитных мышей, наводит на мысль, что система контактной активации может играть значимую роль в активации фактора XI *in vivo*. Фактор XI является зимогеном трипсиноподобной сериновой протеазы и присутствует в плазме в относительно низкой концентрации. Протеолитическая активация на внутренней связи R369-I370 продуцирует тяжелую цепь (369 аминокислот) и легкую цепь (238 аминокислот). Последняя содержит типовую трипсиноподобную каталитическую триаду (H413, D464 и S557). Активация фактора XI тромбином, как полагают, происходит на отрицательно заряженных поверхностях, наиболее вероятно, на поверхности активированных тромбоцитов. Тромбоциты содержат специфические сайты высокой аффинности (0,8 нм) (130-500/тромбоцит) к активированному фактору XI. После активации фактор XIIa сохраняет поверхностную связь и распознает фактор IX как свой обычный макромолекулярный субстрат (Galiani, D., Trends Cardiovasc. Med., 10:198-204 (2000)).

В дополнение к механизмам активации по петле обратной связи, описанным выше, тромбин активирует ингибитор фибринолиза, активированный тромбином (TAFI), то есть карбоксипептидазу плазмы, которая отщепляет C-концевые лизиновый и аргининовый остатки на фибрине, снижая способность фибрина усиливать активацию плазминогена, зависимую от активации плазминогена тканевого типа

(tPA). В присутствии антител к FXIa лизис кровяного сгустка может происходить более быстро независимо от концентрации TAFI в плазме (Bouma, B.N. et al., Thromb. Res., 101:329-354 (2001)). Таким образом, ингибиторы фактора XIa, как ожидается, являются антикоагулянтными и профибринолитическими.

Дополнительные доказательства антитромбоэмбологических эффектов нацеливания на фактор XI происходят из данных исследования мышей, дефицитных по фактору XI. Было показано, что полный дефицит fXI защищал мышей от тромбоза сонной артерии, индуцированного хлоридом железа ( $\text{FeCl}_3$ ) (Rosen et al., Thromb. Haemost., 87:774-777 (2002); Wang et al., J. Thromb. Haemost., 3:695-702 (2005)). Кроме того, дефицит фактора XI спасает перинатальный летальный фенотип полной недостаточности белка C (Chan et al., Amer. J. Pathology, 158:469-479 (2001)). Кроме того, перекрестная реактивность бабуинов, функция, блокирующая антитела к человеческому фактору XI, защищают от тромбоза артериально-венозного шунта бабуина (Gruber et al., Blood, 102:953-955 (2003)). Доказательство антитромботического эффекта низкомолекулярных ингибиторов фактора XIa также представлено в опубликованной патентной заявке США № 2004/0180855 A1. Взятые вместе, эти исследования позволяют предположить, что нацеливание на фактор XI снижает предрасположенность к тромботическим и тромбоэмбологическим заболеваниям. Генетические данные показывают, что фактор XI не требуется для нормального гомеостаза, который допускает профиль большей безопасности механизма фактора XI по сравнению с конкурентными антитромботическими механизмами. В противоположность гемофилии А (дефициту фактора VIII) или гемофилии В (дефициту фактора IX), мутации гена фактора XI, вызывающего дефицит фактора XI (гемофилия С), приводят только к легкому до умеренного геморрагическому диатезу, который характеризуется прежде всего послеоперационным или посттравматическим, но редко спонтанным кровотечением. Послеоперационное кровотечение происходит главным образом в ткани с высокими концентрациями эндогенной фибринолитической активности (например, в ротовой полости и мочеполовой системе). Преобладающая часть этих фактов была идентифицирована случайно, по предоперационному увеличению времени aPTT (активированное частичное тромбопластиновое время) (внутренней системы) без какой-либо предшествующей истории кровотечения.

Повышенная безопасность метода антикоагуляционной терапии, в основе которой лежит ингибирование фактора XIa, подтверждается также тем фактом, что "нокаутные" мыши с невыявляемым XI-факторным белком имели вполне нормальное развитие и обычную длительность жизни. При этом не было выявлено никаких свидетельств спонтанного кровотечения. Время aPTT (внутренняя система) увеличивалось зависимым от генной дозы образом. Интересно, что даже после сильного стимулирования системы свертывания крови (рассекание хвоста) длительность кровотечения не была намного большей, чем у диких и гетерозиготных мышат из одного помета (Gailani, D., Frontiers in Bioscience, 6:201-207 (2001); Gailani, D. et al., Blood Coagulation and Fibrinolysis, 8:134-144 (1997)). Эти наблюдения, взятые вместе, позволяют предположить, что высокие уровни ингибирования фактора XIa должны легко переноситься пациентами. Это находится в противоречии с нацеленными на гены экспериментами с другими факторами коагуляции, за исключением фактора XII.

Активация *in vivo* фактора XI может быть определена путем образования комплексов либо с ингибитором C1, либо с  $\alpha$ -1 антитрипсином. В исследовании с участием 50 пациентов с острым инфарктом миокарда (AMI), около 25% пациентов имели значения выше верхнего нормального диапазона комплексного твердофазного имуноферментного анализа ELISA. Это исследование можно рассматривать как доказательство того, что, по меньшей мере, в субпопуляции пациентов с AMI активация фактора XI вносит вклад в образование тромбина (Minnema, M.C. et al., Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 20:2489-2493 (2000)). Другое исследование устанавливает положительную корреляцию между степенью коронарного атеросклероза и фактором XIa в комплексе с  $\alpha$ -1 антитрипсином (Murakami, T. et al., Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 15:1107-1113 (1995)). Еще в одном исследовании уровни фактора XI выше 90-го процентиля у пациентов были связаны с 2,2-кратным увеличением риска возникновения венозного тромбоза (Meijers, J.C.M. et al., N. Engl. J. Med, 342:696-701 (2000)).

Калликреин плазмы представляет собой зимоген трипсиноподобной сериновой протеазы и присутствует в плазме в количестве от 35 до 50 мкг/мл. Структура его гена подобна структуре гена фактора XI. В общем, аминокислотная последовательность калликреина плазмы имеет 58% гомологию с фактором XI. Протеолитическая активация фактором XIa на внутренней связи I 389-R390 дает тяжелую цепь (371 аминокислот) и легкую цепь (248 аминокислот). Активный сайт плазменного калликреина содержится в легкой цепи. Легкая цепь плазменного калликреина вступает в реакцию с ингибиторами протеазы, включая альфа 2-макроглобулин и C1-ингибитор. Интересно, что гепарин значительно ускоряет ингибирование калликреина плазмы посредством антитромбина III в присутствии высокомолекулярного кининогена (HMWK). В крови преобладающая часть плазменного калликреина циркулирует в комплексе с HMWK. Калликреин плазмы расщепляет HMWK, чтобы освободить брадикинин. Высвобождение брадикинина приводит к увеличению проницаемости сосудов и расширению кровеносных сосудов (для просмотра, Coleman, R., "Contact Activation Pathway", Hemostasis and Thrombosis, pp. 103-122, Lippincott Williams & Wilkins (2001); Schmaier A.H., "Contact Activation", Thrombosis and Hemorrhage, pp. 105-128 (1998)).

Также является предпочтительным найти новые соединения, обладающие повышенной активностью

стью в анализах тромбообразования *in vitro* в сравнении с известными ингибиторами серин-протеазы, таких как анализ активированного частичного тромбопластинового времени (aPTT) или протромбинового времени (PT). (Для описания анализов aPTT и PT см. Goodnight S.H. et al., "Screening Tests of Hemostasis", Disorders of Thrombosis and Hemostasis: A Clinical Guide, 2nd Edition, pp. 41-51, McGraw-Hill, New York (2001)).

Также желательным и предпочтительным является найти соединения с предпочтительными и улучшенными характеристиками по сравнению с известными ингибиторами сериновой протеазы в одной или нескольких следующих категориях, которые приведены в качестве примеров и не предназначены для ограничения, таких как: (a) фармакокинетические свойства, включая биологическую доступность при пероральном введении препарата, период полувыведения и коэффициент очищения; (b) фармацевтические свойства; (c) требования по дозировке; (d) факторы, снижающие колебания между максимальными и минимальными концентрациями препарата в крови в равновесном состоянии; (e) факторы, увеличивающие концентрацию активного препарата в ферменте; (f) факторы, уменьшающие ответственность за клинические взаимодействия лекарственных средств; (g) факторы, снижающие потенциал неблагоприятных побочных эффектов, включая селективность в сопоставлении с другими биологическими целями и (h) факторы, снижающие производственные затраты или повышающие возможность практической реализации; (i) факторы, которые идеально обеспечивают использование соединения в качестве парентерального агента, такие как профиль растворимости и фармакокинетика. Доклинические исследования продемонстрировали значительные антитромботические эффекты ингибиторов низкомолекулярного фактора XIa на модели артериального тромбоза у кролика и крысы в дозах, которые сохраняли гемостаз (Wong P.C. et al., American Heart Association Scientific Sessions, Abstract No. 6118, November 12-15, 2006; Schumacher, W. et al., Journal of Thrombosis and Haemostasis, Vol. 3 (Suppl. 1):P1228 (2005); Schumacher, W.A. et al., European Journal of Pharmacology, pp. 167-174 (2007)). Дополнительно было замечено, что продление aPTT специфическими ингибиторами XIa *in vitro*, является хорошим прогностическим фактором эффективности в наших моделях тромбоза. Таким образом, aPTT тест *in vitro* может быть использован как косвенный показатель эффективности *in vivo*.

Используемый здесь термин "пациент" охватывает все виды млекопитающих. Используемый здесь термин "лечение" или "терапия" охватывает лечение болезненного состояния у млекопитающего, прежде всего у человека, и включает: (a) ингибирование болезненного состояния, то есть остановку его развития; и/или (b) облегчение болезненного состояния, т.е регрессию болезненного состояния.

Используемый здесь термин "профилактика" или "предупреждение" охватывает профилактическое лечение субклинического болезненного состояния у млекопитающего, в особенности у человека, направленное на снижение вероятности возникновения клинического болезненного состояния. Пациенты выбираются для превентивной терапии на основе факторов, которые, как известно, увеличивают риск клинического проявления болезни в сравнении с общим населением "Профилактическую" терапию можно разделить на (a) первичную профилактику и (b) вторичную профилактику. Первичная профилактика определяется как лечение субъекта, у которого еще не проявилось состояние клинического заболевания, в то время как вторичная профилактика определяется как предупреждение вторичного проявления того же самого или подобного состояния клинического заболевания.

Используемое здесь выражение "снижение риска" охватывает терапию, которая снижает частоту развития состояния клинического заболевания. Как таковые первичная и вторичная профилактические терапии являются примером снижения риска. Выражение "терапевтически эффективное количество" предназначено, чтобы включить количество соединения по настоящему изобретению, которое является эффективным при введении одного соединения или в комбинации для ингибирования фактора XIa и/или калликреина плазмы и/или для предупреждения или лечения расстройств, перечисленных в данном документе. При применении к комбинации, этот термин относится к объединенным количествам активных ингредиентов, которые приводят к профилактическому или терапевтическому эффекту, независимо от того, вводятся они в комбинации, последовательно или одновременно.

Термин "тромбоз", используемый здесь, относится к формированию или присутствию тромба (множественных тромбов); тромбообразованию в кровеносном сосуде, которое может вызвать ишемию или инфаркт тканей, снабженных кровеносными сосудами. Термин "эмболия", используемый здесь, относится к внезапной блокировке артерии тромбом или инородным материалом, который был принесен к месту его закрепления током крови. Термин "тромбоэмболия", используемый здесь, относится к нарушению проходимости кровеносного сосуда тромботическим материалом, принесенным током крови с места его образования, чтобы закупорить другой сосуд. Термин "тромбоэмбологические осложнения" содержит в себе как "тромботические", так и "эмбологические" осложнения (указанные выше).

Термин "тромбоэмбологические заболевания", используемый здесь, включает артериальные сердечно-сосудистые тромбоэмбологические заболевания, венозные сердечно-сосудистые или церебрально-васкулярные тромбоэмбологические заболевания и тромбоэмбологические заболевания в камерах сердца или в периферической части системы кровообращения. Термин "тромбоэмбологические осложнения", используемый здесь, также включает в себя конкретные заболевания, выбранные безограничительно из нестабильной стенокардии или других острых коронарных синдромов, фибрилляции предсердий, первичного

или повторного рецидива инфаркта миокарда, ишемической внезапной смерти, транзиторной ишемической атаки, инсульта, атеросклероза, окклюзионной болезни периферических артерий, венозного тромбоза, тромбоза глубоких вен, тромбофлебита, артериальной эмболии, коронарного артериального тромбоза, церебрального артериального тромбоза, церебральной эмболии, почечной эмболии, легочной эмболии и тромбоза, обусловленного медицинскими имплантатами, устройствами или процедурами, где кровь подвергается воздействию искусственных поверхностей, которые способствует тромбообразованию. Медицинские имплантаты или устройства включают, но не ограничиваются ими, искусственные клапаны, постоянные катетеры, стенты, оксигенаторы крови, шунты, устройства сосудистого доступа, желудочковые аппараты вспомогательного кровообращения и искусственные сердца или камеры сердца и сосудистые трансплантаты. Процедуры включают, но не ограничиваются ими, искусственное кровообращение, чрескожное коронарное вмешательство и гемодиализ. В другом варианте осуществления настоящего изобретения термин "тромбоэмбolicкие заболевания" включает в себя острый коронарный синдром, инсульт, тромбоз глубоких вен и легочную эмболию. В другом варианте осуществления настоящего изобретения относится к способу лечения тромбоэмбolicких заболеваний, где тромбоэмбolicкое заболевание выбрано из нестабильной стенокардии, острого коронарного синдрома, фибрилляции предсердий, инфаркта миокарда, транзиторной ишемической атаки, инсульта, атеросклероза, окклюзионной болезни периферических артерий, венозного тромбоза, тромбоза глубоких вен, тромбофлебита, артериальной эмболии, коронарного артериального тромбоза, церебрального артериального тромбоза, церебральной эмболии, почечной эмболии, легочной эмболии и тромбоза, обусловленного медицинскими имплантатами, устройствами или процедурами, в которых кровь подвергается воздействию искусственной поверхности, способствующей тромбозу. В другом варианте осуществления настоящего изобретения относится к способу лечения тромбоэмбolicких заболеваний, где тромбоэмбolicкое заболевание выбрано из острого коронарного синдрома, инсульта, венозного тромбоза, фибрилляции предсердий и тромбоза, обусловленного медицинскими имплантатами и устройствами.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения относится к способу первичной профилактики тромбоэмбolicкого заболевания, где тромбоэмбolicкое заболевание выбрано из нестабильной стенокардии, острого коронарного синдрома, фибрилляции предсердий, инфаркта миокарда, ишемической внезапной смерти, транзиторной ишемической атаки, инсульта, атеросклероза, окклюзионной болезни периферических артерий, венозного тромбоза, тромбоза глубоких вен, тромбофлебита, артериальной эмболии, коронарного артериального тромбоза, церебрального артериального тромбоза, церебральной эмболии, почечной эмболии, легочной эмболии и тромбоза, обусловленного медицинскими имплантатами, устройствами или процедурами, в которых кровь подвергается воздействию искусственной поверхности, способствующей тромбообразованию. В другом варианте осуществления настоящего изобретения относится к способу первичной профилактики тромбоэмбolicкого заболевания, где тромбоэмбolicкое заболевание выбрано из острого коронарного синдрома, инсульта, венозного тромбоза и тромбоза, обусловленного медицинскими имплантатами и устройствами.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения относится к способу вторичной профилактики тромбоэмбolicкого заболевания, где тромбоэмбolicкое заболевание выбраны из нестабильной стенокардии, острого коронарного синдрома, фибрилляции предсердий, повторного рецидива инфаркта миокарда, транзиторной ишемической атаки, инсульта, атеросклероза, окклюзионной болезни периферических артерий, венозного тромбоза, тромбоза глубоких вен, тромбофлебита, артериальной эмболии, коронарного артериального тромбоза, церебрального артериального тромбоза, церебральной эмболии, почечной эмболии, легочной эмболии и тромбоза, обусловленного медицинскими имплантатами, устройствами или процедурами, в которых кровь подвергается воздействию искусственной поверхности, которая способствует тромбообразованию. В другом варианте осуществления настоящего изобретения относится к способу вторичной профилактики тромбоэмбolicкого заболевания, где тромбоэмбolicкое заболевание выбрано из острого коронарного синдрома, инсульта, фибрилляции предсердий и венозного тромбоза.

Термин "инсульт", используемый здесь, относится к эмбolicкому инсульту или к атеротромбolicкому инсульту, возникающему в результате окклюзионного тромбоза общей сонной артерии, внутренней сонной артерии или внутрицеребральных артерий. Следует отметить, что тромбоз включает закупорку сосудов (например, после шунтирования) и реокклюзию (например, во время или после чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики). Тромбоэмбolicкие заболевания могут возникнуть в результате условий, включая, но не ограничиваясь ими, атеросклероз, хирургию или хирургические осложнения, продолжительную иммобилизацию, артериальную фибрилляцию, врожденную тромбофилию, рак, диабет, влияние лекарственных средств или гормональных препаратов и осложнений беременности Тромбоэмбolicкие заболевания часто встречаются у пациентов, страдающих атеросклерозом. Факторы риска развития атеросклероза включают, но не ограничиваются ими, мужской пол, возраст, артериальную гипертонию, нарушения липидного обмена и сахарный диабет. Факторы риска развития атеросклероза являются в то же самое время факторами риска осложнений атеросклероза, то есть тромбоэмбolicких заболеваний. Подобно этому артериальная фибрилляция часто ассоциируется с тромбоэмбolicкими заболеваниями. Факторы риска развития артериальной фибрилляции и после-

дующих тромбоэмбологических расстройств включают сердечно-сосудистое заболевание, ревматическую болезнь сердца, неревматическую аномалию митрального клапана, гипертоническое сердечно-сосудистое заболевание, хроническое заболевание легких и разнообразие других нарушений сердечной деятельности, а также тиреотоксикоз. Сахарный диабет часто ассоциируется с атеросклерозом и тромбоэмбологическими осложнениями. Факторы риска развития диабета наиболее распространенного 2 типа включают, но не ограничиваются ими, семейный анамнез, ожирение, отсутствие физической активности, расу/этническую принадлежность, нарушенную гликемию натощак или тест на толерантность к глюкозе в прошлом, историю гестационного сахарного диабета или родоразрешение "большой ребенок", гипертензию, низкий уровень холестерина ЛПВП и синдром поликистоза яичников.

Факторы риска развития врожденной тромбофилии включают мутации, при которых белковый продукт экспрессии мутантного гена приобретает новые и патологические функции в факторах свертывания крови, или мутации с потерей функции в антикоагуляントных или фибринолитических путях метаболизма.

Тромбоз тесно связан с различными типами опухолей, например с раком поджелудочной железы, раком молочной железы, опухолью мозга, раком легких, раком яичников, раком предстательной железы, злокачественными новообразованиями в желудочно-кишечном тракте и ходжкинскими или неходжкинскими лимфомами. Последние исследования показывают, что частота рака у пациентов, страдающих тромбозом, отражает частоту конкретного вида рака среди населения в целом (Levitin, N. et al., Medicine (Baltimore), 78(5):285-291 (1999); Levine M. et al., N. Engl. J. Med., 334(11):677-681 (1996); Blom, J.W. et al., JAMA, 293(6):715-722 (2005)). Вследствие этого наиболее распространенными видами рака, связанными с тромбозом у мужчин, являются рак простаты, рак прямой и толстой кишок, рак головного мозга и рак легких, и у женщин это рак молочной железы, рак яичника и рак легких. Наблюдаемая скорость развития венозной тромбоэмболии (VTE) у пациентов, больных раком, является значительной. Различные темпы развития VTE при различных типах опухолей, наиболее вероятно, связаны с отбором контингента больных. Раковые больные с риском развития тромбоза могут обладать любым или всеми из следующих факторов риска: (i) стадия рака (например, наличие метастазов), (ii) наличие центральных венозных катетеров, (iii) хирургия и противораковая терапия, включая химиотерапию и (iv) гормональные и антиангиогенные лекарственные средства. Таким образом, общей клинической практикой является назначение пациентам, имеющим опухоли на поздней стадии, гепарина или низкомолекулярного гепарина для предупреждения тромбоэмбологических расстройств. Ряд препаратов низкомолекулярного гепарина был одобрен FDA для этих показаний.

Существуют три основные клинические ситуации, когда рассматривается возможность профилактики VTE при медицинском обследовании пациента со злокачественным образованием: (i) пациент прикован к постели в течение длительного периода времени; (ii) амбулаторный пациент проходит курс химиотерапии или облучения и (iii) пациент постоянно живет с центральными венозными катетерами. Нефракционированный гепарин (UFH) и низкомолекулярный гепарин (LMWH) являются эффективными антитромботическими средствами для больных раком, перенесших хирургическую операцию (Mismetti, P. et al., British Journal of Surgery, 88:913-930 (2001)).

#### А. Анализы In Vitro.

Эффективность соединений по настоящему изобретению как ингибиторов факторов свертывания крови XIa, VIIa, IXa, Xa, XIIa, калликреина плазмы или тромбина может быть определена с использованием соответствующей очищенной сериновой протеазы и подходящего синтетического субстрата. Скорость гидролиза хромогенного или флюорогенного субстрата соответствующей сериновой протеазой измеряли как в отсутствии, так и в присутствии соединений по настоящему изобретению. Гидролиз субстрата приводил к выделению pNA (пара-нитроанилина), который контролировали методом спектрофотометрии, измеряя возрастание поглощения при 405 нм, или к выделению AMC (аминометилкумарина), который контролировали методом спектрофлюорометрии, измеряя увеличение эмиссии при 460 нм с возбуждением при 380 нм. Уменьшение скорости поглощения или изменения флуоресценции в присутствии ингибитора служит признаком ингибирования действия ферментов. Такие способы известны специалистам в данной области. Результаты этого анализа выражали в виде константы ингибирования K<sub>i</sub>.

Определения фактора XIa выполняли в 50 ММ растворе буфера HEPES (N-2-гидроксиэтил-пиперазин-N-2-этансульфоновая кислота) при pH 7.4, содержащем 145 ММ NaCl, 5 ММ KCl и 0.1% PEG 8000 (полизтиленгликоль; JT Baker or Fisher Scientific). Определения проводили с использованием очищенного фактора XIa человека при конечной концентрации 75-200 пМ (Haematologic Technologies) и синтетического субстрата S-2366 (pyroGlu-Pro-Arg-pNA; CHROMOGENIX® или AnaSpec) при концентрации 0.0002-0.001 М.

Определения фактора VIIa выполняли в 0.005 М растворе хлорида кальция, 0.15 М хлорида натрия, 0.05 М буфера HEPES, содержащем 0,1% PEG 8000, при pH 7.5. Определения проводили с использованием очищенного человеческого фактора VIIa (Haematologic Technologies) или рекомбинантного человеческого фактора VIIa (Novo Nordisk) при конечной концентрации испытания 1-5 нМ, рекомбинантного растворимого тканевого фактора при концентрации 10-40 нМ и синтетического субстрата H-D-Ile-Pro-Arg-

pNA (S-2288; CHROMOGENIX® или BMPM-2; AnaSpec) при концентрации 0.001-0.0075 М.

Определения фактора IXa выполняли в 0.005 М растворе хлорида кальция, 0.1 М хлорида натрия, 0,0001 М рефлюдана (Berlex), 0.05 М TRIS (N-три(гидроксиметил)аминометан) основания и 0.5% PEG 8000 при pH 7.4. Рефлюдан добавляли для ингибиования небольших количеств тромбина в коммерческих препаратах человеческого фактора IXa. Определения выполняли с использованием очищенного человеческого фактора IXa (Haematologic Technologies) при конечной концентрации испытания 20-100 нМ и синтетического субстрата PCIXA2100-B (CenterChem) или Pefafluor IXa 3688 (H-D-Leu-Ph'Gly-Arg-AMC; CenterChem) при концентрации 0.0004-0.0005 М.

Определения фактора Xa выполняли в 0.1 М растворе натрий-фосфатного буфера при pH 7.5, содержащем 0.2 М хлорида натрия и 0.5% PEG 8000. Определения выполняли с использованием очищенного человеческого фактора Xa (Haematologic Technologies) при конечной концентрации анализа 150-1000 пМ и синтетического субстрата S-2222 (Bz-Ile-Glu (gamma-OMe, 50%)-Gly-Arg-pNA; CHROMOGENIX®) при концентрации 0.0002-0.00035 М.

Определения фактора XIIa выполняли в 50 мМ растворе буфера HEPES при pH 7.4, содержащем 145 мМ NaCl, 5 мМ KCl и 0.1% PEG 8000. Определения выполняли с использованием очищенного человеческого фактора XIIa при конечной концентрации 4 нМ (American Diagnostica) и синтетического субстрата SPECTROZYME® #312 (pyroGlu-Pro-Arg-pNA; American Diagnostica) при концентрации 0.00015 М.

Определения калликреина плазмы выполняли в 0.1 М растворе натрий-фосфатного буфера при pH 7.5, содержащем 0.1-0.2 М хлорида натрия и 0.5% PEG 8000. Определения выполняли с использованием очищенного человеческого калликреина (Enzyme Research Laboratories) при конечной концентрации анализа 200 пМ и синтетического субстрата S-2302 (H-(D)-Pro-Phe-Arg-pNA; CHROMOGENIX®) при концентрации 0.00008-0.0004 М. Значения  $K_m$ , использованные для расчета  $K_i$ , составляли от 0.00005 до 0.00007 М. Определения тромбина выполняли в 0.1 М растворе натрий-фосфатного буфера при pH 7.5, содержащем 0.2 М хлорида натрия и 0.5% PEG 8000. Определения выполняли с использованием очищенного человеческого альфа-тромбина (Haematologic Technologies или Enzyme Research Laboratories) при конечной концентрации 200-250 пМ и синтетического субстрата S-2366 (pyroGlu-Pro-Arg-pNA; CHROMOGENIX®) при концентрации 0.0002-0.00026 М.

Константу Михаэлиса  $K_m$ , для гидролиза субстрата каждой протеазой определяли при температуре 25°C, используя метод Lineweaver и Burk. Значения  $K_i$  определяли, позволяя протеазе прореагировать с субстратом в присутствии ингибитора. Реакции оставляли протекать в течение периода времени 20-180 минут (в зависимости от протеазы), и определяли скорости (скорость абсорбции или изменения флуоресценции в зависимости от времени). Для расчета значений  $K_i$  использовали следующие соотношения: ( $v_o - v_s$ )/ $v_s$  =  $I/(K_i(1 + S/K_m))$  для конкурентного ингибитора с одним сайтом связывания; или  $v_s/v_o = A + ((B - A)/(1 + ((IC_{50}/(I))_n)))$ ; и  $K_i = IC_{50}/(1 + S/K_m)$  для конкурентного ингибитора, где

$v_o$  - представляет собой скорость регулирования при отсутствии ингибитора;

$v_s$  - представляет собой скорость в присутствии ингибитора,

$I$  - представляет собой концентрацию ингибитора;

$A$  - представляет собой минимальную остаточную активность (обычно фиксированную на нуле);

$B$  - представляет собой максимальную остаточную активность (обычно фиксированную на 1.0);

$n$  - представляет собой коэффициент Хилла, меру количества и кооперативности потенциальных сайтов связывания ингибитора  $IC_{50}$  представляет собой концентрацию ингибитора, который обеспечивает 50% ингибирования при условиях анализа;

$K_i$  - представляет собой константу диссоциации фермент ингибиторный комплекс;

$S$  - представляет собой концентрацию субстрата и

$K_m$  - представляет собой константу Михаэлиса для субстрата.

Селективность соединения может быть оценена, если взять отношение значения  $K_i$  для данной протеазы к значению  $K_i$  для интересующей протеазы (то есть, селективность FXIa в сравнении с протеазой P =  $K_i$  для протеазы P/ $K_i$  для FXIa). Соединения с отношением селективности > 20 считаются селективными. Соединения с отношением селективности >100 являются предпочтительными, и соединения с отношением селективности >500 являются более предпочтительными.

Эффективность соединений по настоящему изобретению как ингибиторов коагуляции может быть определена с использованием стандартного или модифицированного анализа коагулирующей активности. Увеличение времени свертывания крови в присутствии ингибитора является показателем антикоагуляции. Относительное время свертывания представляет собой время свертывания в присутствии ингибитора, деленное на время свертывания в отсутствии ингибитора. Результаты этого анализа могут быть выражены как  $IC1.5\times$  или  $IC2\times$ , то есть концентрация ингибитора, необходимая для увеличения времени свертывания на 50 или на 100 процентов соответственно.  $IC1.5\times$  или  $IC2\times$  находятся путем линейной интерполяции кривой зависимости относительного времени свертывания от концентрации ингибитора, с использованием концентрации ингибитора, которая охватывает  $IC1.5\times$  или  $IC2\times$ .

Показатели времени свертывания определяются с использованием цитратной нормальной человеческой плазмы, а также плазмы, полученной от ряда лабораторных видов животных (например, крысы

или кролика). Соединение разбавляется в плазме, начиная от исходного раствора 10 мМ DMSO (диметилсульфоксида). Конечная концентрация DMSO составляет менее 2%. Анализы свертывания плазмы проводили в автоматизированном коагулографе (Sysmex, Dade-Behring, Illinois). Аналогичным образом, время свертывания может быть определено на основании анализов лабораторных видов животных или людей, которым вводили соединения по изобретению.

Активированное частичное тромбопластиновое время (aPTT) определяли с использованием ALEX-IN® (Trinity Biotech, Ireland) или ACTIN® (Dade-Behring, Illinois), следуя указаниям в листовке-вкладыше в упаковке. Плазму (0.05 мл) нагревали до 37°C в течение 1 мин. К плазме добавляли ALEX-IN® или ACTIN® (0.05 мл) и инкубировали в течение дополнительного времени от 2 до 5 мин. К реакционной смеси добавляли хлорид кальция (25 мМ, 0.05 мл), чтобы инициировать свертывание. Время свертывания представляет собой время в секундах от момента добавления хлорида кальция до момента обнаружения сгустка.

Протромбиновое время (PT) определяли с использованием тромбопластина (Thromboplastin C Plus, Dade-Behring, Illinois), следуя указаниям в листовке-вкладыше в упаковке. Плазму (0.05 мл) нагревали до 37°C в течение 1 мин. К плазме добавляли тромбопластин (0.1 мл), чтобы инициировать свертывание. Время свертывания представляет собой время в секундах от момента добавления тромбопластина до момента обнаружения сгустка.

Примеры, представленные ниже, были испытаны в анализе фактора XIa, описанного выше, и была обнаружена ингибирующая фактор XIa активность. Наблюдался диапазон ингибиторной активности фактора XIa (значения  $K_i$ ) в пределах  $\leq 10$  мкМ (10000 нМ). Результаты представлены в табл. 1 и А. В табл. А диапазоны активности находятся в пределах: А имеет значения 500-5000 наномоль (нМ); В имеет значения 100-500 нМ; С имеет значения 5-10 нМ; Д имеет значения  $<5$  нМ. Обратите внимание, что пользуясь номером примера в таблице, здесь можно найти структуры соединений.

Таблица 1

Пример №.	Фактор XIa $K_i$ (нМ)
1	<5.00
4	10.26
7	49.73
13	<5.00
15	2440.00
16	2294.00
22	<5.00
28	1217.00
37	86.45
41	5641.00
43	20.60
52	<5.00
63	34.46
71	491.50
81	<5.00
90	314.00
94	<5.00
98	632.4
106	<5.00
119	<5.00
125	1006.00
128	132.70
131	<5.00
155	<5.00
169	516.80
175	<5.00
184	<5.00
189	1690.00
191	1051.00
193	107.30
196	843.70
198	5736.00

215	<5.00
216	955.00
228	<5.00
235	74.48
237	4617.00
240	47.10
250	<5.00
257	2570.00
266	<5.00

Таблица А

Пример №.	Фактор Xla Ki (нМ)
2	B
3	D
5	C
6	C
8	C
9	C
10	C
11	D
12	C
14	D
17	C
18	D
19	C
20	C
21	D
23	C

24	C
25	C
26	C
27	D
29	C
30	B
31	D
32	B
33	C
34	D
35	D
36	B
38	C
39	C
40	D
42	C
44	C
45	C
46	D
47	D
48	B
49	D
50	B
51	C
53	D
54	D
55	B
56	C
57	C
58	B
59	C
60	D
61	C
62	D
64	D
65	C
66	C
67	B
68	B
69	B
70	B
72	A
73	A
74	B
75	B
76	A
77	B
78	D
79	D
80	D
82	D
83	D
84	D
85	D
86	D
87	D
88	C
89	D
91	C
92	D

93	C
95	D
96	D
97	D
99	D
100	D
101	D
102	C
103	D
104	D
105	D
107	C
108	D
109	C
110	C
111	A
112	D
113	B
114	D
115	D
116	D
117	D
118	C
120	D
121	D
122	D
123	D
124	D
126	D
127	D
129	D
130	D
132	B
133	D
134	D
135	D
136	D
137	D
138	D
139	D
140	D
141	D
142	D
143	D
144	D
145	D
146	D
147	D
148	D
149	D
150	D
151	D
152	D
153	C
154	D
156	C
157	C
158	D
159	D
160	C

161	D
162	D
163	C
164	D
165	C
166	C
167	C
168	D
170	D
171	C
172	D
173	C
174	D
176	D
177	C
178	D
179	B
180	D
181	C
182	C
183	B
185	C
186	A
187	B
188	D
190	C
192	C
194	D
195	D
197	C
199	D
200	B
201	D
202	B
203	C
204	D
205	C
206	D
207	C
208	D
209	D
210	D
211	D
212	D
213	D
214	D
217	D
218	D
219	D
220	D
221	C
222	D
223	D
224	C
225	D
226	C
227	D
229	B
230	B
231	B

232	C
233	C
234	C
236	C
238	C
239	D
241	D
242	B
243	D
244	D
245	D
246	D
247	D
248	D
249	D
251	D
252	D
253	C
254	D
255	D
256	D
258	D
259	D
260	D
261	D
262	D
263	D
264	D
265	D
267	D
268	D
269	D
270	D

#### В. Анализы *in vivo*.

Эффективность соединений по настоящему изобретению в качестве антитромботических средств можно определить, используя соответствующие модели тромбоза *in vivo*, включая модели электрически индуцированного тромбоза сонной артерии *in vivo* и модели тромбоза артериовенозного шунта кролика *in vivo*.

##### а. Модель электрически индуцированного тромбоза сонной артерии (ECAT) *in vivo*.

В этом исследовании может быть использована модель ECAT кролика, описанная Wong et al. (J. Pharmacol. Exp. Ther., 295:212-218 (2000)). Самцов новозеландских белых кроликов анестезировали с помощью кетамина (50 мг/кг + 50 мг/кг/ч IM (внутримышечно)) и ксилазина (10 мг/кг +10 мг/кг/ч IM). Эти анестетики добавляли по мере необходимости. Электромагнитный зонд для измерения кровотока помещали на сегменте изолированной сонной артерии, чтобы контролировать циркуляцию крови. Агенты тестирования или носитель давали (внутривенно, внутрибрюшинно, подкожно или перорально) до или после инициации тромбоза. Лекарственную терапию до инициации тромбоза использовали для того, чтобы смоделировать способность тестируемых агентов предупредить и снизить риск образования тромбов, тогда как дозирование после инициации использовали для того, чтобы смоделировать возможность лечения существующего тромботического заболевания. Образование тромба индуцировали электрической стимуляцией сонной артерии в течение 3 мин при силе тока 4 мА с использованием внешнего биполярного электрода из нержавеющей стали. Кровоток в сонной артерии непрерывно измеряли в течение 90-минутного периода, чтобы контролировать индуцированную тромбом окклюзию. Общий кровоток в сонной артерии в течение 90 мин рассчитывали по правилу трапеции. Средний кровоток в сонной артерии в течение 90 мин затем определяли путем преобразования общего кровотока в сонной артерии в течение 90 мин, в процентах от общего контрольного кровотока сонной артерии, который был бы получен, если бы контрольный кровоток поддерживался непрерывно в течение 90 мин. ED<sub>50</sub> (доза, которая увеличила средний кровоток в сонной артерии в течение 90 мин до 50% от контрольного) соединений оценивали по программе нелинейной регрессии методом наименьших квадратов, используя уравнение Хилла для сигмоидной E<sub>max</sub> (DeltaGraph; SPSS Inc., Chicago, IL).

б Модель тромбоза артериовенозного (AV) шунта кролика *in vivo*.

В этом исследовании может быть использована модель AV шунта кролика, описанная Wong et al. (Wong, P.C. et al., J. Pharmacol Exp. Ther. 292:351-357 (2000)). Самцов новозеландских белых кроликов анестезировали с использованием кетамина (50 мг/кг + 50 мг/кг/ч IM) и ксилазина (10 мг/кг +10 мг/кг/ч IM) Эти анестетики добавляли по мере необходимости. Бедренную артерию, яремную вену и бедренную вену изолировали и исследовали с помощью катетера. Заполненное физиологическим раствором AV шунтирующее устройство подсоединяли между бедренным артериальным и бедренным венозным катетерами. AV шунтирующее устройство состояло из внешней части трубки Tugon (длина = 8 см, внутренний диаметр = 7.9 мм) и внутренней части трубы (длина = 2.5 см; внутренний диаметр = 4.8 мм). AV шunt также содержал 2-0 шелковую нить 8-см длиной (Ethicon, Somerville, NJ). Кровь текла из бедренной артерии через AV-шунт в бедренную вену. Взаимодействие текущей крови с шелковой нитью индуцировало образование значительного тромба. Через сорок минут шунт отсоединяли, и шелковую нить, покрытую тромбами, взвешивали. Тестируемые агенты или носитель вводили (внутривенно, внутрибрюшинно, подкожно или перорально) до открытия AV шунта. Процент ингибирования образования тромбов определяли для каждой экспериментальной группы. Значения ID<sub>50</sub> (доза, которая производит 50% ингибирование образования тромбов) оценивали по программе нелинейной регрессии методом наименьших квадратов, используя уравнение Хилла для сигмоидной E<sub>max</sub> (DeltaGraph; SPSS Inc., Chicago, IL). Противовоспалительное действие этих соединений может быть продемонстрировано в анализе экстравазации с красителем Эванса голубым с использованием мышей, дефицитных по ингибитору C1-эстеразы. В этой модели мышам вводили соединение по настоящему изобретению, краситель Эванс голубой вводили через хвостовую вену и экстравазацию красителя голубого определяли спектрофотометрическими средствами из тканевых экстрактов.

Способность соединений по настоящему изобретению снижать или предотвращать синдром системной воспалительной реакции, например, как это наблюдалось во время процедур с использованием искусственного кровообращения, может быть протестирована в перфузионных системах *in vitro* или в хирургических процедурах с использованием искусственного кровообращения на более крупных млекопитающих, в том числе собаках и бабуинах. Выбор показателей для оценки преимущества соединений по настоящему изобретению включает, например, снижение потери тромбоцитов, снижение клеточных комплексов тромбоцит/лейкоцит, снижение уровней нейтрофил-эластазы в плазме, снижение активации факторов комплемента и снижение активации и/или ограничение контактной активации белков (калликреина плазмы, фактора XII, высокомолекулярного кининогена, ингибиторов C1-эстеразы).

Соединения по настоящему изобретению также могут быть использованы в качестве ингибиторов других сериновых протеаз, а именно человеческого тромбина, человеческого плазменного калликреина и человеческого плазмина. Благодаря своему ингибирующему действию эти соединения показаны для применения в профилактике или лечении физиологических реакций, в том числе свертывания крови, фибринолиза, регуляции кровяного давления и воспаления и заживления ран, катализируемых ферментами, указанного выше класса. В частности, соединения полезны в качестве лекарственных средств для лечения заболеваний, таких как инфаркт миокарда, возникающих в результате повышенной тромбиновой активности вышеупомянутых сериновых протеаз, и в качестве реагентов, используемых как антикоагулянты в процессингах от крови до плазмы для диагностических и других коммерческих целей.

#### **V. Фармацевтические композиции, лекарственные формы и комбинации**

Соединения по настоящему изобретению могут быть введены перорально в виде таких лекарственных форм, как таблетки, капсулы (каждая из которых включает лекарственную форму с замедленным высвобождением или определенным по времени высвобождением), пилюли, порошки, гранулы, эликсиры, настойки, суспензии, сиропы и эмульсии. Они также могут быть введены внутривенно (в виде блюскного или капельного введения), внутрибрюшинно, подкожно или внутримышечно всех используемых лекарственных форм, хорошо известных обычному специалисту в области фармацевтики. Они могут быть введены в чистом виде, но обычно вводятся с фармацевтическим носителем, выбранным в зависимости от способа введения и стандартной фармацевтической практики.

Термин "фармацевтическая композиция" означает композицию, содержащую соединение по изобретению в комбинации по меньшей мере с одним дополнительным фармацевтически приемлемым носителем. "Фармацевтически приемлемый носитель" относится к средствам, обычно принятым в данной области для доставки биологически активных веществ животным, в частности млекопитающим, включающим, например, адьювант, вспомогательное вещество или носитель, таким как разбавители, консерванты, наполнители, агенты, регулирующие текучесть, вещества для улучшения распадаемости таблеток, смачивающие агенты, эмульгирующие агенты, суспендирующие агенты, подсластители, вкусовые агенты, ароматизирующие агенты, антибактериальные агенты, противогрибковые агенты, смазывающие агенты и диспергирующие агенты, в зависимости от особенности способа введения и лекарственных форм. Фармацевтически приемлемые носители имеют состав в соответствии с рядом факторов в пределах компетенции специалистов в данной области техники. Они включают, без ограничения, тип и природу активного вещества, входящего в состав рецептуры; субъекта, которому композиция, содержащая это вещество, должна быть введена, предполагаемый способ введения композиции и целевое терапевтиче-

ское показание к применению. Фармацевтически приемлемые носители включают как водные, так и неводные жидкые среды, а также разнообразные твердые и полутвердые лекарственные формы. Такие носители могут включать несколько различных ингредиентов и добавок в дополнение к активному веществу, причем такие дополнительные ингредиенты включаются в композицию по множеству причин, например, для стабилизации активного вещества, связующих и других веществ, хорошо известных специалистам в данной области. Описания подходящих фармацевтически приемлемых носителей и факторов, участвующих в их выборе, можно найти в различных доступных источниках, таких как, например, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. (1990).

Режим дозирования для соединений по настоящему изобретению, будет, конечно, варьироваться в зависимости от известных факторов, таких как фармакодинамические характеристики конкретного агента и его вида и способа введения; от вида, возраста, пола, состояния здоровья, характера заболевания и массы тела реципиента, от природы и степени симптомов; от вида сопутствующего лечения; частоты лечебных процедур; способа введения лекарственного средства, функции почек и печени пациента и от желаемого эффекта. Врач или ветеринар может определить и прописать эффективное количество лекарственного средства, необходимого для предотвращения, противодействия или остановки прогрессирования тромбоэмболического заболевания. В качестве общего руководства, суточная пероральная доза каждого активного ингредиента, используемого для достижения указанных эффектов, будет варьироваться в диапазоне от около 0.001 до около 1000 мг/кг массы тела, предпочтительно от около 0.01 до около 100 мг/кг массы тела в сутки и наиболее предпочтительно от около 0.1 до около 20 мг/кг/сутки. При внутривенном введении наиболее предпочтительные дозы будут находиться в диапазоне от около 0.001 до около 10 мг/кг/мин в течение инфузии с постоянной скоростью. Соединения по настоящему изобретению могут быть введены в виде одноразовой суточной дозы, или общая суточная доза может быть введена в виде разделенных доз два, три или четыре раза в сутки.

Соединения по настоящему изобретению также могут быть введены парентерально (например, внутривенно, внутриартериально, внутримышечно или подкожно). При внутривенном или внутриартериальном введении дозирование может осуществляться непрерывно или с перерывами. Кроме того, лекарственная форма может быть разработана для внутримышечного и подкожного введения, которое обеспечивает постепенное высвобождение активного фармацевтического ингредиента.

Соединения по настоящему изобретению могут вводиться в интраназальной форме посредством местного применения подходящих интраназальных носителей или трансдермально с использованием трансдермальных пластырей. При введении в форме трансдермальной системы доставки, введение дозы, конечно, будет происходить непрерывно в течение всего времени приема в отличие от прерывистого приема лекарственного средства.

Соединения обычно вводятся в смеси с подходящими фармацевтическими разбавителями, вспомогательными веществами или носителями (собирательно упоминаются здесь как фармацевтические носители), подходящим образом выбранными в соответствии с предполагаемой формой введения, например, пероральные таблетки, капсулы, эликсиры и сиропы, и в соответствии с обычной фармацевтической практикой.

Например, для перорального введения в виде таблетки или капсулы активный лекарственный компонент может быть объединен с пероральным нетоксичным фармацевтически приемлемым инертным носителем, таким как лактоза, крахмал, сахароза, глюкоза, метилцеллюлоза, стеарат магния, дикальцийфосфат, сульфат кальция, маннит, сорбит и тому подобное, для перорального введения в жидкой форме пероральные лекарственные компоненты могут быть объединены с любым пероральным нетоксичным фармацевтически приемлемым инертным носителем, таким как этанол, глицерин, вода и тому подобное. Более того, когда желательно или необходимо, подходящие связующие вещества, смазывающие вещества, разрыхляющие средства и окрашивающие вещества также могут быть включены в смесь. Подходящие связующие вещества включают крахмал, желатин, природные сахара, такие как глюкоза или β-лактоза, кукурузные подсластители, натуральные и синтетические камеди, такие как аравийская камедь, трагакант или альгинат натрия, карбоксиметилцеллюлоза, полиэтиленгликоль, воски и тому подобное. Смазывающие вещества, используемые в этих лекарственных формах, включают олеат натрия, стеарат натрия, стеарат магния, бензоат натрия, ацетат натрия, хлорид натрия и тому подобное. Разрыхлители включают, без ограничения, крахмал, метилцеллюлозу, агар, бентонит, ксантановую камедь и тому подобное.

Соединения по настоящему изобретению также можно вводить в форме липосомных систем доставки, таких как маленькие моноламеллярные везикулы, большие моноламеллярные везикулы и мультиламеллярные везикулы. Липосомы могут быть сформированы из различных фосфолипидов, таких как холестерин, стеариламин или фосфатидилхолины.

Соединения по настоящему изобретению также могут быть объединены с растворимыми полимерами, такими как носители лекарственных средств направленного действия. Такие полимеры могут включать поливинилпирролидон, сополимер пирана, полигидроксипропилметакрилатфенол, полигидроксизтилспартамидфенол или полиэтиленоксид-полилизин, замещенный остатками пальмитоила. Кроме того, соединения по настоящему изобретению могут быть объединены с соединениями, относя-

щимися к классу биоразлагаемых полимеров, используемых для достижения контролируемого высвобождения лекарственного средства, например, с полимолочной кислотой, полигликолевой кислотой, сополимерами полимолочной и полигликолевой кислот, полиэпсилонкапролактоном, полигидроксимасляной кислотой, сложными полиортэфирами, полиацеталиями, полидигидропиранами, полицианоацилатами и сшитыми или амфипатическими блок-сополимерами гидрогелей.

Лекарственные формы (фармацевтические композиции), пригодные для введения, могут содержать от около 1 до около 1000 мг активного ингредиента на дозированную единицу. В этих фармацевтических композициях активный ингредиент обычно присутствует в количестве около 0.1-95% по массе из расчета на общую массу композиции.

Желатиновые капсулы могут содержать активный ингредиент и порошкообразные носители, такие как лактоза, крахмал, производные целлюлозы, стеарат магния, стеариновая кислота и тому подобное. Подобные разбавители могут быть использованы при получении прессованных таблеток. Как таблетки, так и капсулы могут быть изготовлены как продукты с замедленным высвобождением, чтобы обеспечить непрерывное высвобождение лекарственного средства в течение периода до нескольких часов. Прессованные таблетки могут быть покрыты сахаром или пленкой, чтобы замаскировать неприятный вкус и защитить таблетку от влияния атмосферы, или энтеросолюбильным покрытием для избирательного разрушения таблетки в желудочно-кишечном тракте.

Жидкие лекарственные формы для перорального введения могут содержать краситель и вкусовой агент для создания положительного отношения к ним пациентов. В общем, вода, подходящее масло, соловой раствор, водный раствор декстрозы (глюкозы) и соответствующие растворы сахаров и гликогена, такие как пропиленгликоль или полиэтиленгликоли, являются подходящими носителями для парентеральных растворов. Растворы для парентерального введения предпочтительно содержат водорастворимую соль активного ингредиента, подходящие стабилизирующие вещества и, если необходимо, буферные вещества. Противоокислительные вещества, такие как бисульфит натрия, сульфит натрия или аскорбиновая кислота, либо по отдельности, либо в сочетании, являются подходящими стабилизирующими агентами. Используют также лимонную кислоту и ее соли и натриевую соль EDTA (этилендиаминеттаукусной кислоты). Кроме того, парентеральные растворы могут содержать консерванты, такие как бензалкония хлорид, метил- или пропилпарабен и хлорбутанол.

Подходящие фармацевтические носители описаны в Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, стандартном исходном тексте в этой области. Когда соединения по настоящему изобретению объединяются с другими противокоагулирующими средствами, например, суточная доза может составлять от около 0.1 до около 100 мг соединения по настоящему изобретению и от около 0.1 до около 100 мг на 1 кг массы тела пациента. Для таблетированной лекарственной формы соединения по настоящему изобретению обычно могут присутствовать в количестве от около 5 до около 100 мг на дозированную единицу, и второе противокоагулирующее средство будет присутствовать в количестве от около 1 до около 50 мг на дозированную единицу.

Когда соединения по настоящему изобретению вводятся в комбинации с антитромбоцитарным средством, в качестве общего руководства обычно суточная доза может составлять от около 0.01 до около 25 мг соединения по настоящему изобретению и от около 50 до около 150 мг антитромбоцитарного средства, предпочтительно от около 0.1 до около 1 мг соединения по настоящему изобретению и от около 1 до около 3 мг антитромбоцитарных средств на 1 кг массы тела пациента.

Когда соединения по настоящему изобретению вводятся в комбинации с тромболитическим средством, обычно суточная доза может составлять от около 0.1 до около 1 мг соединения по настоящему изобретению на 1 кг массы тела пациента. В случае тромболитических средств обычная дозировка тромболитического средства, когда оно вводится одно, может быть уменьшена на около 50-80%, если оно вводится с соединением по настоящему изобретению.

В частности, когда предусматривается единичная дозированная лекарственная форма, существует потенциальная возможность химического взаимодействия объединенных активных ингредиентов. По этой причине, когда соединение по настоящему изобретению и второе терапевтическое вещество объединены в одной единичной дозированной лекарственной форме, они представлены таким образом, что хотя активные ингредиенты объединены в одной дозированной единице, физический контакт между активными ингредиентами минимизирован (то есть снижен). Например, один активный ингредиент может быть покрыт энтеросолюбильной оболочкой. С помощью энтеросолюбильного покрытия одного из активных ингредиентов можно не только свести к минимуму контакт между объединенными активными ингредиентами, но также можно контролировать высвобождение одного из этих компонентов в желудочно-кишечном тракте таким образом, что один из этих компонентов не высвобождается в желудке, а высвобождается в кишечнике. Один из активных ингредиентов может также быть покрыт материалом, который влияет на замедленное высвобождение во всем желудочно-кишечном тракте, и также служит для минимизации физического контакта между объединенными активными ингредиентами. Кроме того, компонент с замедленным высвобождением может быть дополнительно покрыт энтеросолюбильной оболочкой таким образом, что высвобождение этого компонента происходит только в кишечнике. Еще один подход может предусматривать разработку объединенной композиции, в которой один компонент

покрыт полимером для замедленного и/или кишечного высвобождения, а другой компонент также покрыт полимером, таким как гидроксипропилметилцеллюлоза (НРМС) с низким кэффициентом вязкости, или другими подходящими материалами, известными в данной области техники, с целью дополнительного разделения активных компонентов. Полимерное покрытие служит для образования дополнительного барьера, препятствующего взаимодействию с другим компонентом.

Эти, а также другие способы минимизации контакта между компонентами объединенных продуктов по настоящему изобретению независимо от того, вводятся они в виде одной лекарственной формы или вводятся в виде отдельных форм, но в одно и то же время и тем же самым способом, будут очевидны специалистам в данной области, когда те будут вооружены настоящим изобретением. Другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к фармацевтической композиции, кроме того, включающей дополнительное терапевтическое средство(а), выбранное из веществ, открывающих калиевые каналы, блокаторов калиевых каналов, блокаторов кальциевых каналов, ингибиторов натрий-водородных обменников, противоаритмических средств, противоатеросклеротических средств, антикоагулянтов, противотромботических средств, протромболитических средств, антагонистов фибриногена, диуретиков, гипотензивных средств, ингибиторов АТФазы, антагонистов минералокортикоидных рецепторов, ингибиторов фосфодиэстеразы, противовоспалительных средств, антиоксидантов, модуляторов аngиогенеза, антиостеопоретических препаратов, заместительных гормональных препаратов, модуляторов рецепторов гормона, оральных контрацептивов, средств против ожирения, антидепрессантов, успокаивающих средств, антипсихотических средств, антипролиферативных средств, противоопухолевых средств, противоязвенных средств и средств против гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, препаратов гормона роста и/или стимуляторов секреции гормона роста, миметиков щитовидной железы, противоинфекционных средств, противовирусных средств, антибактериальных средств, противогрибковых средств, холестерин/гиполипидемических средств и препаратов липидного профиля и средств, имитирующих ишемическое прекондиционирование и/или постишемическое нарушение сократительной функции миокарда, или их комбинаций. В другом варианте осуществления настоящего изобретения относится к фармацевтической композиции, также включающей дополнительное терапевтическое средство(а), выбранное из антиаритмического средства, антигипертензивного средства, противокоагулирующего средства, антитромбоцитарного средства, ингибитора тромбина, тромболитического средства, фибринолитического средства, блокатора кальциевых каналов, блокатора калиевых каналов, холестерин/гиполипидемических средств или их комбинаций. В другом варианте осуществления настоящего изобретения относится к фармацевтической композиции, включающей также дополнительное терапевтическое средство(а), выбранное из варфарина, нефракционированного гепарина, низкомолекулярного гепарина, синтетического пентасахарида, гирудина, аргатробана, аспирина, ибuproфена, напроксена, сулиндака, индометацина, мефенамата, дипиридамола, дроексикама, диклофенака, сульфинпиразона, пиroxикама, тиклопидина, клопидогрела, тиофебана, эптифибатида, абциксимаба, мелагатрана, ксимелагатрана, дисульфатогирудина, тканевого активатора плазминогена, модифицированного тканевого активатора плазминогена, анистреплазы, урокиназы и стрептокиназы или их комбинации. В другом варианте осуществления настоящего изобретения относится к фармацевтической композиции, в которой дополнительное терапевтическое средство представляет собой противогипертоническое средство, выбранное из ACE ингибиторов, антагонистов AT-1 рецепторов, антагонистов бета-адренергических рецепторов, антагонистов ETA рецепторов, антагонистов рецепторов двойного действия в отношении рецепторов ETA/AT-1, ингибиторов ренина (алискирена) и ингибиторов вазопептидазы, антиаритмического средства, выбранного из ингибиторов IK<sub>ur</sub>, антикоагулирующего средства, выбранного из ингибиторов тромбина, активаторов антитромбина-III, активаторов гепаринового кофактора II, других ингибиторов фактора XIa, других ингибиторов калликреина, антагонистов ингибитора активаторов плазминогена (PAI-1), ингибиторов активированного тромбином ингибитора (TAFI) фибринолиза, ингибиторов фактора VIIa, ингибиторов фактора IXa и ингибиторов фактора Xa или антитромбоцитарного средства, выбранного из GPIIb/IIIa блокаторов, GP 1b/IX блокаторов, антагонистов активированных протеазами рецепторов 1 (PAR-1), антагонистов активированных протеазами рецепторов 4 (PAR-4), антагонистов рецептора EP3 простагландина E2, антагонистов рецепторов коллагена, ингибиторов фосфодиэстеразы-III, антагонистов рецепторов P2Y<sub>1</sub>, антагонистов рецепторов P2Y<sub>12</sub>, антагонистов рецепторов тромбоксана, ингибиторов циклооксигеназы-1 и аспирина или их комбинаций.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения относится к фармацевтической композиции, в которой дополнительное терапевтическое средство(а) представляет собой антитромбоцитарное средство(а) или их комбинацию.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения относится к фармацевтической композиции, в которой дополнительное терапевтическое средство представляет собой антитромбоцитарное средство клопидогрель.

Соединения по настоящему изобретению могут быть введены отдельно или в комбинации с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами. Под термином "вводить в комбинации" или "комбинированное лечение" подразумевается, что соединение по настоящему изобретению и одно или несколько дополнительных терапевтических средств вводятся совместно млекопитающему,

которое подвергается лечению. При введении в комбинации каждый компонент может быть введен в то же самое время или последовательно в любом порядке в различные моменты времени. Таким образом, каждый компонент может быть введен отдельно, но достаточно близко по времени, с тем, чтобы обеспечить желаемый терапевтический эффект. Соединения, которые могут быть введены в комбинации с соединениями по настоящему изобретению, включают, но не ограничиваются ими, антикоагулянты, анти тромбиновые средства, антитромбоцитарные средства, фибринолитические средства, гиполипидемические средства, антигипертензивные средства и антишемические средства.

Другие антикоагулирующие средства (или ингибиторы коагуляции), которые могут быть использованы в комбинации с соединениями по настоящему изобретению, включают варфарин, гепарин (либо нефракционированный гепарин, либо любой коммерчески доступный низкомолекулярный гепарин, например LOVENOX®), синтетический пентасахарид, ингибиторы тромбина прямого действия, включая гирудин и аргатробан, а также другие ингибиторы фактора VIIa, ингибиторы фактора IXa, ингибиторы фактора Xa (например, ARIXTRA®, апиксабан, ривароксабан, LY-517717, DU-176b, DX-9065a, и те, которые описаны в WO 98/57951, WO 03/026652, WO 01/047919 и WO 00/076970), ингибиторы фактора XIa и ингибиторы активированного TAFI и PAI-1, известные в данной области.

Другие примеры подходящих антитромбоцитарных средств для применения в комбинации с соединениями по настоящему изобретению, с или без аспирина, представляют собой антагонисты ADP (аденоzin дифосфат) рецепторов, предпочтительно, антагонисты пуринергических P2Y<sub>1</sub> и P2Y<sub>12</sub> рецепторов, при этом P2Y<sub>12</sub> еще более предпочтительно. Предпочтительные антагонисты P2Y<sub>12</sub> рецепторов включают клопидогрель, тиклопидин, прасугрель, тикагрельор и кангрельор, и их фармацевтически приемлемые соли или пролекарства. Тиклопидин и клопидогрель также являются предпочтительными соединениями, так как они, как известно, при использовании оказывают более мягкое воздействие на желудочно-кишечный тракт, чем аспирин. Клопидогрель является еще более предпочтительным средством.

Предпочтительным примером является тройная комбинация соединения по настоящему изобретению, аспирина и другого антитромбоцитарного средства. Предпочтительно, антитромбоцитарное средство представляет собой клопидогрель или прасугрель, более предпочтительно, клопидогрель.

Термин "ингибиторы тромбина" (или антитромбиновые средства), как он использован в настоящем документе, обозначает ингибиторы сериновой протеазы тромбина. При ингибировании тромбина нарушаются различные опосредованные тромбином процессы, такие как опосредованная тромбином активация тромбоцитов (то есть, например, агрегация тромбоцитов и/или секреция содержимого гранул тромбоцитов, в том числе серотонина) и/или образование фибрина. Ряд ингибиторов тромбина известен специалистам в данной области, и эти ингибиторы рассматриваются для использования в комбинации с соединениями по настоящему изобретению. Такие ингибиторы включают, но не ограничиваются ими, производные бороаргинина, боропептиды, гепарины, гирудин, аргатробан, дабигатран, AZD-0837, а также те, которые описаны в WO 98/37075 и WO 02/044145, и их фармацевтически приемлемые соли и пролекарства. Производные бороаргинина и боропептиды включают N-ацетил и пептидные производные бороновой кислоты, такие как производные лизина, орнитина, аргинина, гомоаргинина по С-концевой аминобороновой кислоте и их соответствующие изотиоуроневые аналоги. Термин «гирудин», как использован здесь, включает подходящие производные или аналоги гирудина, упоминаемые здесь как гибулоги, такие как дисульфатогирудин. Термин тромболитические (или фибринолитические) средства (или тромболитики или фибринолитики), в контексте данного документа, обозначает вещества, которые лизируют сгустки крови (тромбы). Такие средства включают тканевой активатор плазминогена (TPA, природный или рекомбинантный) и его модифицированные формы, анистреплазу, урокиназу, стрептокиназу, тенектеплазу (TNK), ланотеплазу (nPA), ингибиторы фактора VIIa, ингибиторы тромбина, ингибиторы факторов IXa, Xa и XIa, ингибиторы PAI-I (то есть, инактиваторы ингибиторов тканевого активатора плазминогена), ингибиторы активированного TAFI, ингибиторы альфа-2-антiplазмина и анизиолированный плазминоген-стрептокиназный активированный комплекс, включая их фармацевтически приемлемые соли или пролекарства. Термин анистреплаза, в контексте данного документа, относится к анизиолированию плазминоген-стрептокиназному активированному комплексу, как описано, например, в европейской патентной заявке № 028489, раскрытие которой включено в настоящий документ посредством ссылки. Термин урокиназа, как он использован здесь, предназначен для обозначения как двух-, так и одноцепочечной урокиназы, при этом последняя также упоминается здесь как проурокиназа.

Примеры подходящих холестерин/гиполипидемических веществ и липидных препаратов для применения в комбинации с соединениями по настоящему изобретению, включают ингибиторы редуктазы HMG-CoA (например, правастатин, ловастатин, симвастатин, флувастатин, аторвастатин, розувастатин и другие статины), модуляторы активности рецепторов липопротеинов низкой плотности (LDL) (например, HOE-402, ингибиторы PCSK9), секвестранты желчных кислот (например, холестирамин и колестипол), никотиновую кислоту или ее производные (например, NIASPAN®), модуляторы GPR109B (рецепторов никотиновой кислоты), производные фенофибриновой кислоты (например, гемфиброзил, клофибрарат, фенофибрарат и безафибрарат) и другие модуляторы α-рецепторов, активируемых пролифератором пероксидом (PPAR), PPAR-δ модуляторы (например, GW-501516), PPAR-γ модуляторы (например, росиг-

литазон), соединения, обладающие многофункциональностью для модуляции активности различных комбинаций PPAR- $\alpha$ , PPAR- $\gamma$  и PPAR- $\delta$ , пробукол или его производные (например, AGI-1067), ингибиторы абсорбции холестерина и/или ингибиторы белка-транспортера Ниманна-Пика тип С1 (например, эзетимиб), ингибиторы белка-транспортера эфиров холестерина (например, CP-529414), ингибиторы сквален синтазы и/или ингибиторы сквален эпоксидазы или их смеси, ингибиторы ацил коэнзим. А холестерин (ACAT1), ингибиторы ACAT2, двойные ингибиторы ACAT1/2, ингибиторы транспорта желчных кислот подвздошной кишки (или ингибиторы апикального натриевого созависимого транспорта желчных кислот), ингибиторы микросомального белока-переносчика триглицеридов, модуляторы печеночных X рецепторов ( $\alpha$ -LXR), модуляторы  $\beta$ -LXR, модуляторы двойного  $\alpha/\beta$ -LXR, модуляторы FXR, омега-3 жирные кислоты (например, 3-PUFA), растительные стanolы и/или сложные эфиры жирных кислот растительных становолов (например, ситостаноловый сложный эфир, используемый в маргарине BENECOL®), ингибиторы эндотелиальной липазы и HDL функциональные миметики, которые активируют обратный транспорт холестерина (например, производные ароAI или ароAI пептидомиметики). Соединения по настоящему изобретению также применяются в качестве стандартных или эталонных соединений, например, в виде стандарта качества или контрольного соединения, в тестах или анализах, включающих ингибирование тромбина, факторов VIIa, IXa, Xa, XIa и/или калликреина плазмы. Такие соединения могут быть представлены в коммерческом наборе, например, для использования в фармацевтических исследованиях с участием тромбина, факторов VIIa, IXa, Xa, XIa и/или калликреина плазмы. Например, соединение по настоящему изобретению может быть использовано в качестве эталона в анализе для сравнения его известной активности с соединением с неизвестной активностью. Это гарантирует экспериментатору, что анализ в настоящее время выполняется должным образом и обеспечит основу дня сравнения, особенно если испытуемое соединение было производным от эталонного соединения. При разработке новых анализов или протоколов, соединения по настоящему изобретению могут быть использованы для проверки их эффективности.

Соединения по настоящему изобретению также могут применяться в диагностических анализах с использованием тромбина, факторов VIIa, IXa, Xa, XIa и/или калликреина плазмы. Например, присутствие тромбина, факторов VIIa, IXa, Xa XIa и/или калликреина плазмы в неизвестном образце может быть определено путем добавления соответствующего хромогенного субстрата, например S2366 для фактора XIa, к серии растворов, содержащих контрольный образец, и, необязательно, одно из соединений по настоящему изобретению. Если наблюдается образование pNA в растворах, содержащих контрольный образец, но не в присутствии соединения по настоящему изобретению, то можно сделать вывод, что присутствует фактор XIa.

Чрезвычайно активные и селективные соединения по настоящему изобретению, имеющие значения  $K_i$  меньшие или равные 0,001 мкМ по отношению к целевой протеазе и большие или равные 0,1 мкМ относительно других протеаз, можно также использовать в диагностических анализах, включающих количественное определение тромбина, факторов VIIa, IXa, Xa, XIa и/или калликреина плазмы в образцах сыворотки. Например, количество фактора XIa в образцах сыворотки может быть определено путем осторожного титрования дозы протеазной активности в присутствии соответствующего хромогенного субстрата, S2366, с высокоактивным и селективным ингибитором фактора XIa по настоящему изобретению.

Настоящее изобретение также включает готовое изделие. В контексте данного документа изделие предназначено для включения, но не ограничивается ими, наборов и комплектов. Изделие по настоящему изобретению содержит: (a) первый контейнер; (b) фармацевтическую композицию, расположенную в первом контейнере, где композиция содержит: первое терапевтическое средство, содержащее соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль; и (c) листовку-вкладыш, указывающую, что фармацевтическая композиция может применяться для лечения тромбоэмбического и/или воспалительного заболевания (как определено ранее). В другом варианте осуществления листовка-вкладыш указывает, что фармацевтическая композиция может применяться в комбинации (как определено выше) со вторым терапевтическим средством для лечения тромбоэмбических и/или воспалительных заболеваний. Изделие может дополнительно содержать: (d) второй контейнер, в котором компоненты (a) и (b) расположены внутри второго контейнера, и компонент (c) находится внутри или снаружи второго контейнера. Расположение внутри первого и второго контейнеров означает, что соответствующий контейнер содержит элемент в пределах его границ.

Первый контейнер представляет собой емкость, используемую для хранения фармацевтической композиции. Этот контейнер может быть для приготовления, хранения, транспортировки и/или индивидуальных/массовых продаж. Первый контейнер предназначен для защиты бутылки, банки, флакона, колбы, шприца, трубки (например, для приготовления крема) или любого другого контейнера, используемого для производства, содержания, хранения или распространения фармацевтического продукта. Второй контейнер используется для хранения первого контейнера и, необязательно, листовки-вкладыша. Примеры второго контейнера включают, но не ограничиваются ими, коробки (например, из картона или пластика), ящики, картонную тару, сумки (например, бумажные и пластиковые сумки), пакеты и мешки. Листовка-вкладыш может быть физически прикреплена к наружной поверхности первого контейнера с

помощью ленты, клея, скобок или другим способом крепления, или она может лежать внутри второго контейнера без каких-либо физических средств крепления к первому контейнеру. В качестве альтернативы, листовку-вкладыш располагают на внешней стороне второго контейнера. В случае расположения на внешней стороне второго контейнера, является предпочтительным, чтобы листовка-вкладыш физически была прикреплена с помощью ленты, клея, скобок или другим способом крепления. В качестве альтернативы он может располагаться рядом или соприкасаться с снаружной стороной второго контейнера без физического прикрепления.

Листовка-вкладыш представляет собой этикетку, бирку, ярлык и т.д., где излагается информация, относящаяся к фармацевтической композиции, расположенной внутри первого контейнера. Излагаемая информация, как правило, будет определяться регулирующим органом, регламентирующим область, в которой готовое изделие должно продаваться (например, Управление пищевых продуктов и лекарственных средств США). Предпочтительно в листовке-вкладыше конкретно излагаются показания, по которым фармацевтическая композиция была разрешена к применению. Листовка-вкладыш может быть изготовлена из любого материала, на котором человек может прочитать информацию, содержащуюся в ней или на ней. Предпочтительно листок-вкладыш является материалом, пригодным для печатания (например, бумага, пластик, картон, фольга, наклеиваемая бумага или пластик и т.д.), на котором формируется требуемая информация (например, печатается или наносится).

Другие отличительные признаки настоящего изобретения станут очевидными в ходе следующих описаний примеров вариантов осуществления, которые представлены для иллюстрации изобретения и не предназначены для его ограничения. Следующие примеры были получены, выделены и охарактеризованы с помощью методик, описанных в настоящем документе.

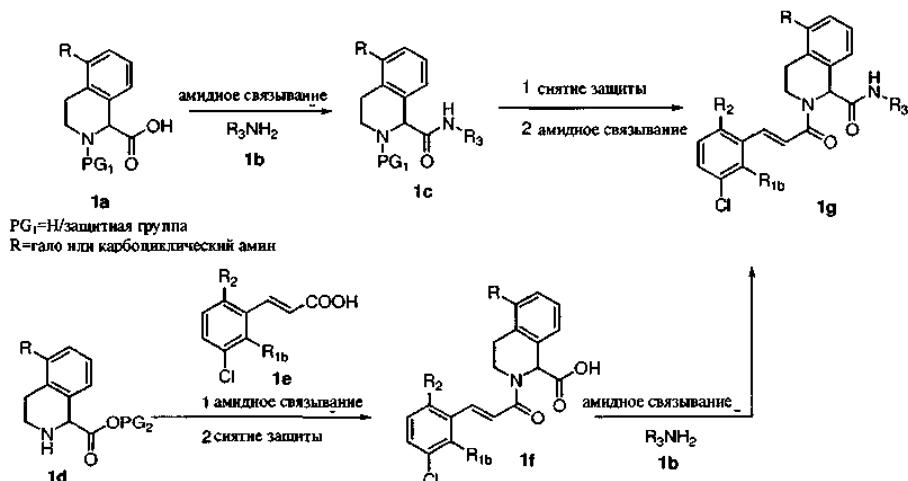
## **VI. Общий синтез, включая схемы**

Соединения по настоящему изобретению могут быть синтезированы с помощью многих методик, доступных специалистам в данной области органической химии (Maffrand, J.P. et al., *Heterocycles*, 16(1):35-37 (1981)). Общие схемы синтеза для получения соединений по настоящему изобретению описаны ниже. Эти схемы являются иллюстративными и не предназначены для ограничения возможных методик, которые специалисты в данной области могут использовать для получения соединений, описанных здесь. Различные способы получения соединений по настоящему изобретению будут очевидны таким специалистам в данной области. Кроме того, различные стадии синтеза могут быть выполнены в альтернативной последовательности для получения целевого соединения или соединений.

Примеры соединений по настоящему изобретению, полученные с помощью методик, описанных в общих схемах, приведены в разделе промежуточные соединения и примеры, изложенном ниже. Примерные соединения обычно получают в виде рацемических смесей. Получение гомохиральных примеров может быть выполнено с помощью методик, известных специалисту в данной области. Например, гомохиральные соединения могут быть получены путем разделения рацемических продуктов с помощью хиральной фазовой препаративной ВЭЖХ. В качестве альтернативы, соединения согласно примерам могут быть получены способами, известными для получения энантиомерно обогащенных продуктов. Эти способы включают, но не ограничиваются ими, включение хиральных вспомогательных функциональных групп в рацемические промежуточные соединения, которые служат для управления диастереоселективностью преобразований, с получением энантио-обогащенных продуктов при расщеплении хирального вспомогательного вещества.

Схема 1 иллюстрирует несколько подходов к синтезу соединений формулы (I). Амид 1c может быть получен путем амидного связывания имеющейся в продаже или легко доступной кислоты 1a и легко доступного анилина 1b с использованием методик, обычно используемых в литературе, таких как T3P/основание, HOAt/EDC/основание и/или POCl<sub>3</sub>, пиридин. Удаление защитной группы PG<sub>1</sub> с использованием соответствующих условий, известных специалистам в области органического синтеза, с последующим связыванием с кислотой 1e, может дать на выходе соединения формулы 1g. В качестве альтернативы связыванием амина 1d с кислотой 1e с последующим снятием защиты можно получить кислоту 1f. Связывание кислоты 1f с амином 1b при стандартных методиках пептидного связывания может дать на выходе соединения формулы 1g. Соответствующая функционализация промежуточных соединений, используемых в настоящем изобретении для получения соединений формулы 1g, может быть осуществлена посредством реакций Сузуки, Бухвальда, Ульмана или Мицунобу или с помощью простых реакций, известных специалистам в данной области.

Схема 1



На схеме 2 описан альтернативный способ получения соединений по настоящему изобретению. Реакцией кислоты 1e, изоцианида 2a и имина 2b можно получить продукт 2d реакции Уги (Schuster, I. et al., Letters in Organic Chemistry, 4 (2): 102-108 (2007)). Путем селективного окисления тетрагидроизохинолина 2c с использованием известных методик, таких как применение MnO<sub>2</sub> (Aoyama, T. et al., Synlett, 1:35-36 (1998)), можно получить имин 2b, который затем может быть использован в реакциях трехкомпонентной конденсации Уги, описанных выше. Реакции конденсации Уги могут быть широко использованы с другими имино-производными промежуточными соединениями, содержащимися в настоящем изобретении. Путем дальнейших преобразований продуктов, полученных конденсацией Уги, можно получить соединения по настоящему изобретению.

Схема 2

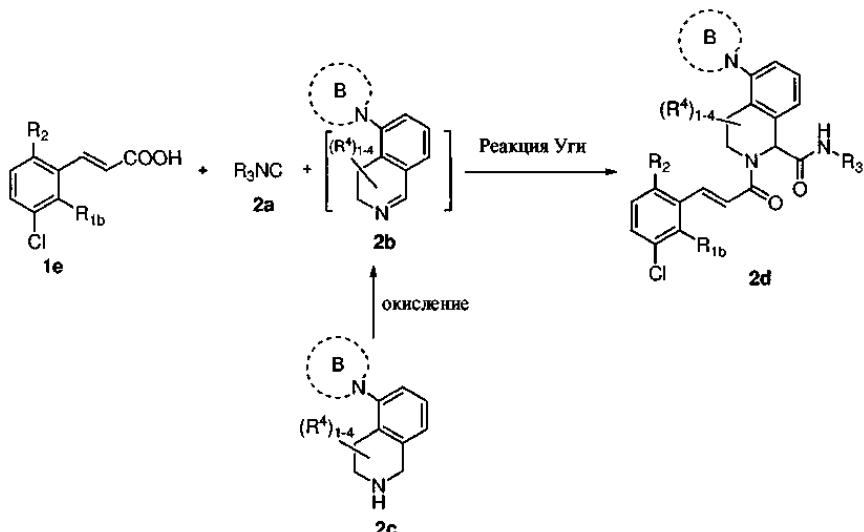
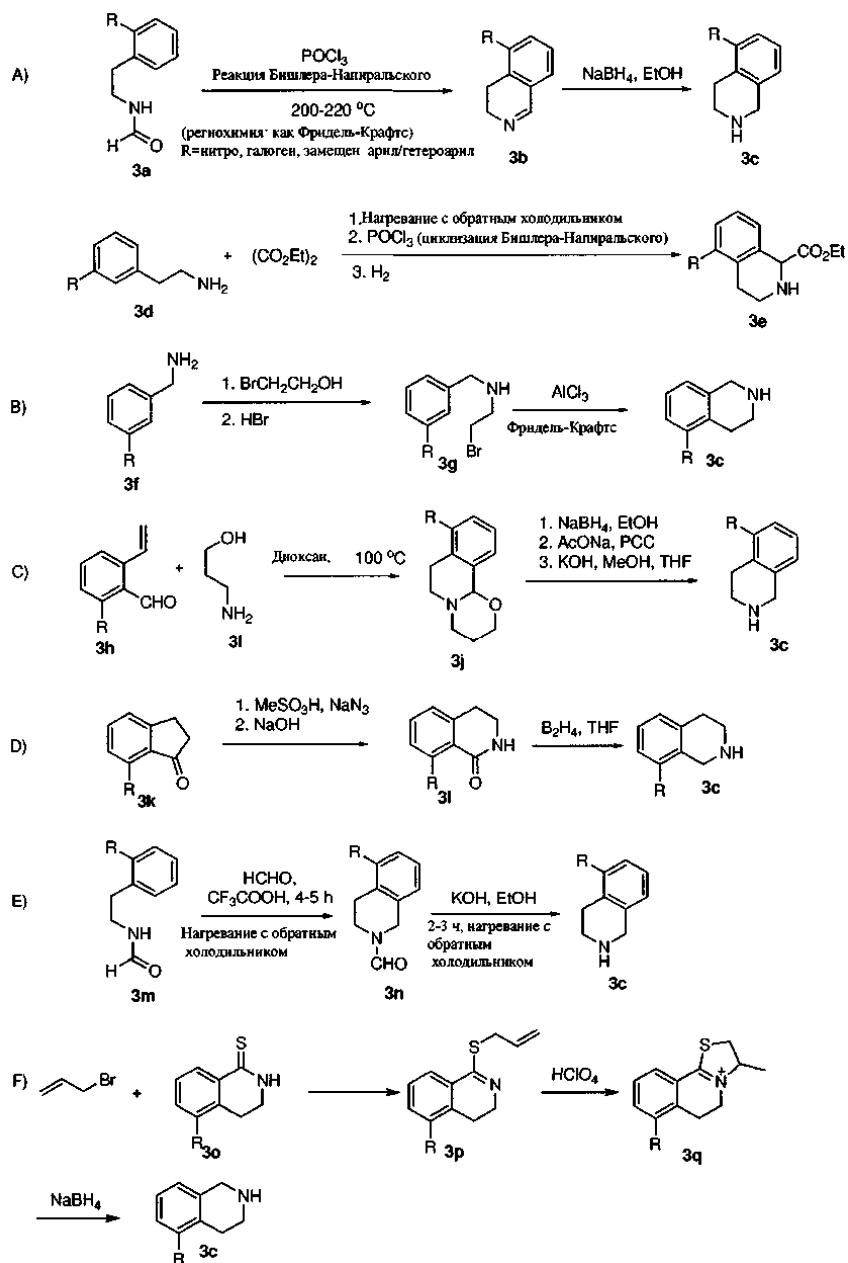


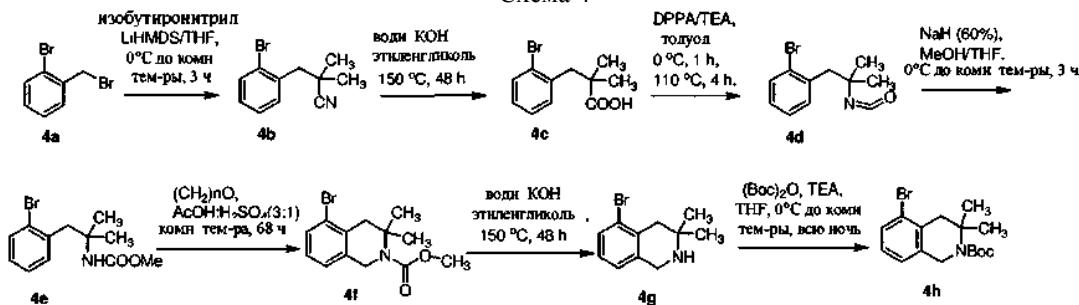
Схема 3 описывает способы получения промежуточных соединений тетрагидроизохинолина 3c и 3e. В способе А используется циклизация по Бишлеру-Напиральскому для получения соединений, таких как промежуточное соединение 3c (Al-Hiari, Y.M. et al., Journal of Heterocyclic Chemistry, 42(4): 647-659 (2005)) или 3e (Zalan, Z. et al., Tetrahedron, 62(12): 2883-2891 (2006)). В способе В используется реакция алкилирования Фриделя-Крафтса для получения соединений, таких как промежуточное соединение 3c (Topsom, R.D. et al., Journal of the Chemical Society [Section] D: Chemical Communications, 15:799 (1971)). В качестве альтернативы, как описано в способе С, циклизацией промежуточного соединения 3h и 3-аминопропанола (3i) можно получить 3j. Восстановлением с помощью NaBH<sub>4</sub> с последующим окислением РСС получали  $\beta$ -аминоальдегид, который может быть преобразован в 3c в основных условиях (Umetsu, K.; Asao, N., Tetrahedron Letters, 49(17): 2722-2725 (2008)). В способе Д лактам 3l может быть синтезирован из кетона 3k путем перегруппировки Бекмана. Восстановлением 3l можно получить промежуточные соединения, такие как 3c (Vernier, J. et al., WO 2008024398 (2008)). В способе Е дигидроизохинолин карбальдегид (3m) преобразуют в 3c в основных условиях (Martin, S. et al., WO 2006134143 (2006)). В способе F дигидроизохинолинтион был преобразован в 3c обработкой тиона 3o бромпропеном с последующей обработкой хлорной кислотой и борогидридом натрия (Mohinder, B, et al., Indian Journal of Chemistry, Section B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry, 18B (4): 312-15 (1979)).

Схема 3



Получение замещенных аналогов THQ показано на схеме 4. Бромид 4a может быть преобразован в нитрил 4b в условиях литиирования. Гидролиз в щелочной среде приводит к образованию кислоты 4c, которая может быть преобразована в карбамата 4e путем перегруппировки Курицуса. Образование промежуточного соединения THQ 4f затем осуществляется путем обработки параформальдегидом в смеси уксусной и серной кислот (Bigge, C.F. et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 3(1): 39-42 (1993)). Путем снятия защитной группы с карбамата 4f с последующей защитой  $\text{Boc}_2\text{O}$  следует получить промежуточное соединение 4h, которое может быть подвергнуто реакции перекрестного сочетания Сузуки с соответствующим боронатом или бороновой кислотой или методикам сочетания Стилле, известным специалистам в данной области.

Схема 4



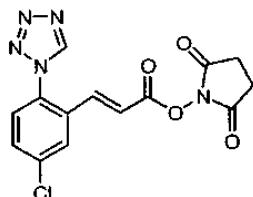
Очистку промежуточных соединений и конечных продуктов проводили с помощью хроматографии либо с нормальными, или с обращенной фазами. Хроматографию с нормальными фазами проводили с использованием предварительно заправленных SiO<sub>2</sub> картриджей, элюируя или градиентами гексанов и EtOAc, или DCM и MeOH, если не указано иное. Обращенно-фазовую препаративную ВЭЖХ проводили с использованием колонок C18, элюируя градиентами растворителя A (90% воды, 10% MeOH, 0,1% TFA) и растворителя B (10% воды, 90% MeOH, 0,1% TFA, УФ 220 нм), или градиентами растворителя A (90% воды, 10% ACN, 0,1% TFA) и растворителя B (10% воды, 90% ACN, 0,1% TFA, УФ 220 нм), или градиентами растворителя A (98% воды, 2% ACN, 0,05% TFA) и растворителя B (98% ACN, 2% воды, 0,05% TFA, УФ 220 нм). Если не указано иное, анализ конечных продуктов проводили по методу обращенно-фазовой аналитической ВЭЖХ.

Метод А. Большую часть испытаний по методике аналитической ВЭЖХ проводили: SunFire (4.6×150 мм) (15 мин градиент - 95:5 H<sub>2</sub>O/ACN - до 95:5 ACN/H<sub>2</sub>O, 0,05% TFA).

Метод Б. Меньшую часть испытаний по методике аналитической ВЭЖХ проводили: Zorbax (4.6×75 мм) (8 мин градиент - 10:90 MeOH/H<sub>2</sub>O до 90:10 MeOH/H<sub>2</sub>O, 0,2% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>).

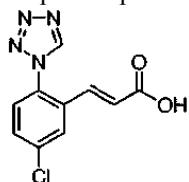
Большую часть масс-спектральных анализов проводили с использованием Phenomenex Luna C18 (2×30 мм) (2 мин градиент 90% H<sub>2</sub>O/10% MeOH/0,1%TFA до 90% MeOH/10%H<sub>2</sub>O/0,1%TFA).

Промежуточное соединение 1. (E)-2,5-Диоксопирролидин-1-ил 3-(5-хлор-2-(1Н-тетразол-1-ил)фенил)акрилат



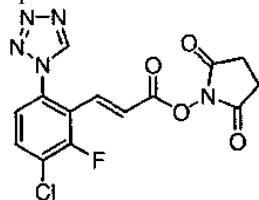
Синтез был описан как промежуточное соединение 1 в международной заявке PCT, WO 2009/114677, опубликованной 09/17/09.

Промежуточное соединение 2. (E)-3-(5-хлор-2-тетразол-1-ил-фенил)акриловая кислота



Синтез был описан как промежуточное соединение 1В в международной заявке PCT, WO 2009/114677, опубликованной 09/17/09.

Промежуточное соединение 3. (E)-3-(3-хлор-2-фтор-6-тетразол-1-ил-фенил)акриловой кислоты 2,5-диоксопирролидин-1-иловый сложный эфир



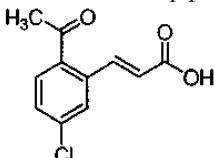
Промежуточное соединение 3А. (E)-3-(3-хлор-2-фтор-6-(1Н-тетразол-1-ил)фенил)акриловая кислота.

Синтез промежуточного соединения 3А был описан как промежуточное соединение 7 в международной заявке PCT, WO 2009/114677, опубликованной 09.17.09.

Промежуточное соединение 3. К слегка мутной смеси промежуточного соединения 3А (1.0 г, 3.72 ммоль) в THF (18.70 мл) и DMF (1.870 мл) добавляли 1-гидроксипирролидин-2,5-диона (0.471 г, 4.09 ммоль) и DIC (0.638 мл, 4.09 ммоль). Реакцию перемешивали при комнатной температуре, и в дополните-

тельное время образовался белый осадок. Твердое вещество собирали фильтрованием с отсасыванием и промывали MeOH и H<sub>2</sub>O. Сырой продукт затем сушили на воздухе и окончательно сушили под вакуумом с получением промежуточного соединения 3 (0.98 г, 72%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.92 (s, 1H), 8.06 (t, J=8.12 Гц, 1H), 7.72 (d, J=8.80 Гц, 1H), 7.36 (d, J=16.23 Гц, 1H), 6.81 (d, J=16.51 Гц, 1H), 2.84 (s, 4H) ppm. МС (ИЭР) m/z: 366 2 (M+H)<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 4. (E)-3-(2-ацетил-5-хлорфенил)акриловая кислота

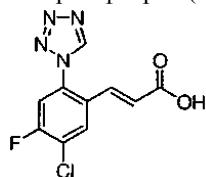


Промежуточное соединение 4A. (E)-трет-бутил 3-(2-ацетил-5-хлорфенил)акрилат.

К дегазированному раствору 1-(2-бром-4-хлорфенил)этанона (1.0 г, 4.28 ммоль), трибутиламина (2.041 мл, 8.57 ммоль) и трет-бутилакрилата (1.255 мл, 8.57 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли палладий на угле (0.456 г, 0.428 ммоль) и ацетат палладия(II) (0.096 г, 0.428 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 100°C. Через 16 ч реакцию охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Твердое вещество прополаскивали DMF и фильтрат разбавляли EtOAc и промывали H<sub>2</sub>O (2×) с последующим соляным раствором. Сырой продукт затем сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Очисткой с помощью хроматографии с нормальными фазами получали промежуточное соединение 4A (0.760 г, 63%) в виде коричневого масла МС (ИЭР) m/z: 225.0 (M-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>+H)<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 4. Раствор промежуточного соединения 4A (0.048 г, 0.171 ммоль) в 50% TFA/DCM (2 мл) перемешивали при комнатной температуре. Через 1 ч реакцию концентрировали с получением промежуточного соединения 4 (0.038 г, 100%) в виде желтого твердого вещества. Материал переносили на следующую стадию без дополнительной очистки. МС (ИЭР) m/z: 225.1 (M+H)<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 5. (E)-3-(5-хлор-4-фтор-2-(1Н-тетразол-1-ил)фенил)акриловая кислота



Промежуточное соединение 5A. 4-Хлор-5-фтор-2-иоданилин.

К 4-хлор-3-фторанилину (25 г, 0.17 ммоль) в 250 мл H<sub>2</sub>O добавляли NaHCO<sub>3</sub> (21.6 г, 0.25 ммоль). После охлаждения до 0°C добавляли иод (43.5 г, 0.17 ммоль). Через 18 ч при комнатной температуре добавляли дополнительные 10.8 г иода и реакцию перемешивали в течение ночи. Реакцию экстрагировали DCM (4×250 мл), объединенные органические вещества промывали раствором тиосульфата натрия (2×250 мл) и соляным раствором (2×250 мл) и высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Очисткой с помощью хроматографии на силикагеле получали 47 г промежуточного соединения 5A. МС (ИЭР) m/z: 145.2 (M+H)<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 5B. 1-(4-Хлор-5-фтор-2-иодофенил)-1Н-тетразол.

К промежуточному соединению 5A (47 г, 17.3 ммоль) в AcOH (470 мл) добавляли NaN<sub>3</sub> (33.76 г, 51.9 ммоль) и trimetil ортоформат (56.8 мл, 51.9 ммоль). Через 30 ч реакцию выливали в ледяную H<sub>2</sub>O, твердые вещества отфильтровывали и промывали петролейным эфиром с получением 49 г промежуточного соединения 5B. МС (ИЭР) m/z: 324.8 (M+H)<sup>+</sup>.

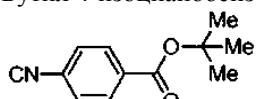
Промежуточное соединение 5C. (E)-метил 3-(5-хлор-4-фтор-2-(1Н-тетразол-1-ил)фенил)акрилат.

Раствор промежуточного соединения 5B (100 г, 324.4 ммоль) в ACN (1000 мл) дегазировали N<sub>2</sub>. Добавляли TEA (64 мл) и метилакрилат (60 мл) и реакцию дегазировали далее. Добавляли Pd(OAc)<sub>2</sub> (8 г, 11.8 ммоль) и реакцию нагревали до 85°C в течение 18 ч. Реакцию концентрировали и остаток разбавляли H<sub>2</sub>O. Водный слой экстрагировали EtOAc и объединенные органические вещества промывали соляным раствором. Очисткой с помощью хроматографии на силикагеле получали 25 г промежуточного соединения 5C. МС (ИЭР) m/z: 283.0 (M+H)<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 5. (E)-3-(5-хлор-4-фтор-2-(1Н-тетразол-1-ил)фенил)акриловая кислота.

К промежуточному соединению 5C (5 г, 17.7 ммоль) в MeOH (50 мл) и THF (25 мл) добавляли 10% раствор NaOH (25 мл). Через 2 ч реакцию концентрировали и остаток разбавляли H<sub>2</sub>O. Значение pH доводили до уровня от 2 до 3 с помощью 1.5н. HCl и полученное в результате твердое вещество фильтровали и промывали петролейным эфиром с получением 2 г промежуточного соединения 5. МС (ИЭР) m/z: 269.0 (M+H)<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 6. трет-Бутил 4-изоцианобензоат

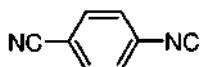


Промежуточное соединение 6А. трет-Бутил 4-формамидобензоат.

Объединяли трет-бутил 4-аминобензоат (15.3 г, 79 ммоль), DMAP (1.935 г, 15.84 ммоль), N-метилморфолин (15.67 мл, 143 ммоль) в DCM (120 мл) и после охлаждения до 0°C медленно добавляли муравьиную кислоту (9.11 мл, 238 ммоль). После перемешивания в течение 18 ч реакцию концентрировали и затем разделяли с 1н. HCl (100 мл) и EtOAc (200 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (100 мл). Объединенный органический слой промывали соляным раствором (50 мл) и высушивали ( $MgSO_4$ ). Целевой продукт собирали в виде желтого сиропа (16 г).

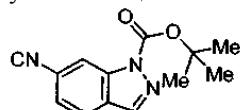
Промежуточное соединение 6. К промежуточному соединению 6А в THF (300 мл) добавляли TEA (33 мл, 238 ммоль) и после охлаждения до 0°C медленно добавляли  $POCl_3$  (7.3 мл, 79 ммоль) и реакцию перемешивали при комнатной температуре. Через 24 ч реакцию разделяли между EtOAc (200 мл) и водным  $NaHCO_3$  (100 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (100 мл). Объединенный органический слой промывали соляным раствором (50 мл) и высушивали ( $MgSO_4$ ). Очисткой с помощью хроматографии с нормальными фазами получали 10.4 г (64.6%) промежуточного соединения 6 в виде зеленого твердого вещества.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.02 (d,  $J=8.59$  Гц, 2H), 7.41 (d,  $J=8.34$  Гц, 2H), 1.60 (s, 9H) ppm.

Промежуточное соединение 7. 4-Изоцианобензонитрил



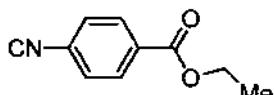
Промежуточное соединение 7 получали подобным образом, как промежуточное соединение 6, из 4-изоцианоанилина.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.68 - 7.84 (m, 2H) 7.51 (d,  $J=8.34$  Гц, 2H) ppm.

Промежуточное соединение 8. трет-Бутил 6-изоциано-1Н-индазол-1-карбоксилат



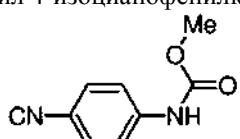
Промежуточное соединение 8 получали подобным образом, как промежуточное соединение 6, из трет-бутил 6-амино-1Н-индазол-1-карбоксилата.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.28 (1H, s), 8.20 (1H, s), 7.76 (1H, d,  $J=8.34$  Гц), 7.28 - 7.40 (1H, m), 1.74 (9H, s) ppm. МС (ИЭР) m/z: 144 ( $M+H$ -Boc)<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 9. Этил 4-изоцианобензоат



Промежуточное соединение 9 получали подобным образом, как промежуточное соединение 6.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.40 (t,  $J=7.20$  Гц, 3H), 4.40 (q,  $J=7.24$  Гц, 2H), 7.44 (d,  $J=8.59$  Гц, 2H), 8.00-8.17 (m, 2H) ppm. МС (ИЭР) m/z: 176 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 10. Метил 4-изоцианофенилкарбамат



Промежуточное соединение 10А. 1-Вос-метил 4-аминофенилкарбамат.

К трет-бутил 4-аминофенилкарбамату (2.1 г, 10.08 ммоль) в делительной воронке с DCM (75 мл) и насыщенным водным  $NaHCO_3$  (25 мл) добавляли метилхлорформат (0.937 мл, 12.10 ммоль). После встряхивания в течение 10 мин образовался густой розовый гель. Твердое вещество отфильтровывали и высушивали. Водный слой экстрагировали DCM (50 мл) и высушивали ( $MgSO_4$ ). Все собранные твердые вещества объединяли с получением 2.6 г промежуточного соединения 10А.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $MeOD$ )  $\delta$  7.32 (4H, s), 3.73 (3H, s), 1.53 (9H, s) ppm.

Промежуточное соединение 10В. Метил 4-аминофенилкарбамат.

Удаляли защиту с промежуточного соединения 10А (2.6 г, 9.77 ммоль) с помощью 30% TFA в DCM (40 мл). Через 2 ч реакцию концентрировали и остаток разделяли с помощью EtOAc (75 мл) и насыщенного  $NaHCO_3$  (50 мл). Органический слой промывали соляным раствором (20 мл) и высушивали ( $MgSO_4$ ). Сырое промежуточное соединение 10В переносили на следующую стадию.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  9.86 (1H, s), 7.56 (2H, d,  $J=8.84$  Гц), 7.28 (2H, d,  $J=8.84$  Гц), 6.90 (2H, s), 3.68 (3H, s) ppm.

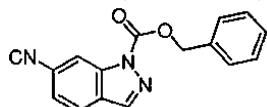
Промежуточное соединение 10С. Метил 4-формаминофенилкарбамат.

Сырое промежуточное соединение 10В нагревали с обратным холодильником в этилформате в течение нескольких дней. Растворитель удаляли и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением 2.9 г промежуточного соединения 10С в виде коричневого масла МС (ИЭР) m/z: 195.0 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 10 получали подобным образом, как промежуточное соединение 6, с получением 0.31 г (17.8%) рыжевато-коричневого твердого вещества.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.45

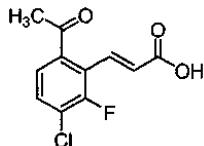
(2H, d,  $J=8.8$  Гц), 7.33 - 7.41 (2H, m), 6.73 (1H, br. s), 3.82 (3H, s) ppm.

Промежуточное соединение 11. Бензил 6-изоциано-1Н-индазол-1-карбоксилат



Промежуточное соединение 11 получали подобным образом, как промежуточное соединение 6 и промежуточное соединение 8, начиная с бензил 6-амино-1Н-индазол-1-карбоксилата. <sup>1</sup>Н ЯМР ( $400$  МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.31 (1H, s), 8.21 (1H, s), 7.76 (1H, d,  $J=8.34$  Гц), 7.54 (2H, d,  $J=6.82$  Гц), 7.30-7.47 (4H, m), 5.56 (2H, s) ppm. МС (ИЭР) m/z: 234 ( $M+\text{H}-\text{CO}_2$ )<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 12. (E)-3-(6-ацетил-3-хлор-2-фторфенил)акриловая кислота



Промежуточное соединение 12A. 2-Бром-4-хлор-3-фторбензойная кислота.

К охлажденному (-78°C) раствору DIEA (4.9 мл, 48 ммоль) в THF добавляли по каплям п-BuLi (132 мл, 2.3 экв., 2.5 М). Смесь перемешивали при -30°C в течение 30 мин. Реакционную смесь снова охлаждали до -78°C и добавляли раствор 4-хлор-3-фторбензойной кислоты (25 г, 143 ммоль) в THF на протяжении 1 ч. Реакцию перемешивали при -78°C в течение ночи. На следующий день добавляли раствор 1,2-дигидро-1,1,2,2-тетрахлорэтана (87 г, 267 ммоль) в THF и реакцию перемешивали при -78°C в течение дополнительных 2 ч и затем при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь быстро охлаждали  $\text{H}_2\text{O}$ , органический слой отделяли и водный слой промывали  $\text{Et}_2\text{O}$ . Водный слой подкисляли 1.5н. HCl и экстрагировали EtOAc (2×200 мл), высушивали над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали с получением промежуточного соединения 12A (30 г, 83.3%). МС (ИЭР) m/z: 252.6 ( $M-\text{H}$ )<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 12B. Диэтил 2-((2-бром-4-хлор-3-фторфенил) (гидрокси)метилен)малонат.

К суспензии промежуточного соединения 12A (14.6 г, 57 ммоль) в DCM (200 мл) добавляли тионилхлорид (6.6 мл, 88 ммоль). Смесь перемешивали с обратным холодильником в течение 3 ч. Растворитель удаляли и остаток высушивали под вакуумом с получением хлорангидрида в виде светло-коричневого твердого вещества. К охлажденной (0°C) суспензии гидрида натрия (3.66 г, 60%), 91.5 ммоль) в THF добавляли раствор диэтилмалоната (0.612 г, 3.82 ммоль) в THF (5 мл). Через 10 мин медленно добавляли раствор хлорангидрида (16.4 г, 60 ммоль) в THF (160 мл). После добавления реакцию нагревали до комнатной температуры. Через 30 мин растворитель удаляли и остаток обрабатывали холодной (0°C) 1.2 М HCl (150 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (3×250 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором, высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали с получением промежуточного соединения 12B (20 г, 87%) в виде твердого вещества МС (ИЭР) m/z: 395 ( $M+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 12C. 1-(2-Бром-4-хлор-3-фторфенил)этанон.

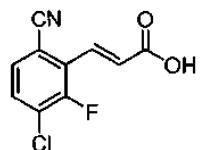
Раствор промежуточного соединения 12B (18.6 г, 47 ммоль) в AcOH (200 мл),  $\text{H}_2\text{O}$  (150 мл) и  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (2.0 мл) перемешивали при 110°C в течение 4 ч. Большую часть растворителя удаляли и остаток разбавляли EtOAc (400 мл), промывали  $\text{H}_2\text{O}$  (5×20 мл), насыщенным  $\text{NaHCO}_3$ , 1н. NaOH и соляным раствором. Растворитель удаляли с получением промежуточного соединения 12C (10 г, выход 84%) в виде низкоплавкого твердого вещества. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  7.42 (q,  $J=6.8, 6.4$  Гц, 1H), 7.24 (q,  $J=6.4, 5.2$  Гц, 1H), 2.5 (s, 3H) ppm.

Промежуточное соединение 12D. (E)-трет-бутил 3-(6-ацетил-3-хлор-2-фторфенил)акрилат.

К смеси промежуточного соединения 12C (50 г, 198 ммоль), трет-бутилакрилата (50.9 г, 397 ммоль) и TEA (55 мл, 397 ммоль) в DMF (500 мл) добавляли Pd(OAc)<sub>2</sub> (8.9 г, 39.7 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при 90°C в течение ночи. Реакцию охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и фильтрат концентрировали. Очисткой с помощью колоночной хроматографии получали промежуточное соединение 12D (30 г, 51%) в виде светло-желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z: 242.7 ( $M+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 12. Раствор промежуточного соединения 12D (25 г, 84 ммоль) в DCM (330 мл) и TFA (330 мл) перемешивали при комнатной температуре. Через 1.5 ч растворитель концентрировали с получением промежуточного соединения 12 (19.5 г, 97%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  12.69 (bs, 1H), 7.80-7.76 (m, 2H), 7.62 (d,  $J=12.1$  Гц, 1H), 6.30 (dd,  $J=2.4, 2.0$  Гц, 1H), 2.6 (s, 3H) ppm. МС (ИЭР) m/z: 241 ( $M-\text{H}$ )<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 13. (E)-3-(3-Хлор-6-циано-2-фторфенил)акриловая кислота



Промежуточное соединение 13. 2-Бром-4-хлор-3-фторбензамид.

К раствору 2-бром-4-хлор-3-фторбензойной кислоты (20 г, 0.078 моль) в DCM (200 мл) добавляли тионилхлорид (14.7 г, 0.125 моль) с последующим добавлением DMF (29.5 г, 0.5 моль) и реакцию нагревали с обратным холодильником в течение 4 ч. Реакцию затем охлаждали до 0°C и барботировали газообразный NH<sub>3</sub> до тех пор, пока pH не стало основным. Через 30 мин реакционную смесь быстро охлаждали H<sub>2</sub>O и экстрагировали DCM. Объединенные органические вещества промывали H<sub>2</sub>O, соляным раствором, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали до выхода сырого продукта. Сырой продукт окончательно суспендировали в петролейном эфире и фильтровали с получением 16.5 г промежуточного соединения 13А. МС (ИЭР) m/z: 250.0 (M+H)<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 13В. 2-Бром-4-хлор-3-фторбензонитрил.

К промежуточному соединению 13А (10 г, 39 ммоль) добавляли POCl<sub>3</sub> (100 мл) и NaOH (5 г, 87 ммоль), и реакцию нагревали до 110°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали и остаток быстро охлаждали ледяной водой. Экстрагировали EtOAc и объединенные органические вещества промывали 10% NaHCO<sub>3</sub>, соляным раствором, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением 8.5 г 13В. МС (ИЭР) m/z: 232.9 (M+H)<sup>+</sup>.

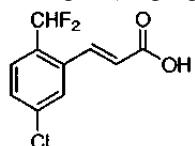
Промежуточное соединение 13С. (E)-Метил 3-(3-хлор-6-циано-2-фторфенил)акрилат.

Соединяли промежуточное соединение 13В (7 г, 29.9 ммоль), тетрабутиламмония бромид (9.6 г, 29.9 ммоль), NaHCO<sub>3</sub> (6.2 г, 74.8 ммоль), метилакрилат (5.2 г, 59.8 ммоль) и Pd(OAc)<sub>2</sub> в DMF (50 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 18 ч реакцию нагревали до 90°C в течение 4 ч. Реакцию затем охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через Celite®. Очисткой с помощью хроматографии с нормальными фазами получали 3.5 г Промежуточного соединения 13С. МС (ИЭР) m/z: 257 (M+H<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 13.

К промежуточному соединению 13С (0.5 г, 2.0 ммоль) в THF (15 мл) и MeOH (5 мл) добавляли 1н. LiOH (5 мл, 5 ммоль). Через 2 ч летучие растворители удаляли и водный слой экстрагировали EtOAc. Водный слой подкисляли и экстрагировали EtOAc и объединенные органические вещества промывали H<sub>2</sub>O, соляным раствором, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением 0.3 г промежуточного соединения 13. МС (ИЭР) m/z: 226.2 (M+2+H)<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 14. (E)-3-(5-Хлор-2-(дифторметил)фенил)акриловая кислота



Промежуточное соединение 14А. 2-Бром-4-хлор-1-(дифторметил)бензол.

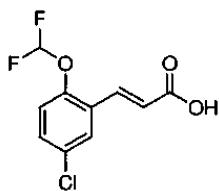
К раствору 2-бром-4-хлорбензальдегида (1 г, 4.56 ммоль) в DCM (15 мл) добавляли DAST (0.903 мл, 6.83 ммоль) при 0°C. Реакцию оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали насыщенным NaHCO<sub>3</sub> и соляным раствором. Органическую фазу высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением промежуточного соединения 14А (0.88 г, 80%) в виде прозрачного масла. МС (ИЭР) m/z: 261.2 (M+Na)<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 14В. (E)-трет-бутил 3-(5-хлор-2-(дифторметил)фенил)акрилат.

К раствору промежуточного соединения 14А (0.88 г, 3.64 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли трет-бутилакрилат (1.401 г, 10.93 ммоль), TEA (1.270 мл, 9.11 ммоль) и Pd(OAc)<sub>2</sub> (0.082 г, 0.364 ммоль). Реакцию нагревали до 90°C. Через 5 ч реакцию охлаждали до комнатной температуры и затем фильтровали для удаления твердого вещества. Фильтрат разбавляли EtOAc, промывали 1 М HCl, насыщенным NaHCO<sub>3</sub> и соляным раствором. Органическую фазу высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Очисткой с помощью хроматографии с нормальными фазами получали промежуточное соединение 14В (232 мг, 22%) в виде рыжевато-коричневого масла. МС (ИЭР) m/z: 233.1(M-tBu)<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 14. К раствору промежуточного соединения 14В (232 мг, 0.804 ммоль) в DCM (2.0 мл) добавляли TFA (2.0 мл, 26.0 ммоль). Реакцию перемешивали в атмосфере аргона при комнатной температуре. Через 1 ч растворитель удаляли и остаток высушивали с получением промежуточного соединения 14 (191 мг, 100%) в виде рыжевато-коричневого твердого вещества <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7.99 (dt, J = 15.8, 1.5 Гц, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.60 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.55-7.48 (m, 1H), 7.01 (t, J=54.6 Гц, 1H), 6.51 (d, J = 15.8 Гц, 1H). <sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, MeOD) δ -111.67 (s, 2F) ppm. МС (ИЭР) m/z: 233.1(M+H)<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 15. (E)-3-(5-Хлор-2-(дифторметокси)фенил)акриловая кислота

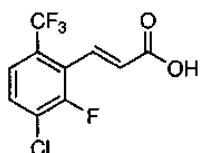


Промежуточное соединение 15А. (E)-трет-бутил 3-(5-хлор-2-(дифторметокси)фенил)акрилат.

К раствору трет-бутоксида калия (0.407 г, 3.63 ммоль) в THF (10 мл) добавляли трет-бутил 2-(диметоксифосфорил)ацетат (0.528 мл, 2.66 ммоль) и 5-хлор-2-(дифторметокси)бензальдегид (0.50 г, 2.420 ммоль) при 0°C. Через 4 ч добавляли раствор NH<sub>4</sub>Cl и реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали насыщенным раствором NH<sub>4</sub>Cl, насыщенным NaHCO<sub>3</sub> и соляным раствором. Органическую фазу высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Сырой продукт очищали с помощью хроматографии с нормальными фазами с выходом промежуточного соединения 15А в виде белого твердого вещества (550 мг, 74%). МС (ИЭР) m/z: 327.0 (M+Na)<sup>+</sup>. <sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ -81.11 (1 F, s) ppm.

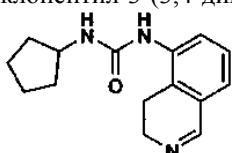
Промежуточное соединение 15. К раствору (E)-трет-бутил 3-(5-хлор-2-(дифторметокси)фенил)акрилата (458 мг, 1.503 ммоль) в DCM (4 мл) добавляли TFA (2.0 мл, 26.0 ммоль). Через 1 ч растворитель удаляли с получением промежуточного соединения 15 в виде белого твердого вещества МС (ИЭР) m/z: 249.0 (M+H)<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 16. (E)-3-(3-хлор-2-фтор-6-(трифторметил)фенил)акриловая кислота



Промежуточное соединение 16 получали подобным образом, как промежуточное соединение 15, заменяя 3-хлор-2-фтор-6-(трифторметил)бензальдегид на 5-хлор-2-(дифторметокси)бензальдегид с последующим снятием TFA защиты. МС (ИЭР) m/z: 292 (M+Na)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.87 (1H, dd, J=16.17, 2.02 Гц), 7.49-7.62 (2H, m), 6.67 (1H, dd, J=16.30, 1.39 Гц) ppm.

Промежуточное соединение 17. 1-Циклопентил-3-(3,4-дигидроизохинолин-5-ил)мочевина



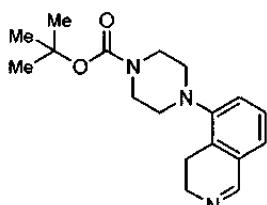
Промежуточное соединение 17А. 1-Циклопентил-3-(изохинолин-5-ил)мочевина.

К изохинолин-5-амину (0.23 г, 1.595 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли DIEA (0.557 мл, 3.19 ммоль) и изоцианатциклопентан (0.180 мл, 1.595 ммоль). Через 24 ч реакцию быстро охлаждали H<sub>2</sub>O (15 мл) и экстрагировали EtOAc (3×30 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (10 мл) и высушивали (MgSO<sub>4</sub>). Неочищенное желтое твердое вещество собирали и переносили на следующую стадию. МС (ИЭР) m/z: 256 (M+H)<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 17В. 1-Циклопентил-3-(1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил)мочевина.

17А гидрировали при 55 psi (фунт на квадратный дюйм) в EtOH (25 мл) в присутствии PtO<sub>2</sub> (30 мг). Через 24 ч реакцию фильтровали через Celite и фильтрат концентрировали с получением 0.389 г промежуточного соединения 17В в виде белого маслянистого твердого вещества МС (ИЭР) m/z: 260.1 (M+H)<sup>+</sup>. Промежуточное соединение 17. Промежуточное соединение 17В окисляли MnO<sub>2</sub> (2.496 г, 28.7 ммоль) в DCM (20 мл). Через 24 ч реакцию фильтровали через Celite и концентрировали до 0.34 г (83%) коричневого твердого вещества МС (ИЭР) m/z: 258.1 (M+H)<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 18. трет-Бутил 4-(3,4-дигидроизохинолин-5-ил)пиперазин-1-карбоксилат



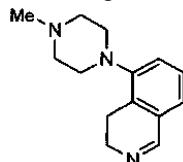
Промежуточное соединение 18А. трет-Бутил 4-(1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

К 5-(пиперазин-1-ил)изохинолину, HCl (0.58 г, 2.322 ммоль) и NaOH (5.11 мл, 5.11 ммоль) в диоксане (6 мл), охлажденному на ледяной бане, добавляли Вос<sub>2</sub>O (0.539 мл, 2.322 ммоль) в диоксане (6 мл).

Органические вещества удаляли и реакцию разделяли между  $\text{H}_2\text{O}$  (30 мл) и  $\text{EtOAc}$  (100 мл). Органический слой промывали соляным раствором (15 мл) и высушивали ( $\text{MgSO}_4$ ). Собирали Вос-защищенное соединение в виде желтого масла (0.86 г), которое затем гидрировали при 55 psi с помощью  $\text{PtO}_2$  в  $\text{EtOH}$ . Сырой продукт затем фильтровали через Celite и собирали 0.73 г (99%) целевого продукта в виде не совсем белого твердого вещества МС (ИЭР) m/z: 318.1 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 18. Промежуточное соединение 18А восстанавливали и затем окисляли подобным образом, как описано для промежуточного соединения 17. МС (ИЭР) m/z: 316.1 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 19. 5-(4-Метилпиперазин-1-ил)-3,4-дигидроизохинолин

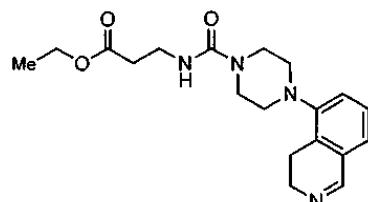


Промежуточное соединение 19А. 5-(4-Метилпиперазин-1-ил)изохинолин.

К 5-(пиперазин-1-ил)изохинолину,  $\text{HCl}$  (0.28 г, 1.121 ммоль) в  $\text{MeOH}$  (10 мл) добавляли метоксид натрия (1.026 мл, 4.48 ммоль) и параформальдегид (0.040 г, 1.332 ммоль). Через 30 мин к вышеуказанной смеси добавляли борогидрид натрия (0.424 г, 11.21 ммоль). Реакцию быстро охлаждали 1н.  $\text{NaOH}$  (15 мл) и экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (3×30 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (15 мл) и высушивали ( $\text{MgSO}_4$ ) с получением 0.267 г промежуточного соединения 19А в виде желтого масла. МС (ИЭР) m/z: 228.1 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 19. Промежуточное соединение 19А восстанавливали и затем окисляли по той же методике, как описано для промежуточного соединения 17. МС (ИЭР) m/z: 230.0 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 20. Этил 3-(4-(3,4-дигидроизохинолин-5-ил)пиперазин-1-карбоксамидо)пропаноат

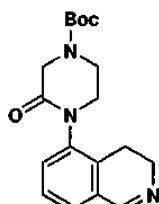


20А. Этил 3-(4-(изохинолин-5-ил)пиперазин-1-карбоксамидо)пропаноат.

К 5-(пиперазин-1-ил)изохинолину,  $\text{HCl}$  (0.216 г, 0.865 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли DIEA (0.302 мл, 1.730 ммоль) и этил 3-изоцианатопропаноат (0.124 г, 0.865 ммоль). Реакцию быстро охлаждали  $\text{H}_2\text{O}$  (10 мл) и экстрагировали DCM (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (10 мл) и высушивали ( $\text{MgSO}_4$ ) с получением промежуточного соединения 20А в виде белого твердого вещества (0.39 г). МС (ИЭР) m/z: 357.0 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 20. Промежуточное соединение 20А восстанавливали и затем окисляли по той же методике, как описано для промежуточного соединения 18. МС (ИЭР) m/z: 359.0 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 21. трет-Бутил 4-(3,4-дигидроизохинолин-5-ил)-3-оксопиперазин-1-карбоксилат



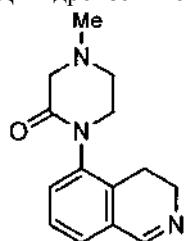
Промежуточное соединение 21А. трет-Бутил 4-(изохинолин-5-ил)-3-оксопиперазин-1-карбоксилат.

К 5-бромизохинолину (0.3 г, 1.442 ммоль) и трет-бутил 3-оксопиперазин-1-карбоксилату (0.289 г, 1.442 ммоль) добавляли DMSO (4 мл), 1,10-фенантролин (0.026 г, 0.144 ммоль) и  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0.498 г, 3.60 ммоль). Смесь дегазировали в течение 10 мин и затем добавляли CuI (0.055 г, 0.288 ммоль). Реакцию нагревали в герметично закрытой пробирке на масляной бане при 130°C. Через 24 ч реакция не завершилась. После охлаждения и дегазации аргоном, добавляли еще CuI и повторяли нагревание. Через 24 ч реакцию быстро охлаждали разбавленным  $\text{NH}_4\text{OH}$  (15 мл) и экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (3×30 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (15 мл) и высушивали ( $\text{MgSO}_4$ ). Сырой продукт очищали с помощью хроматографии с нормальными фазами с последующей ВЭЖХ. После разделения насыщенным  $\text{NaHCO}_3$  (15 мл) и  $\text{EtOAc}$  (50 мл), органический слой промывали соляным раствором и высушивали ( $\text{MgSO}_4$ ) с получением 0.157 г (54%) промежуточного соединения 21А в виде белого твердого вещества МС (ИЭР) m/z: 328 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 21 получали из промежуточного соединения 21А, как описано для

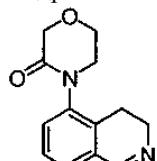
промежуточного соединения 18. МС (ИЭР) m/z: 330.1 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 22. 1-(3,4-Дигидроизохинолин-5-ил)-4-метилпиперазин-2-он



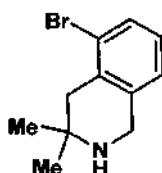
Промежуточное соединение 22 получали таким же образом, как промежуточное соединение 21, заменяя 4-метилпиперазин-2-он на трет-бутил 3-оксопиперазин-1-карбоксилат. МС (ИЭР) m/z: 244.1 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 23. 4-(3,4-Дигидроизохинолин-5-ил)морфолин-3-он



Промежуточное соединение 23 получали по той же методике, как и промежуточное соединение 22, заменяя морфолин-3-он на трет-бутил 3-оксопиперазин-1-карбоксилат. МС (ИЭР) m/z: 231.1 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 24. 5-Бром-3,3-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин



Промежуточное соединение 24A. 3-(2-Бромфенил)-2,2-диметилпропаннитрил.

К раствору изобутиронитрила (3.58 г, 52 ммоль) в сухом THF (30 мл) добавляли LiHMDS (1.0 М в THF) (80 мл, 80 ммоль) при 0°C, перемешивали в течение 20 мин, и к этому раствору добавляли 1-бром-2-(бромметил)бензол (10 г, 40 ммоль) в сухом THF (70 мл). Через 3 ч при комнатной температуре реакционную смесь быстро охлаждали насыщенным раствором NH<sub>4</sub>Cl, экстрагировали EtOAc (2×), объединенные органические вещества промывали H<sub>2</sub>O, соляным раствором, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением 9.5 г (99%) промежуточного соединения 24A в виде винно-красной жидкости. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.57-7.60 (2H, m), 7.30-7.34 (1H, m), 7.12-7.17 (1H, m), 3.08 (2H, s), 1.4 (6H, s) ppm.

Промежуточное соединение 24B. 3-(2-Бромфенил)-2,2-диметилпропановая кислота.

К раствору 24A (19 г, 79.83 ммоль) в этиленгликоле (100 мл) добавляли гранулы гидроксида калия (20 г, 359.24 ммоль), и реакцию нагревали при 150°C в течение 48 ч. Реакционную смесь охлаждали, разбавляли H<sub>2</sub>O и водный слой промывали EtOAc (2×). Водный слой подкисляли 1.5н. HCl, экстрагировали EtOAc (2×) и объединенные органические вещества промывали H<sub>2</sub>O, соляным раствором, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Сырой продукт затем очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением 18.0 г (87.8%) промежуточного соединения 24B в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z: 257 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 24C. 1-Бром-2-(2-изоцианато-2-метилпропил)бензол.

К раствору промежуточного соединения 24B (9.0 г, 35.0 ммоль) в толуоле (80 мл) при 0°C добавляли TEA (4.7 мл, 33.2 ммоль) и, медленно, дифенилfosфорилазид (9.17 г, 33.2 ммоль). Через 45 мин при 0°C реакцию нагревали с обратным холодильником в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, быстро охлаждали H<sub>2</sub>O и экстрагировали EtOAc (2×). Объединенные органические вещества промывали насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>O, соляным раствором, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением 8.0 г промежуточного соединения 24C в виде бесцветной жидкости. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.37-7.59 (2H, m), 7.30 (1H, m), 7.14 (1H, m), 3.03 (2H, s), 1.41 (6H, s) ppm.

Промежуточное соединение 24D. Метил 1-(2-бромфенил)-2-метилпропан-2-илкарбамат.

К перемешанному раствору промежуточного соединения 24C (8.0 г, 31.5 ммоль) в сухом THF (80 мл) при 0°C добавляли MeOH (5.0 мл, 157.5 ммоль) и медленно NaH (60% в масле) (3.8 г, 94.5 ммоль). Через 3 ч при комнатной температуре реакцию быстро охлаждали ледяной водой и дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические вещества промывали H<sub>2</sub>O, соляным раствором, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением промежуточного соединения 24D (8.5 г,

94.5%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z: 286.0 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

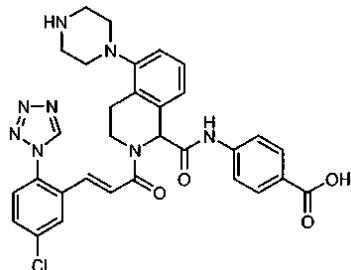
Промежуточное соединение 24E. Метил 5-бром-3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-карбоксилат.

К раствору 24D (5.0 г, 17.5 ммоль) в AcOH/H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (3:1; 15 + 5 мл) при 0°C медленно добавляли параформальдегид (0.524 г, 17.5 ммоль). Через 48 ч при комнатной температуре реакционную смесь быстро охлаждали H<sub>2</sub>O, экстрагировали EtOAc (2×). Объединенные органические вещества промывали насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>O, соляным раствором, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением 4.6 г Промежуточного соединения 24E в виде коричневой жидкости. МС (ИЭР) m/z: 300.0 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 24. 5-Бром-3,3-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин.

К раствору промежуточного соединения 24E (4.6 г) в этиленгликоле (50 мл) добавляли 50% водный раствор KOH (23 мл) и реакцию нагревали при 150°C в течение 3 дней. Реакционную смесь охлаждали, разбавляли H<sub>2</sub>O, дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические вещества экстрагировали 1.5h. раствором HCl, водный слой подщелачивали 10% раствором NaOH, дважды экстрагировали EtOAc и объединенные органические вещества промывали H<sub>2</sub>O, соляным раствором, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением промежуточного соединения 24 (1.5 г, 39.4%) в виде коричневой жидкости. МС (ИЭР) m/z: 242.2 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

Пример 1. (E)-4-(2-(3-(5-хлор-2-(1Н-тетразол-1-ил)фенил)акрилоил)-5-(пиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-карбоксамидо)бензойная кислота, TFA



Смесь промежуточного соединения 18 (0.1 г, 0.317 ммоль), промежуточного соединения 6 (0.064 г, 0.317 ммоль) и промежуточного соединения 2 (0.079 г, 0.317 ммоль) нагревали в EtOH (3 мл) с обратным холодильником в течение 24 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры и концентрировали с последующей обработкой TFA/DCM с получением целевого продукта в виде желтого твердого вещества (0.018 г, 7.5%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.64 (1H, br. s.), 10.68 (1H, s), 9.79 (1H, s), 8.60 (2H, br. s.), 8.32 (1H, d, J = 2.02 Гц), 7.75-7.89 (2H, m), 7.63-7.71 (2H, m), 7.60 (1H, d, J = 8.84 Гц), 7.43 (1H, d, J = 15.41 Гц), 7.32 (1H, d, J = 7.58 Гц), 7.20 (1H, t, J = 7.83 Гц), 6.97 (1H, d, J = 8.08 Гц), 6.91 (1H, d, J = 15.41 Гц), 5.72 (1H, s), 4.23 (1H, d, J = 5.56 Гц), 3.60-3.70 (1H, m), 3.21 (4H, br. s.), 2.85-3.11 (6H, m) ppm. МС (ИЭР) m/z: 613.1 ( $M+H$ )<sup>+</sup> Аналитическая ВЭЖХ: RT = 5.54 мин.

Следующие примеры в табл. 2 получали путем реакции Уги, как описано в примере 1, используя промежуточное соединение 1, промежуточное соединение 2 или промежуточное соединение 3A; соответствующие иминовые промежуточные соединения получали аналогичным образом, как промежуточное соединение 18, из коммерчески доступных пиперазинов и 5-бромизохинолина и подходящих промежуточных соединений изоцианобензоата.

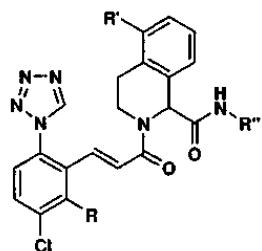


Таблица 2

Пример #	R	R'	R''	M+H	RT
2	H	Пиперазин		587.0	5.54
3	F	Пиперазин		631.0	5.62
4	F	Пиперазин		660.1	5.40
5	F	Пиперазин		605.1	6.06
6	F	Пиперазин		612.1	5.88
7	F	Пиперазин		687.2	7.08
8	F	Пиперазин		587.3	5.93
9	F	Пиперазин	6-индазол-1-CBz	761.2	6.63
10	F	Вос- пиперазин	6-индазол-1-/Вос	827.1	12.14
11	F	Пиперазин	6-индазол	627.2	5.51

Следующие примеры в табл. 3 получали с помощью разделения путем хиральной ВЭЖХ соответствующих примеров или их промежуточных соединений с последующим снятием защиты в табл. 2.

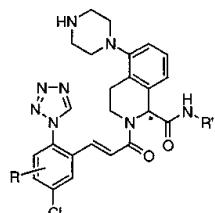


Таблица 3

Пример #	Стереохимия	R	R'	M+H	RT
12	R энантиомер <sup>a</sup>	2-F		631.1	5.16
13	S энантиомер <sup>a</sup>	2-F		631.1	5.16
14	S энантиомер <sup>b</sup>	4-F	6-индазол	627.1	5.75
15	R энантиомер <sup>b</sup>	4-F	6-индазол	627.1	5.70
16	R энантиомер <sup>c</sup>	4-F		631.0	5.30
17	S энантиомер <sup>c</sup>	4-F		630.9	5.27

а. Методы хиральной ВЭЖХ. а: Chiralcel OJ-H, 250×21 мм ID, 5 мкм с использованием 25/25/50 MeOH-IPA-Гептан-0.1% DEA, затем 50/50 EtOH-IPA-0.1% DEA при 18 мл/мин.

б: колонка Chiracel OD 5 см×50 см и 20% Гептан/ 80% (1:1 EtOH/MeOH) при 50 мл/мин, в: Chiraldex AS-H, 2×15 см с использованием 30% IPA-0.1% DEA/CO<sub>2</sub> (100 бар) при 60 мл/мин.

Следующие примеры в табл. 4 получали путем реакции Уги, как показано в примере 1, используя соответствующее иминовое промежуточное соединение такое, как промежуточные соединения 18, 19 или 20, или имин, полученный таким же способом, как и промежуточное соединение 20 с помощью подходящего метилхлороформата с этил 3-изоцианатопропаноатом. Кислоты, промежуточные соединения 1, 2 или 3А и изонитрилы, промежуточные соединения 6, 7, 8, 9, 10, 11 или коммерчески доступный 1-фтор-4-изоцианобензол были использованы при необходимости. Путем окончательного снятия защиты трет-бутиловых сложных эфиров или карбаматов с помощью TFA/DCM получали конечные целевые продукты как описано ранее.

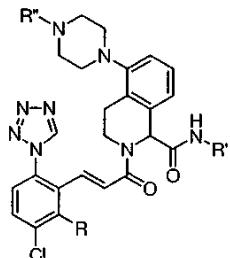


Таблица 4

Пример #	R	R'	R''	M+H	RT
18	F	-4-PhCOOH	CH <sub>3</sub>	645.1	5.24
19	H	-4-PhNHCOO CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	656.1	5.8
20	F	-4-PhCN	CH <sub>3</sub>	626.2	5.10*
21	H	-4-PhCOOH		756.1	7.87
22	H	-4-PhCOOH	CH <sub>3</sub> OOC-	671.1	8.49
23	H	-4-PhNHCOO CH <sub>3</sub>		785.1	8.20
24	F	-4-PhNHCOO CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> OOC-	660.1	5.43
25	F	-4-PhF	CH <sub>3</sub> OOC-	663.4	9.50
26	F	-4-PhCN	CH <sub>3</sub> OOC-	670.1	9.93
27	F	6-индазол	CH <sub>3</sub>	641.2	6.21

\*метод В

Примеры в табл. 5 получали аналогичным способом, как пример 18 (табл. 4), и разделяли с помощью хиральной ВЭЖХ.

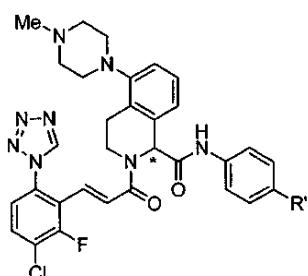


Таблица 5

Пример #	R'	Стереохимия	M+H	RT
28	COOEt	R-энантиомер <sup>a</sup>	673.3	6.47
29	COOEt	S-энантиомер <sup>a</sup>	673.3	6.46
30	COOH	R-энантиомер <sup>a</sup>	645.3	5.20
31	COOH	S-энантиомер <sup>a</sup>	645.3	5.20

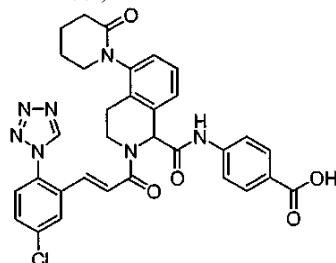
a: Chiralpak IA SFC (250×21 мм) с использованием 40% EtOH-0.1% DEA/60% CO<sub>2</sub> при 60 мл/мин, 150 бар, 35°C.

Пример 32. (E)-4-(2-(3-(2-(Аминометил)-5-хлорфенил)акрилоил)-5-(пиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетра-гидроизохинолин-1-карбоксамидо)бензойная кислота, три TFA соль



Пример 32 получали аналогичным способом, как пример 1, используя промежуточное соединение (E)-3-((трет-бутилсикарбониламино)метил)-5-хлорфенилакриловую кислоту в реакции Уги.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, MeOD)  $\delta$  7.98 (3H, d,  $J=8.84$  Гц), 7.87 (1H, d,  $J=15.41$  Гц), 7.69 (2H, d,  $J=8.84$  Гц), 7.48-7.58 (2H, m), 7.29-7.45 (3H, m), 7.16 (1H, d,  $J=7.83$  Гц), 5.86 (1H, s), 4.38-4.47 (1H, m), 4.30 (2H, s), 3.66-3.77 (1H, m), 3.38-3.52 (4H, m), 3.23-3.29 (4H, m), 3.15 (2H, d,  $J = 177$  Гц) ppm. МС (ИЭР) m/z: 574.1 ( $M+\text{H}^+$ ). Аналитическая ВЭЖХ: RT = 3.55 мин.

Пример 33. (E)-4-(2-(3-(5-Хлор-2-(1Н-тетразол-1-ил)фенил)акрилоил)-5-(2-оксопиперидин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-карбоксамидо)бензойная кислота



### 33A. 1-(Изохинолин-5-ил)пиперидин-2-он.

К изохинолин-5-амину (0.24 г, 1.665 ммоль) в THF (5 мл) добавляли 5-бромпентаноил хлорид (0.223 мл, 1.665 ммоль) с последующим добавлением THF (3 мл). Реакцию охлаждали на ледяной бане и к полученному выше раствору добавляли 1 M KOtBu в THF (3.66 мл, 3.66 ммоль). Через 24 ч реакцию быстро охлаждали  $H_2O$  (10 мл) и экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (10 мл) и высушивали ( $MgSO_4$ ) с получением 0.4 г 33A в виде темного твердого вещества. МС (ИЭР) m/z: 227 ( $M+\text{H}^+$ ).

### 33B. 1-(1,2,3,4-Тетрагидроизохинолин-5-ил)пиперидин-2-он.

33A гидрировали при 55 psi в EtOH (20 мл) в присутствии  $PtO_2$  (30 мг). Через 24 ч реакцию фильтровали через C elite и концентрировали с получением 0.4 г целевого продукта в виде темного масла МС (ИЭР) m/z: 231.3 ( $M+\text{H}^+$ ).

### 33C. 1-(3,4-Дигидроизохинолин-5-ил)пиперидин-2-он.

33B (0.38 г, 1.650 ммоль) окисляли  $MnO_2$  с получением 0.36 г 33C в виде темного масла. МС (ИЭР) m/z: 229.0 ( $M+\text{H}^+$ ).

Пример 33 получали путем реакции Уги, соединяя 33C и промежуточные соединения 2 и 6, как описано ранее для примера 1 с последующим снятием TFA защиты.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, MeOD)  $\delta$  9.54 (1H, s), 8.17 (1H, t,  $J = 2.78$  Гц), 7.90-8.03 (2H, m), 7.61-7.73 (3H, m), 7.56-7.60 (1H, m), 7.52 (1H, d,  $J = 7.83$  Гц), 7.29-7.44 (2H, m), 7.14-7.27 (2H, m), 5.87-5.94 (1H, m), 4.19-4.32 (1H, m), 3.82 - 3.98 (1H, m), 3.63-3.73 (1H, m), 3.45-3.54 (1H, m), 2.98-3.11 (1H, m), 2.76-2.89 (1H, m), 2.50-2.62 (2H, m), 2.02 (4H, br. s) ppm. МС (ИЭР) m/z: 626.0 ( $M+\text{H}^+$ ). Аналитическая ВЭЖХ: RT = 7.46 мин.

Следующие примеры в табл. 6 получали путем реакции Уги, как описано в примере 1, используя промежуточное соединение 33C и промежуточные соединения 1, 2, 3, 5 и 12 в соответствующих случаях. Снятие защиты с помощью TFA/DCM проводили в случае необходимости. Отдельные энантиомеры разделяли с помощью хиральной ВЭЖХ.

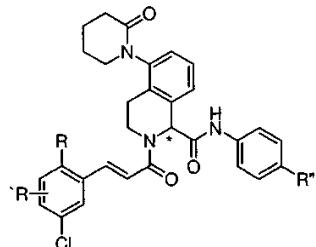


Таблица 6

Пример #	Стереохимия	R	R'	R''	M+H	RT
34	Рацемический	тетразол	2-F	COOH	644.1	7.50
35	S-энантиомер <sup>a</sup>	тетразол	2-F	COOH	644.1	7.62
36	R-энантиомер <sup>a</sup>	тетразол	2-F	COOH	644.1	7.69
37	S-энантиомер <sup>a</sup>	тетразол	2-F	COO/Bu	700.1	10.65
38	Рацемический	-COMe	2-F	COOH	618.0	8.10
39	R-энантиомер <sup>a</sup>	-COMe	2-F	COOH	618.0	5.68
40	S-энантиомер <sup>a</sup>	-COMe	2-F	COOH	618.0	5.68
41	R-энантиомер <sup>b</sup>	тетразол	4-F	COOH	643.9	7.75
42	S-энантиомер <sup>b</sup>	тетразол	4-F	COOH	643.9	7.76
43	Рацемический	тетразол	2-F	COOEt	672.3	9.35
44	R-энантиомер <sup>c</sup>	тетразол	2-F	COOEt	672.3	9.02
45	S-энантиомер <sup>c</sup>	тетразол	2-F	COOEt	672.3	9.06

a: Хиральная ВЭЖХ с использованием Chiralcel OD 5×50 см, применяя 20% гептан и 80% (1:1 MeOH/EtOH) при 50 мл/мин.

b: Chiralpak IA SFC, 150×30 мм, применяя 55% EtOH-0.1% DEA/45% CO<sub>2</sub> при 70 мл/мин, 100 бар, 35°C.

c: Chiralpak AD-H, 250×21 мм 30 мм, применяя 45% (4:1 IPA-EtOH-0.1%DEA+3% H<sub>2</sub>O)/55% CO<sub>2</sub> при 60 мл/мин, 100 бар, 35°C.

Следующие примеры в табл. 7 получали путем реакции Уги, как описано в примере 1, используя иминовые промежуточные соединения 19, 21, 22 или 23 и промежуточные соединения 6, 7, 8, 9, 10 или 11 при необходимости. Снятие защиты с помощью TFA/DCM проводили в случае необходимости. Отдельные энантиомеры разделяли с помощью хиральной ВЭЖХ при защищенным на поздней стадии промежуточном соединении и затем снимали защиту, где указано.

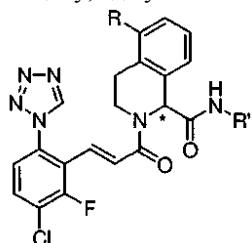


Таблица 7

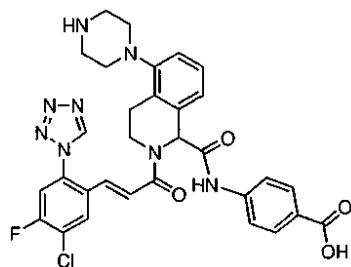
Пример #	Стереохимия	R	R'	M+H	RT
46	Рацемический		-4-PhCOOH	646.0	7.04
47	Рацемический			642.6	7.15
48	R-энантиомер <sup>a</sup>		-4-PhCOOH	646.0	7.15
49	S-энантиомер <sup>a</sup>		-4-PhCOOH	646.0	7.15
50	S-энантиомер <sup>a</sup>		-4-PhCOOtBu	701.9	9.90

51	Рацемический		-4-PhCOOEt	674.0	8.61
52	Рацемический		-4-PhCOOH	779.1	8.76
53	Рацемический			655.2	5.28
54	Рацемический		-4-PhCOOH	645.0	5.20
55	Рацемический		-4-PhCOOtBu	801.5	11.25
56	Рацемический		-4-PhCOOEt	773.5	10.3
57	Рацемический		-4-PhCOOtBu	715.3	6.82
58	Рацемический		-4-PhNHCOOCH <sub>3</sub>	661.0	9.33
59	Рацемический		-4-PhCOOtBu	688.3	10.8
60	Рацемический		4-PhCOOH	632.2	8.40
61	R-энантиомер <sup>b</sup>		4-PhCOOH	632.3	8.44
62	S-энантиомер <sup>b</sup>		4-PhCOOH	632.3	8.44
63	Рацемический		-4-PhCOOEt	660.3	10.6
64	Диастереомер		4-PhCOOH	643.2	5.49

a: Chiracel OD 5×50 см, применяя 20% гептан/80% 1:1 EtOH/MeOH при 50 мл/мин.

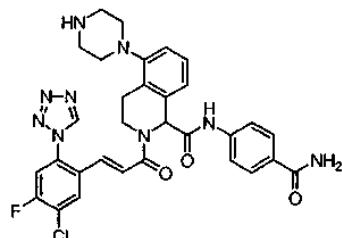
b: Chiralpak 250×21 мм, с использованием AD-H, применяя 45% (1:1 EtOH-IPA-0.1% DEA)/55% CO<sub>2</sub> при 60 мл/мин, 100 бар, 35°C.

Пример 65. (E)-4-(2-(3-(5-хлор-4-фтор-2-(1Н-тетразол-1-ил)фенил)акрилоил)-5-(пиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-карбоксамидо)бензойная кислота, бис-TFA соль



Пример 65 получали аналогичным способом, как пример 1, заменяя промежуточное соединение 5 на промежуточное соединение 2.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, MeOD)  $\delta$  10.22-10.48 (1H, m), 9.37-9.51 (1H, m), 8.11-8.28 (1H, m), 7.75-7.96 (2H, m), 7.45-7.66 (2H, m), 7.15-7.34 (2H, m), 6.97-7.18 (3H, m), 5.63-5.75 (1H, m), 4.09-4.32 (2H, m), 3.48-3.61 (2H, m), 3.24-3.43 (4H, m), 2.97-3.19 (4H, m) ppm. МС (ИЭР) m/z: 631 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ . Аналитическая ВЭЖХ: RT = 5.55 мин.

Пример 66. (E)-N-(4-карбамоилфенил)-2-(3-(5-хлор-4-фтор-2-(1Н-тетразол-1-ил)фенил)акрилоил)-5-(пиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-карбоксамид, бис-TFA соль



66A. (E)-трет-бутил 4-(1-(4-карбамоилфенилкарбамоил)-2-(3-(5-хлор-4-фтор-2-(1Н-тетразол-1-ил)фенил)акрилоил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

К Вос-зацищенному соединению 65 (пиперазин в качестве Вос-зацищенного) (0.2 г, 0.274 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли хлорид аммония (0.022 г, 0.410 ммоль), PyBOP (0.142 г, 0.274 ммоль) и DIEA (0.072 мл, 0.410 ммоль). Через 24 ч реакцию разделяли  $\text{H}_2\text{O}$  (15 мл) и EtOAc (40 мл). Органический слой промывали  $\text{H}_2\text{O}$  ( $2\times 10$  мл), 10% LiCl (10 мл), соляным раствором (10 мл) и высушивали ( $\text{MgSO}_4$ ). МС (ИЭР) m/z: 730.0 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

Пример 66. С 66А снимали защиту с помощью 30% TFA/DCM (10 мл). Через 2 ч реакцию концентрировали и очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ и высушивали сублимацией с получением 4.6 мг (1.8%) примера 66 в виде рыжевато-коричневого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, MeOD)  $\delta$  9.46 (1H, s), 8.14-8.26 (1H, m), 7.72 (2H, d,  $J=8.84$  Гц), 7.49-7.63 (4H, m), 7.17-7.30 (2H, m), 7.00-7.14 (2H, m), 5.69 (1H, s), 4.14-4.28 (1H, m), 3.50-3.67 (1H, m), 3.27-3.42 (4H, m), 2.99-3.17 (6 H, m) ppm. МС (ИЭР) m/z: 630.0 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ . Аналитическая ВЭЖХ. RT = 5.26 мин.

Примеры в табл. 8 получали таким же способом, как пример 66, применяя подходящие амины вместо хлорида аммония.

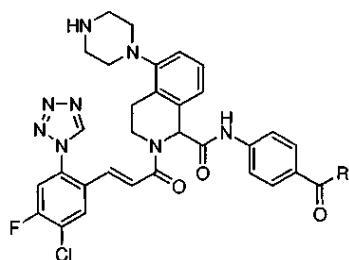


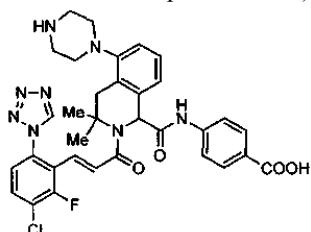
Таблица 8

Пример #	R	M+H	RT
67	Циклопропанамин	670.07	1.87*
68	2-(1Н-имидазол-4-ил)этанамин	724.13	1.66*
69	Анилин	706.11	2.25*
70	N-(4-аминофенил)ацетамид	763.26	1.88*
71	Этил	658.11	1.85*
72	N-(2-аминоэтил)ацетамид	715.23	1.67*
73	3-аминопропанамид	701.14	1.64*
74	метил 2-аминоацетат	702.12	1.83*
75	3-мегоксианилин	736.20	2.30*
76	Диметиламин	658.1	5.52
77	Метиламин	643.9	5.38

\* Используемая колонка: Supelco Ascentis Express 4.6×50 мм 2.7 μM C18.

Подвижная фаза: A = 595 ацетонитрил H<sub>2</sub>O; B = 95:5 ацетонитрил:H<sub>2</sub>O; модификатор = 0.05% TFA. Длина волны: 220 нм. Для остальных образцов использовали метод А.

Пример 78. (E)-4-(2-(3-хлор-2-фтор-6-(1Н-тетразол-1-ил)фенил)акрилоил)-3,3-диметил-5-(пiperазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-карбоксамидо)бензойная кислота, бис-TFA соль



78A. Бензил 5-бром-3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-карбоксилат.

К промежуточному соединению 24 (900 мг, 3.75 ммоль) в сухом THF (9 мл) при 0°C добавляли 10% водный NaOH (5.4 мл) с последующим добавлением по каплям бензил хлороформата (0.6 мл, 4.12 ммоль). Через 48 ч реакцию быстро охлаждали ледяной H<sub>2</sub>O, экстрагировали EtOAc (2×), объединенные органические вещества промывали H<sub>2</sub>O, соляным раствором, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Очисткой с помощью колоночной хроматографии на силикагеле получали 78A (0.6 г, 42.8%) в виде белой жидкости. МС (ИЭР) m/z: 347.0 (M+H)<sup>+</sup>.

78B. Бензил 5-(4-(трет-бутилкарбонил)пiperазин-1-ил)-3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-карбоксилат.

К 78A (600 мг, 1.60 ммоль) в толуоле (5 мл) добавляли NaOtBu (215 мг, 2.24 ммоль), трет-бутил пiperазин-1-карбоксилат (358 мг, 1.92 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (3.6 мг, 0.004 ммоль) и BINAP (7.4 мг, 0.012 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 100°C в герметично закрытой пробирке. Через 18 ч реакцию охлаждали до комнатной температуры, быстро охлаждали H<sub>2</sub>O, дважды экстрагировали EtOAc, объединенные органические вещества промывали H<sub>2</sub>O, соляным раствором, высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Очисткой с помощью колоночной хроматографии на силикагеле получали 78B (500 мг, 67%) в виде зеленой жидкости. МС (ИЭР) m/z: 480.4 (M+H)<sup>+</sup>.

78C. трет-Бутил-4-(3,3-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил)пiperазин-1-карбоксилат.

К 78B (340 мг) в EtOH (4 мл) добавляли 10% Pd/C (68 мг, 20 об.), и реакцию гидрировали под давлением H<sub>2</sub> 14 psi. Через 3 ч реакцию фильтровали через Celite и дважды промывали MeOH. Объединенные органические вещества выпаривали с получением 78C (170 мг, 69.6%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z: 346.2 (M+H)<sup>+</sup>.

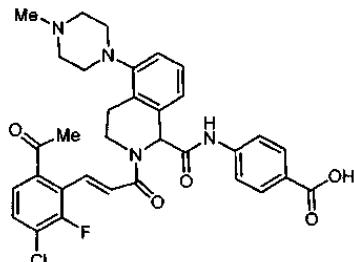
78D. трет-Бутил-4-(3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолин-5-ил)пiperазин-1-карбоксилат.

К раствору 78C (170 мг, 0.49 ммоль) в EtOH (2 мл) добавляли иод (281 мг, 2.21 ммоль) и NaOAc (60 мг, 0.73 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 80°C. Через 3 ч растворитель выпаривали, остаток быстро охлаждали 10% раствором тиосульфата натрия и дважды экстрагировали EtOAc, объединенные органические вещества промывали H<sub>2</sub>O. Органический слой экстрагировали 2 мл 0.5н. раствора HCl и объединенные водные слои подщелачивали раствором амиака и дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические вещества промывали H<sub>2</sub>O, соляным раствором и высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением 78D (90 мг, 53.2%). МС (ИЭР) m/z: 344.2 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 78 получали путем реакции Уги таким же способом, как и пример 1, с использованием 78D, промежуточного соединения 3 и промежуточного соединения 6 с последующим снятием TFA защиты и

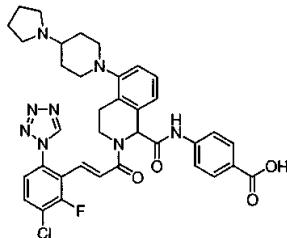
очисткой с помощью ВЭЖХ.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  12.77 (1H, s), 10.48 (1H, s), 9.86 (1H, s), 8.63 (2H, bs), 7.88-7.97 (3H, m), 7.66 (3H, d,  $J$ =8.8 Гц), 7.53 (1H, d,  $J$ =7.6 Гц), 7.29 (1H, t,  $J$ =8.0 Гц), 7.07-7.11 (3.0 H, m), 5.74 (1H, bs), 3.20-3.23 (2H, m), 3.06-3.10 (2H, m), 2.94 (3H, bs), 1.81 (3H, s), 1.11 (3H, s) ppm. ЖХ/МС m/z: 659.4 (M+H)<sup>+</sup>. Аналитическая ВЭЖХ: RT = 7.62 мин.

Пример 79. (E)-4-(2-(3-(6-ацетил-3-хлор-2-фторфенил)акрилоил)-5-(4-метилпиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-карбоксамидо)бензойная кислота, бис-TFA соль



Пример 79 получали аналогичным способом, как пример 1, используя промежуточное соединение 19, промежуточное соединение 6 и промежуточное соединение 12 с последующим снятием TFA защиты.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  10.83 (1H, s), 9.51-9.65 (1H, m), 7.88 (2H, d,  $J$ =8.80 Гц), 7.73-7.79 (1H, m), 7.70 (2H, d,  $J$ =8.80 Гц), 7.56 (1H, d,  $J$ =15.68 Гц), 7.44 (1H, d,  $J$ =7.70 Гц), 7.28 (1H, t,  $J$ =7.84 Гц), 7.03-7.12 (2H, m), 5.85 (1H, s), 4.21 (1H, ddd,  $J$ =12.04, 5.16, 4.81 Гц), 3.59-3.67 (1H, m), 3.47-3.56 (2H, m), 3.18-3.31 (5H, m), 3.09-3.17 (1H, m), 2.99-3.05 (2H, m), 2.85-2.93 (4H, m), 2.59 (3H, s) ppm. МС (ИЭР) m/z: 619 (M+H)<sup>+</sup>. Аналитическая ВЭЖХ: RT = 5.0 мин.

Пример 80. (E)-4-(2-(3-(3-Хлор-2-фтор-6-(1Н-тетразол-1-ил)фенил)акрилоил)-5-(пирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)бензойная кислота, бис-TFA соль



#### 80A. 5-(4-(Пирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)изохинолин.

К 5-бромизохинолину (1 г, 4.81 ммоль), 4-(пирролидин-1-ил)пиперидину (1.112 г, 7.21 ммоль) и трет-бутиксиду натрия (0.647 г, 6.73 ммоль) добавляли толуол (10 мл) и смесь дегазировали аргоном. Добавляли BINAP (0.090 г, 0.144 ммоль) и Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.044 г, 0.048 ммоль) и реакцию нагревали до 130°C в микроволнах в течение 20 мин. Очисткой с помощью хроматографии с нормальными фазами получали 0.84 г (62.7%) 80A в виде рыжевато-коричневого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z: 282.1 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 80B. 5-(4-(Пирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-3,4-дигидроизохинолин.

80A гидрировали в присутствии PtO<sub>2</sub> и затем окисляли MnO<sub>2</sub> с получением 0.85 г (62.8%) 80B в виде желтого масла. МС (ИЭР) m/z: 284.2 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 80 получали путем реакции Уги, как в примере 1, применяя 80B и промежуточные соединения 3А и 6 с последующим снятием TFA защиты.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, MeOD)  $\delta$  9.56 (1H, s), 7.95 (2H, d,  $J$ =8.59 Гц), 7.72-7.85 (1H, m), 7.64 (2H, dd,  $J$ =8.72, 1.39 Гц), 7.49 (1H, dd,  $J$ =8.72, 1.39 Гц), 7.23-7.42 (2H, m), 7.14-7.23 (1H, m), 7.07 (1H, d,  $J$ =7.58 Гц), 6.91 - 7.05 (1H, m), 5.76 (1H, s), 4.12 (1H, ddd,  $J$ =11.75, 4.67, 4.55 Гц), 3.72 (2H, br. s), 3.41 - 3.57 (1H, m), 3.07 - 3.32 (7 H, m), 2.90 (1H, t,  $J$ =11.24 Гц), 2.57 - 2.71 (1H, m), 2.14 - 2.38 (4H, m), 1.83 - 2.11 (4H, m) ppm. МС (ИЭР) m/z: 699.4 (M+H)<sup>+</sup>. Аналитическая ВЭЖХ: RT = 5.51 мин.

Следующие примеры в табл. 9 получали аналогичным способом, как в примере 80, начиная с соответствующего замещенного пиперидина и изонитрилов (промежуточные соединения 6, 7, 8, 9, 10 или 11 или коммерчески доступные). Хиральное разделение проводили с помощью хиральной ВЭЖХ при защищенных на поздней стадии промежуточных соединениях с последующим снятием защиты и очисткой, где требуется.

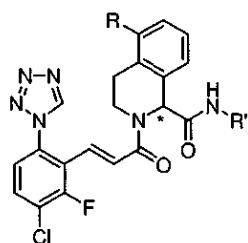
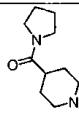
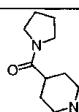
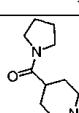
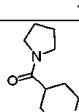
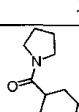
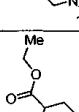
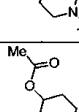
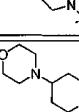
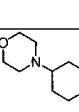
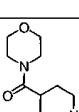
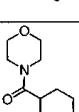
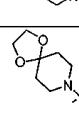
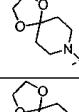
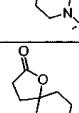
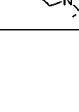


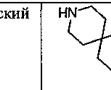
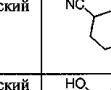
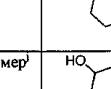
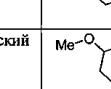
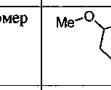
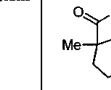
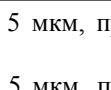
Таблица 9

Пример #	Стереохимия	R	R'	M+H	RT
81	Рацемический		-4-PhCOOH	630.3	7.46
82	Рацемический		-4-Ph-F	673.4	6.83
83	Рацемический		-4-PhCOOEt	727.4	6.70
84	Рацемический		-4-PhCOOtBu	755.4	8.73
85	Рацемический		4-PhCN	680.4	6.47
86	S-энантиомер <sup>a</sup>		-4-Ph-F	673.5	6.69
87	S-энантиомер <sup>a</sup>		-4-PhCOOH	699.4	5.90
88	R-энантиомер <sup>a</sup>		-4-PhCOOH	699.4	5.91
89	Рацемический		-4-PhNHCOOCH <sub>3</sub>	728.5	6.10
90	R-энантиомер <sup>a</sup>		-4-Ph-F	673.5	6.85
91	Рацемический		-4-PhCOOtBu	729.5	7.28
92	Рацемический		-4-PhCOOH	673.5	5.65
93	R-энантиомер <sup>b</sup>		-4-Ph-COOEt	727.6	6.88
94	S-энантиомер <sup>b</sup>		-4-Ph-COOEt	727.6	6.85
95	Рацемический		-4-PhCOOH	706.3	9.61
96	Рацемический		-4-PhCOOH	713.3	7.45
97	Рацемический		-4-PhCOOH	645.4	5.19

98	R-энантиомер <sup>c</sup>		-4-PhNHCOOCH <sub>3</sub>	728.6	5.84
99	S-энантиомер <sup>c</sup>		-4-PhNHCOOCH <sub>3</sub>	728.6	5.89
100	Рацемический		-4-PhCOOH	701.2	7.20
101	S-энантиомер <sup>b</sup>		-4-PhCOOH	701.2	7.26
102	R-энантиомер <sup>a</sup>		-4-PhCOOH	673.5	5.39
103	S-энантиомер <sup>a</sup>		-4-PhCOOH	673.5	5.37
104	Рацемический		-4-Ph-Cl	689.5	6.94
105	Рацемический		-4-PhCOOnBu	755.6	7.65
106	Рацемический		-4-PhCOOH	713.5	7.02
107	R-энантиомер <sup>a</sup>		-4-PhCOOH	713.5	6.98
108	S-энантиомер <sup>a</sup>		-4-PhCOOH	713.5	6.97
109	Рацемический		-4-PhCOOEt	741.6	8.45
110	S-энантиомер		-4-PhCOOEt	741.3	9.20
111	R-энантиомер <sup>a</sup>		-4-Ph-Cl	689.5	7.36
112	S-энантиомер <sup>a</sup>		-4-Ph-Cl	689.5	6.95
113	R-энантиомер <sup>a</sup>		-4-PhCOOnBu	755.6	8.03
114	S-энантиомер <sup>a</sup>		-4-PhCOOnBu	755.7	8.05

115	Рацемический		-4-PhCOOH	713.5	6.70
116	Рацемический		-4-PhCOOH	672.5	9.62
117	Рацемический		-4-PhCOOH	658.5	9.21
118	R-энантиомер <sup>c</sup>		-4-PhCOOH	713.5	7.27
119	S-энантиомер <sup>c</sup>		-4-PhCOOH	713.5	7.82
120	Рацемический			709.3	5.76
121	Рацемический		-4-PhCOOH	789.6	8.55
122	Рацемический		-4-PhCOO <i>i</i> Pr	741.6	7.26
123	Рацемический		-4-PhCOO <i>i</i> Bu	755.6	7.69
124	Рацемический			767.6	7.61
125	R-энантиомер <sup>d</sup>		-4-Ph-COOEt	741.5	9.13
126	S-энантиомер <sup>d</sup>		-4-Ph-COOEt	741.5	9.09
127	Рацемический			709.6	7.01
128	R-энантиомер <sup>c</sup>		-4-PhCOOEt	701.5	7.45
129	S-энантиомер <sup>c</sup>		-4-PhCOOEt	701.5	7.45
130	Рацемический		-4-PhCOOH	727.5	8.86

131	Рацемический		-4-PhCOOH	727.5	8.37
132	R-энантиомер <sup>j</sup>		-4-PhCOOH	727.6	7.08
133	S-энантиомер <sup>j</sup>		-4-PhCOOH	727.6	10.69 ?
134	Рацемический		-4-PhCOOEt	755.5	8.56
135	S-энантиомер <sup>j</sup>		-4-PhCOOEt	755.3	9.3
136	Рацемический		-4-PhCOOH	702.0	13.02
137	Рацемический		-4-PhCOOH	688.3	10.47
138	Рацемический		-4-PhCOOH	715.3	6.19
139	S-энантиомер <sup>k</sup>		-4-PhCOOH	715.4	6.20
140	Рацемический		-4-PhCOOH	743.3	6.75
141	S-энантиомер <sup>j</sup>		-4-PhCOOH	743.3	7.24
142	Рацемический		-4-PhCOOH	688.4	10.36
143	S-энантиомер <sup>g</sup>		-4-PhCOOH	688.2	9.33
144	S-энантиомер <sup>g</sup>		-4-PhCOOMe	702.3	2.18* *
145	Рацемический		-4-PhCOOH	700.2	8.75

146	Рацемический		-4-PhCOOH	699.4	5.61
147	Рацемический		-4-PhCOOH	655.3	9.54
148	Рацемический		-4-PhCOOH	646.3	6.94
149	S-энантиомер <sup>j</sup>		-4-PhCOOH	646.2	7.38
150	Рацемический		-4-PhCOOH	660.3	9.37
151	S-энантиомер		-4-PhCOOH	660.3	8.45
152	Рацемический		-4-PhCOOH	741.4	7.89

a: Chiralpak AD-H, 250×21 мм ID, 5 мкм, применяя 55/45 CO<sub>2</sub>(1:1) EtOH-IPA-0.1% DEA при 60 мл/мин, 150 бар BP, 40°C.

b: Chiralpak AD-H, 250×21 мм ID, 5 мкм, применяя 50/50 CO<sub>2</sub>(1:1) EtOH-IPA-0.1% DEA при 90 мл/мин, 150 бар BP, 40°C.

c: Chiralpak AD-H, 250×21 мм ID, 5 мкм, применяя 40/60 CO<sub>2</sub>(1:1) EtOH-IPA-0.1% DEA при 60 мл/мин, 125 бар BP, 40°C.

d: Chiralpak AD-H, 150×20 мм ID, 5 мкм, применяя 50/50 CO<sub>2</sub>/IPA-0.1% DEA при 55 мл/мин, 150 бар BP, 35°C.

e: Chiralpak AS-H, 150×20 мм ID, 5 мкм, применяя 60/40 CO<sub>2</sub>/MeOH-0.1% DEA при 60 мл/мин, 100 бар BP, 35°C.

f: Chiralpak AD-H, 250×30 мм ID, 5 мкм, применяя 50/50 CO<sub>2</sub>(1:1) EtOH-0.1% DEA при 100 мл/мин, 150 бар BP, 40°C.

g: Chiralpak AD-H, 150×21 мм ID, 5 мкм, применяя 55/45 CO<sub>2</sub>(1:1) EtOH-IPA-0.1% DEA при 45 мл/мин, 150 бар BP, 40°C.

h: Chiralpak AD-H, 150×21 мм ID, 5 мкм, применяя 50/50 CO<sub>2</sub>(1:1) EtOH-IPA-0.1% DEA при 50 мл/мин, 150 бар BP, 50°C.

i: Chiralpak OD-H, 250×30 см ID, 5 мкм, применяя 65/35 CO<sub>2</sub>/EtOH-0.1%DIPA при 90 мл/мин, 150 бар BP, 45°C.

j: Chiralpak AD-H, 25×2 см ID, 5 мкм, применяя 60/40 CO<sub>2</sub>ЯРА-20 мм NH<sub>4</sub>OH при 50 мл/мин, 100 бар BP.

k: Chiralcel OJ-H, 25×2 см ID, 5 мкм, применяя 70/30 CO<sub>2</sub>ЛРА-0.1% DEA при 70 мл/мин, 100 бар BP.  
\*\* ЖХ/МС время удерживания.

Следующие примеры в табл. 10 получали аналогичным способом как в примере 80, заменяя промежуточное соединение 3А на подходящую упомянутую карбоновую кислоту, и разделяли промежуточные соединения с помощью хиальной ВЭЖХ на поздней стадии с последующим снятием защиты и очисткой где указано.

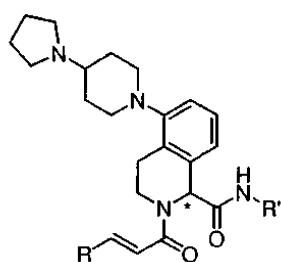
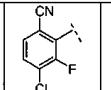
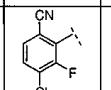
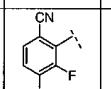
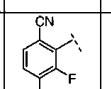
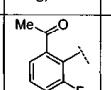
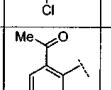
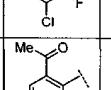
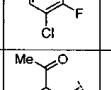
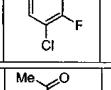
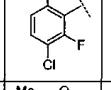
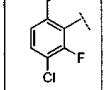
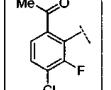
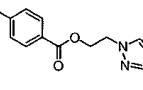
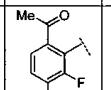
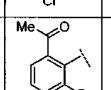
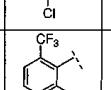
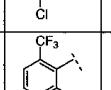


Таблица 10

Пример	Стереохимия	R	R'	M+H	RT
153	Рацемический		-4-PhCOOtBu	729.4	7.76
154	Рацемический		-4-PhCOOH	673.5	6.07
155	Рацемический		-4-PhCOOH	656.5	6.18
156	Рацемический		-4-PhCOOH	613.4	6.31
157	Рацемический		-4-PhCOOH	647.5	7.45
158	Рацемический		-4-PhCOOH	663.5	6.39
159	Рацемический		-4-PhCOOH	679.6	6.47
160	Рацемический		-4-PhCOOEt	701.6	7.07
161	Рацемический		-4-PhCOOH	661.2	6.99
162	Рацемический		-4-PhCOOH	647.2	7.16

163	R-энантиомер <sup>a</sup>		-4-PhCOOH	656.4	5.99
164	S-энантиомер <sup>a</sup>		-4-PhCOOH	656.4	5.97
165	Рацемический		-4-PhCOOEt	684.5	9.90
166	S-энантиомер <sup>c</sup>		-4-PhCOOEt	684.3	7.39
167	R-энантиомер <sup>a</sup>		-4-PhCOOH	673.4	5.83
168	S-энантиомер <sup>a</sup>		-4-PhCOOH	673.4	5.82
169	R-энантиомер <sup>a</sup>		-4-PhCOOEt	701.4	7.05
170	S-энантиомер <sup>a</sup>		-4-PhCOOEt	701.4	7.06
171	S-энантиомер		-4-PhCOOBzl	763.2	6.72*
172	S-энантиомер		-4-PhCOOCH <sub>2</sub> CON(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	758.2	6.74
173	S-энантиомер			768.2	6.53
174	S-энантиомер			731.2	7.59
175	Рацемический		-4-PhCOOCH <sub>3</sub>	687.1	7.53
176	Рацемический		-4-PhCOOH	699.5	8.26
177	S-энантиомер <sup>b</sup>		-4-PhCOOEt	727.5	9.14
178	S-энантиомер <sup>b</sup>		-4-PhCOOH	699.5	6.81

179	R-энантиомер <sup>b</sup>		-4-PhCOOH	699.5	6.84
180	Рацемический		-4-PhCOOH	649.5	7.86
181	Рацемический		-4-PhCOOH	597.5	6.08
182	Рацемический		-4-PhCOOH	633.5	6.87

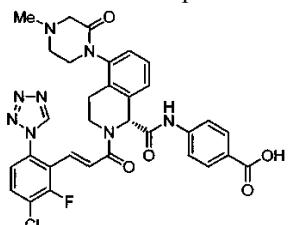
a: Chiralpak AD-H, 250×21 см ID, 5 мкм, применяя 50/50 CO<sub>2</sub>/EtOH-IPA-0.1% DEA при 60 мл/мин, 125 бар ВР, 40°C.

b: Chiralpak AD-H, 250×21 см ID, 5 мкм, применяя 60/40 CO<sub>2</sub>/EtOH-IPA-0.1% DEA при 45 мл/мин, 150 бар ВР, 50°C.

c: Chiralcel OD-H, 250×30 мм ID, 5 мкм, применяя 55/45 CO<sub>2</sub>/EtOH-IPA-0.1% DEA при 85 мл/мин, 100 бар ВР, 40°C.

\* Метод В.

Пример 183. (R,E)-4-(2-(3-(3-хлор-2-фтор-6-(ІН-тетразол-1-ил)фенил)акрилоил)-5-(4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-карбоксамидо)бензойная кислота, TFA соль

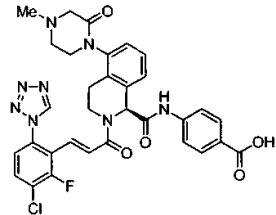


Пример 57 (табл. 7). (E)-трет-бутил 4-(2-(3-(3-хлор-2-фтор-6-(ІН-тетразол-1-ил)фенил)акрилоил)-5-(4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-карбоксамидо)бензоат.

Промежуточное соединение 3А (0.320 г, 1.192 ммоль) и промежуточное соединение 22 (0.29 г, 1.192 ммоль) соединяли в сосуде в EtOH (5 мл) и через 10 мин добавляли промежуточное соединение 6 (0.315 г, 1.550 ммоль) в EtOH (3 мл), реакцию нагревали при 55°C в течение 24 ч. Реакцию концентрировали и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с последующей обращенно-фазовой ВЭЖХ и сушили сублимацией с получением 0.339 г (32.6%) примера 57 (табл. 7) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ: 9.44 (1H, s), 7.74 - 7.84 (2H, m), 7.62 - 7.73 (1H, m), 7.43-7.58 (3H, m), 7.37 (1H, dd, J= 8.72, 1.64 Гц), 7.31 (1H, td, J= 7.83, 2.78 Гц), 7.19 (1H, t, J= 6.82 Гц), 6.98-7.11 (1H, m), 6.79 - 6.94 (1H, m), 5.80 (1H, s), 3.94 - 4.20 (3H, m), 3.84 - 3.95 (1H, m), 3.62 - 3.80 (3H, m), 3.53 - 3.64 (1H, m), 2.99 (3H, s), 2.92 - 2.96 (1H, m), 2.61 - 2.77 (1H, m), 1.47 (9 H, d, J= 2.02 Гц) ppm. МС (ИЭР) m/z: 715.3. Аналитическая ВЭЖХ: RT = 6.82 мин.

Пример 183 получали из примера 57 (табл. 7) и выделяли в качестве первого пика элюирования после разделения хиральной ВЭЖХ с использованием колонки Chiralpak AD-H, 250×30 мм, 5 мкм, применяя 60/40 CO<sub>2</sub>/1:1 EtOH-IPA-0.1% DEA при 90 мл/мин, 150 бар ВР, 35°C, с последующим снятием защиты с TFA/DCM и очисткой с помощью ВЭЖХ с получением 96.8 mg (25.8%) белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ: 9.44 (1H, s), 7.78 - 7.95 (2H, m), 7.69 (1H, td, J= 8.08, 2.53 Гц), 7.44 - 7.60 (3H, m), 7.27 - 7.41 (2H, m), 7.15 - 7.25 (1H, m), 6.98 - 7.11 (1H, m), 6.77 - 6.98 (1H, m), 5.78 - 5.88 (1H, m), 3.83-4.19 (4H, m), 3.64 - 3.80 (3H, m), 3.54 - 3.64 (1H, m), 3.03 (3H, s), 2.93 - 3.00 (1H, m), 2.63 - 2.78 (1H, m) ppm. МС (ИЭР) m/z: 659.3 (M+H)<sup>+</sup>. Аналитическая ВЭЖХ: RT = 4.90 мин.

Пример 184. (S,E)-4-(2-(3-(3-хлор-2-фтор-6-(ІН-тетразол-1-ил)фенил)акрилоил)-5-(4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-карбоксамидо)бензойная кислота, TFA соль



Пример 184 выделяли как второй элюируемый энантиомер из примера 57 (табл. 7) и снимали защиту и очищали, как описано в примере 183, с получением 104 mg (27.7%) белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ: 9.45 (1H, s), 7.79 - 7.92 (2H, m), 7.64 - 7.74 (1H, m), 7.44 - 7.62 (3H, m), 7.27-

7.43 (2H, m), 7.15 - 7.24 (1H, m), 6.97 - 7.12 (1H, m), 6.72 - 6.90 (1H, m), 5.77 - 5.88 (1H, m), 3.82 - 4.17 (4H, m), 3.53 - 3.82 (4H, m), 2.99 - 3.03 (1H, m), 2.98 (3H, s), 2.60 - 2.77 (1H, m) ppm. МС (ИЭР) m/z: 659.3 ( $M+H$ )<sup>+</sup>. Аналитическая ВЭЖХ: RT = 4.94 мин.

Следующие соединения, перечисленные в табл. 11, выделяли путем разделения с помощью хиральной ВЭЖХ подходящего указанного рацемического примера.

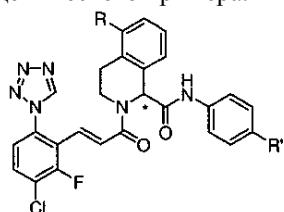


Таблица 11

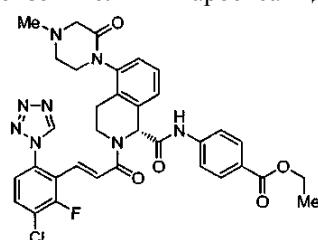
Пример #	Рацемический Пример #	Стереохимия	R	R'	$M+H$	RT
185	63	S-энантиомер <sup>a</sup>		-COOEt	660.4	10.13
186	63	R-энантиомер <sup>a</sup>		-COOEt	660.4	10.14
187	54	R-энантиомер <sup>b</sup>		-COOH	645.3	4.85
188	54	S-энантиомер <sup>b</sup>		-COOH	645.3	4.87
189	56	R-энантиомер <sup>c</sup>		-COOEt	672.3	5.80
190	56	S-энантиомер <sup>c</sup>		-COOEt	672.3	5.77

a: Chiralpak IA, 250×30 мм, 5 мкм, применяя 60/40 CO<sub>2</sub>/1:1EtOH-IPA-0,1% DEA при 90 мл/мин, 150 бар BP, 35°C.

b: Chiralpak IA, 250×21 мм, 5 мкм, применяя от 55/45 до 60/40 CO<sub>2</sub>/1:1EtOH-ACN при 40 мл/мин, 150 бар BP, 35°C.

c: Chiralpak AD-H, 250×21 мм, 5 мкм, применяя от 55/45 до 60/40 CO<sub>2</sub>/1:1EtOH-ACN при 40 мл/мин, 150 бар BP, 35°C.

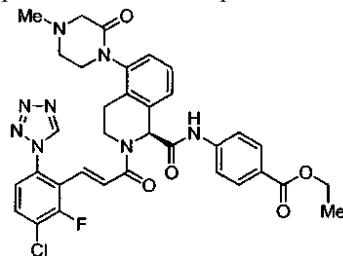
Пример 191. (R,E)-Этил 4-(2-(3-(3-хлор-2-фтор-6-(1Н-тетразол-1-ил)фенил)акрилоил)-5-(4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-карбоксамидо)бензоат, TFA соль



Пример 191 получали, как в примере 189 (табл. 11), используя промежуточное соединение 22, промежуточное соединение 9 и промежуточное соединение 3А с получением 84.4 мг (43%) в виде первого пика после разделения путем хиральной ВЭЖХ с использованием колонки Chiralpak IA, 250×30 мм, 5 мкм, применяя 60/40 CO<sub>2</sub>/1:1 EtOH-IPA-0,1% DEA при 100 мл/мин, 150 бар BP, 40°C. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 9.50 (1H, s), 7.85 - 7.96 (2H, m), 7.72 - 7.77 (1H, m), 7.61 (2H, dd, J= 8.79, 6.05 Гц), 7.48 - 7.56 (1H, m), 7.44 (1H, d, J= 8.79 Гц), 7.35 (1H, td, J= 7.83, 3.02 Гц), 7.16 - 7.27 (1H, m), 7.05 - 7.14 (1H, m), 6.94 - 7.05 (1H, m), 5.84 (1H, d, J= 7.70 Гц), 4.22 - 4.33 (2 H, m), 4.09 (1H, s), 3.51 - 3.82 (2H, m), 3.43 (2H, br. s.), 2.94 - 3.07 (4H, m), 2.70 - 2.81 (1H, m), 2.55 (3 H, br. s.), 1.25 (3 H, t, J= 7.42 Гц) ppm. МС (ИЭР) m/z: 687.3 ( $M+H$ )<sup>+</sup>. Аналитическая ВЭЖХ: RT = 5.91 мин.

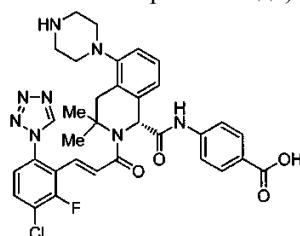
Пример 192. (S,E)-Этил 4-(2-(3-(3-хлор-2-фтор-6-(1Н-тетразол-1-ил)фенил)акрилоил)-5-(4-метил-2-

оксопиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-карбоксамидо)бензоат, TFA соль



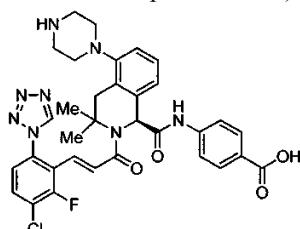
Пример 192 получали как в примере 190 (табл. 11), используя промежуточное соединение 22, промежуточное соединение 9 и промежуточное соединение 3А с получением 84.4 мг (43%) в виде второго пика после разделения путем хиральной ВЭЖХ с использованием колонки Chiralpak IA. 250×30 мм, 5 мкм, применяя 60/40 CO<sub>2</sub>/1:1 EtOH-IPA-0,1% DEA при 100 мл/мин, 150 бар ВР, 40°C. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, MeOD) δ: 9.54 (1H, s), 7.90 - 7.99 (2H, m), 7.74 - 7.82 (1H, m), 7.61 - 7.70 (2H, m), 7.56 (1H, dd, J= 19.24, 7.70 Гц), 7.47 (1H, d, J= 8.79 Гц), 7.38 (1H, td, J= 7.70, 3.85 Гц), 7.24 (1H, t, J= 6.87 Гц), 6.98 - 7.16 (2H, m), 5.88 (1H, d, J= 8.24 Гц), 4.26 - 4.38 (2H, m), 4.06 - 4.16 (1H, m), 3.60 - 3.81 (3H, m), 3.47 - 3.58 (1H, m), 3.02 - 3.16 (2H, m), 2.83 - 2.95 (2H, m), 2.75 - 2.85 (1H, m), 2.45 (3H, s), 1.36 (3H, t, J = 7.15 Гц) ppm. МС (ИЭР) m/z: 687.3 (M+H)<sup>+</sup>. Аналитическая ВЭЖХ: RT = 5.90 мин.

Пример 193. (R,E)-4-(2-(3-(3-Хлор-2-фтор-6-(1Н-тетразол-1-ил)фенил)акрилоил)-3,3-диметил-5-(пиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-карбоксамидо)бензойная кислота, бис-TFA соль.



Пример 193 получали из промежуточного соединения трет-бутиловый сложный эфир в примере 78 путем разделения с помощью хиральной ВЭЖХ с использованием колонки Chiralpak IA (250×4.6) мм, элюируя смесью гексан-EtOH (50:50) и 0.2% DEA при 1 мл/мин. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.77 (1H, s), 10.48 (1H, s), 9.86 (1H, s), 8.67 (2H, q), 7.95 (2H, t, J= 8.4 Гц), 7.88 (1H, bs), 7.64 (3H, d, J= 9.2 Гц), 7.53 (1H, d, J= 7.6 Гц), 7.29 (1H, t, J= 8.0 Гц), 7.07-7.11 (3.0 H, m), 5.74 (1H, bs), 3.23 (2H, q), 3.08 (2H, t, J= 12.4 Гц), 2.91-2.95 (3H, m), 1.81 (3H, s), 1.11 (3H, s) ppm. МС (ИЭР) m/z: 659.2 (M+H)<sup>+</sup>. Аналитическая ВЭЖХ: RT = 11.26 мин.

Пример 194. (S,E)-4-(2-(3-(3-Хлор-2-фтор-6-(1Н-тетразол-1-ил)фенил)акрилоил)-3,3-диметил-5-(пиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-карбоксамидо) бензойная кислота, бис-TFA соль



Пример 194 получали из промежуточного соединения трет-бутиловый сложный эфир в примере 78 путем разделения с помощью хиральной ВЭЖХ с использованием колонки Chiralpak IA (250×4.6) мм, элюируя смесью гексан-EtOH (50:50) и 0.2% DEA при 1 мл/мин. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.77 (1H, s), 10.51 (1H, s), 9.86 (1H, s), 8.68 (2H, bs), 7.95 (2H, t, J= 8.4 Гц), 7.88 (1H, bs), 7.65 (3H, d, J= 8.8 Гц), 7.52 (1H, d, J= 7.6 Гц), 7.29 (1H, t, J= 8.0 Гц), 7.09 (3H, t, J= 9.2 Гц), 6.82 (1H, bs), 5.79 (1H, bs), 3.15-3.35 (2H, m), 3.10-2.80 (5 H, m), 1.80 (3 H, s), 1.10 (3 H, s). МС (ИЭР) m/z: 659.2 (M+H)<sup>+</sup>. Аналитическая ВЭЖХ: RT = 11.28 мин.

Следующие соединения, перечисленные в табл. 12, выделяли путем разделения с помощью хиральной ВЭЖХ соответствующего приведенного рацемического примера.

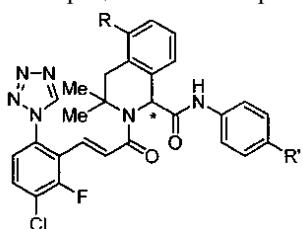


Таблица 12

Пример #	Стереохимия	R	R'	M+H	RT
195	S-энантиомер <sup>a</sup>		-COOH	658.2	2.093
196	R-энантиомер <sup>a</sup>		-COOH	658.2	2.094
197	S-энантиомер <sup>b</sup>		-COOEt	688.2	2.141
198	R-энантиомер <sup>b</sup>		-COOEt	688.2	2.142
199	S-энантиомер <sup>c</sup>		-COOH	660.2	1.974
200	R-энантиомер <sup>c</sup>		-COOH	660.2	1.973
201	S-энантиомер <sup>d</sup>		-COOH	673.2	1.515
202	R-энантиомер <sup>d</sup>		-COOH	673.2	1.509
203	S-энантиомер <sup>d</sup>		-COOEt	701.2	1.746
204	S-энантиомер <sup>d</sup>		-COOH	701.2	1.859
205	R-энантиомер <sup>d</sup>		-COOH	701.2	1.858

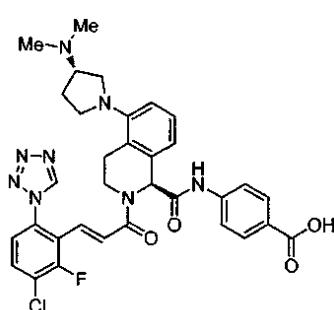
a: Chiraldak AD-H, 250×30 мм, 5 мкм, применяя 40/60 CO<sub>2</sub>/1:1 EtOH-IPA-0,1% DEA при 90.0 мл/мин, 150 бар BP, 35°C.

b: Chiraldak IA, 250×30 мм, 5 мкм, применяя 60/40 CO<sub>2</sub>/1:1 EtOH-IPA-0,1% DEA при 90.0 мл/мин, 150 бар BP, 35°C.

c: Chiraldak IA, 250×21 мм, 5 мкм, применяя от 55/45 до 60/40 CO<sub>2</sub>/1:1 EtOH-ACN при 40.0 мл/мин, 150 бар BP, 35°C.

d: Chiraldak AD-H, 250×21 мм, 5 мкм, применяя от 55/45 до 60/40 CO<sub>2</sub>/1:1 EtOH-ACN при 40.0 мл/мин, 150 бар BP, 35°C

Пример 206. 4-((S)-2-((E)-3-(3-Хлор-2-фтор-6-(1Н-тетразол-1-ил)фенил)акрилоил)-5-((S)-3-(диметиламино)пирролидин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-карбоксамидо)бензойная кислота, бис-TFA соль



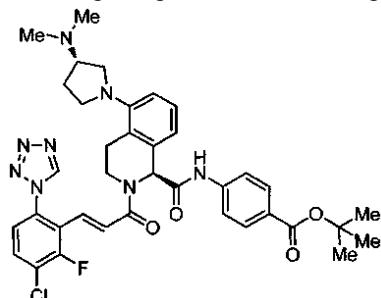
206A. (S)-1-(3,4-Дигидроизохинолин-5-ил)-N,N-диметилпирролидин-3-амин.

К 5-бромизохинолину (0.60 г, 2.88 ммоль), (S)-N,N-диметилпирролидин-3-амину (0.428 г, 3.75 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.053 г, 0.058 ммоль), BINAP (0.072 г, 0.115 ммоль) и трет-бутоксиду натрия (0.39 г, 4.04 ммоль) добавляли дегазированный толуол (10 мл) и смесь нагревали до 85°C в течение ночи. Реакционную смесь растворяли в EtOAc, промывали соляным раствором, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Это промежуточное соединение восстанавливали и затем окисляли, как описа-

но в примере 1, с получением 206A (577 мг, 82%).

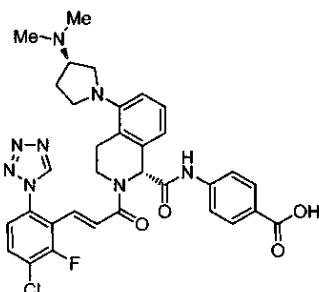
Пример 206. 206A (0.25 г, 1.03 ммоль), промежуточное соединение 3А (0.28 г, 1.03 ммоль) и промежуточное соединение 6 (0.23 г, 1.13 ммоль) соединяли в реакции Уги, как описано в примере 1, и затем снимали защиту с помощью TFA. Очисткой с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ получали пример 206 в виде первого из двух диастереомеров. Это соединение получали в виде светло-желтого твердого вещества после лиофилизации.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  10.78 (1H, s), 9.88 (1H, s), 7.97 (1H, t, J = 8.12 Гц), 7.87 (2H, d, J = 8.80 Гц), 7.68 (3H, d, J = 8.80 Гц), 7.30 (1H, d, J = 7.70 Гц), 7.22 (1H, t, J = 7.84 Гц), 7.03-7.09 (1H, m), 6.93 - 7.02 (2H, m), 5.75 (1H, s), 3.94 - 4.10 (1H, m), 3.20 - 3.55 (9H, m), 2.79 - 3.06 (5H, m), 2.27 - 2.40 (1H, m), 2.06 - 2.21 (1H, m) ppm. МС (ИЭР) m/z: 659.3 (M+H)<sup>+</sup>. Аналитическая ВЭЖХ: RT = 4.53 мин.

Пример 207. трет-Бутил 4-((S)-2-((E)-3-(3-хлор-2-фтор-6-(1Н-тетразол-1-ил)фенил)акрилоил)-5-((S)-3-(диметиламино)пирролидин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-карбоксамидо)бензоат, бис-TFA соль



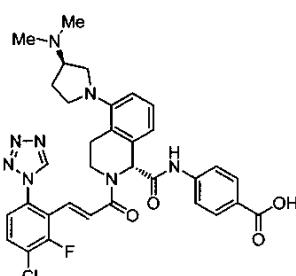
Пример 207. 206A (0.25 г, 1.03 ммоль), промежуточное соединение 3А (0.28 г, 1.03 ммоль) и промежуточное соединение 6 (0.23 г, 1.13 ммоль) соединяли в реакции Уги, как описано в примере 1. Очисткой с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ получали пример 207.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  10.77 (1H, s), 9.86 (1H, s), 7.96 (1H, t, J = 8.25 Гц), 7.82 (2H, d, J = 8.80 Гц), 7.67 (3H, d, J = 9.08 Гц), 7.29 (1H, d, J = 7.43 Гц), 7.17 - 7.25 (1H, m), 6.87 - 7.08 (3H, m), 5.75 (1H, s), 3.92 - 4.07 (2H, m), 3.23 - 3.54 (4H, m), 2.80-3.05 (9H, m), 2.26 - 2.37 (1H, m), 2.09 - 2.19 (1H, m), 1.50 - 1.55 (9H, m) ppm. МС (ИЭР) m/z: 715.5 (M+H)<sup>+</sup>. Аналитическая ВЭЖХ: RT = 8.68 мин.

Пример 208. 4-((R)-2-((E)-3-(3-Хлор-2-фтор-6-(1Н-тетразол-1-ил)фенил)акрилоил)-5-((S)-3-(диметиламино)пирролидин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-карбоксамидо)бензойная кислота, бис-TFA соль



Пример 208 получали как второй элюируемый диастереомер на протяжении синтеза и очистки примера 206. Это соединение получали в виде светло-желтого твердого вещества после лиофилизации.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  12.73 (1H, br. s.), 10.75 (1H, s), 9.88 (1H, s), 7.97 (1H, t, J = 8.12 Гц), 7.81-7.93 (2H, m), 7.63 - 7.72 (2H, m), 7.31 (1H, d, J = 7.70 Гц), 7.21 (1H, t, J = 7.84 Гц), 7.03 - 7.12 (1H, m), 6.91 - 7.00 (2H, m), 5.72 (1H, s), 4.03 - 4.19 (1H, m), 3.86 - 3.98 (1H, m), 3.37 - 3.49 (3 H, m), 3.07 - 3.30 (5 H, m), 2.81 - 2.92 (7 H, m) ppm. МС (ИЭР) m/z: 659.3 (M+H)<sup>+</sup>. Аналитическая ВЭЖХ: RT = 4.64 мин.

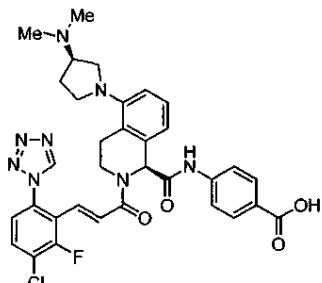
Пример 209. 4-((R)-2-((E)-3-(3-Хлор-2-фтор-6-(1Н-тетразол-1-ил)фенил)акрилоил)-5-((R)-3-(диметиламино)пирролидин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-карбоксамидо)бензойная кислота, бис-TFA соль



Пример 209 получали аналогичным способом, как пример 206, применяя (R)-N,N-диметилпирролидин-3-амин вместо (S)-N,N-диметилпирролидин-3-амина в реакции Бухвальда. Это со-

единение представляло собой первый элюируемый диастереомер во время очистки с помощью обращено-фазовой препаративной ВЭЖХ.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  12.74 (1H, br. s.), 10.78 (1H, s), 9.88 (1H, s), 7.97 (1H, t, J= 8.12 Гц), 7.87 (1H, d, J= 8.80 Гц), 7.67 (1H, d, J= 8.80 Гц), 7.30 (1H, d, J= 7.43 Гц), 7.21 (1H, t, J= 7.84 Гц), 7.03 - 7.09 (1H, m), 6.94-7.01 (2H, m), 5.75 (1H, s), 3.90-4.18 (2H, m), 3.40-3.56 (3H, m), 3.19-3.33 (5H, m), 2.80 - 2.98 (7 H, m) ppm. МС (ИЭР) m/z: 659.3 (M+H)<sup>+</sup>. Аналитическая ВЭЖХ: RT = 4.57 мин.

Пример 210. 4-((S)-2-((E)-3-(3-Хлор-2-фтор-6-(1Н-тетразол-1-ил)фенил)акрилоил)-5-((R)-3-(диметиламино)пирролидин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-карбоксамидо)бензойная кислота, бис-TFA соль



Пример 210 получали аналогичным способом, как пример 206, применяя (R)-N,N-диметилпирролидин-3-амин вместо (S)-N,N-диметилпирролидин-3-амина в реакции Бухвальда. Это соединение представляло собой второй элюируемый диастереомер во время очистки с помощью обращено-фазовой препаративной ВЭЖХ.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  10.74 (1H, s), 9.87 (1H, s), 7.96 (1H, t, J= 8.12 Гц), 7.83 - 7.88 (2H, m), 7.63 - 7.70 (3H, m), 7.27 - 7.34 (1H, m), 7.17 - 7.23 (1H, m), 7.02 - 7.10 (1H, m), 6.90 - 7.01 (2H, m), 5.71 (1H, s), 4.07 - 4.20 (1H, m), 3.84 - 3.98 (1H, m), 3.35 - 3.44 (3H, m), 3.09 - 3.29 (5H, m), 2.79 - 2.92 (7 H, m) ppm. МС (ИЭР) m/z: 659.3 (M+H)<sup>+</sup>. Аналитическая ВЭЖХ: RT = 4.64 мин.

Следующие примеры в табл. 13 получали путем реакции Уги, как описано в примере 1, применяя соответствующие иминовые промежуточные соединения и карбоновые кислоты (промежуточные соединения 3A, 12 или 16). Снятие защиты с помощью TFA/DCM проводили в случае необходимости. Отдельные энантиомеры разделяли с помощью хиральной ВЭЖХ при защищенному на поздней стадии промежуточном соединении и затем снимали защиту где указано.

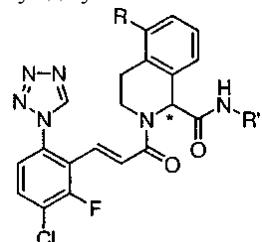


Таблица 13

Пример#	Стереохимия	R	R'	M+H	RT
211	Рацемический		-4-PhCOOH	648 3	9.53
212	S-энантиомер <sup>a</sup>		-4-PhCOOH	648 2	10.61
213	Рацемический		-4-PhCOOH	680.4	11.28
214	S-энантиomer <sup>b</sup>		-4-PhCOOH	680.4	7.80

a: Chiralpak AD-H, 250×21 мм ID, 45% (1:1 EtOH-IPA-0.1%DEA)/55% CO<sub>2</sub> при 45мл/мин, 120 бар, 45°C.

b: Chiralpak AD-H, 250×21 мм ID, 45% (1:1 EtOH-IPA-0.1%DEA)/55% CO<sub>2</sub> при 60 мл/мин, 100 бар, 35°C.

Следующие примеры в табл. 14 получали путем реакции Уги, как описано в примере 18, применяя соответствующие иминовые промежуточные соединения. Снятие защиты с помощью TFA/DCM проводили в случае необходимости. Отдельные энантиомеры разделяли с помощью хиральной ВЭЖХ при за-

щищенным на поздней стадии промежуточном соединении и затем снимали защиту, где указано.

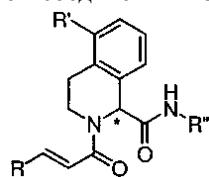


Таблица 14

Пример #	Стереохимия	R	R'	R''	M+H	RT
215	Рацемический			-4-PhCOOH	655.4	8.19
216	R-энантиомер <sup>a</sup>			-4-PhCOOH	654.3	9.43
217	S-энантиomer <sup>a</sup>			-4-PhCOOH	654.3	8.19
218	Рацемический			-4-PhCOOH	675.3	7.97
219	S-энантиомер <sup>b</sup>			-4-PhCOOH	675.3	8.31
220	Рацемический			-4-PhCOOH	689.3	7.15
221	R-энантиомер <sup>c</sup>			-4-PhCOOH	687.5	8.50
222	S-энантиомер <sup>c</sup>			-4-PhCOOH	687.3	10.88
223	Рацемический			-4-PhCOOH	673.5	6.67

224	Рацемический			-4-PhCOOH	639.5	6.33
225	Рацемический			-4-PhCOOH	680.4	10.55
226	Рацемический			-4-PhCOOEt	708.4	10.51
227	Рацемический			-4-PhCOOH	685.4	6.92
228	Рацемический			-4-PhCOOH	714.3	9.77

a. Chiralpak IA-H, 150×21 см ID, 45% (1:1 EtOH-IPA-0.1% DEA)/55% CO<sub>2</sub> при 70 мл/мин, 100 бар, 35°C.

b. Chiralcel OD-H, 2×20 см ID, 30% MeOH-0.1% DEA)/70% CO<sub>2</sub> при 70 мл/мин, 100 бар, 35°C.

c: Chiralpak AD-H, 250×21 см ID, 45% (1.1 EtOH-IPA-0.1% DEA)/55% CO<sub>2</sub> при 60 мл/мин, 150 бар, 35°C.

Следующие примеры в табл. 15 получали путем реакции Уги, как описано в примере 1, применяя соответствующие нитрильные промежуточные соединения. Снятие защиты с помощью TFA/DCM проводили в случае необходимости. Отдельные энантиомеры разделяли с помощью хиральной ВЭЖХ при защищеннем на поздней стадии промежуточном соединении и затем снимали защиту, где указано.

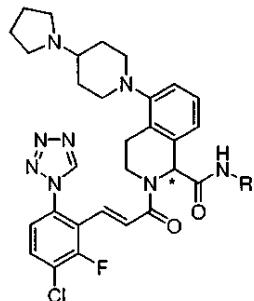
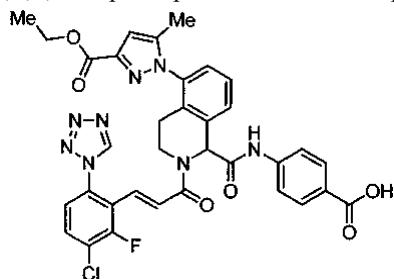


Таблица 15

Пример #	Стереохимия	R	M+H	RT
229	Рацемический		651.5	5.71
230	Рацемический		707.6	6.69
231	Рацемический		651.5	5.54
232	Рацемический		719.6	6.38
233	Рацемический		719.4	6.13
234	Рацемический		705.4	5.34
235	Рацемический		676.4	4.41
236	Рацемический		677.6	5.32
237	Рацемический		662.5	4.27
238	Рацемический		734.6	6.70
239	Рацемический		661.5	6.45
240	Рацемический		621.4	4.64

Пример 241. (E)-4-(2-(3-(3-Хлор-2-фтор-6-(1Н-тетразол-1-ил)фенил)акрилоил)-5-(этоксикарбонил)-5-метил-1Н-пиразол-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-карбоксамидо)бензойная кислота



241А. Раствор изохинолин-5-амина (1.442 г, 10 ммоль) в H<sub>2</sub>O (10 мл), содержащий концентрированную HCl (3.0 мл, 36.5 ммоль), при 0°C обрабатывали по каплям раствором нитрита натрия (0.759 г, 11.00 ммоль) в H<sub>2</sub>O (3 мл). После перемешивания на протяжении дополнительного часа при 0°C содержимое переносили в капельную воронку и добавляли по каплям к энергично перемешиваемому раствору хлорида олова(II) дигидрата (5.64 г, 25.00 ммоль) в концентрированной HCl (25 мл) при 0°C. После перемешивания в течение 1 ч pH доводили до значения 7-8 путем добавления 10н. NaOH с охлаждением на ледяной бане. Смесь экстрагировали CHCl<sub>3</sub>/MeOH (9:1). Объединенные органические экстракты высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением светло-коричневого твердого вещества. Этил 2,4-диоксовалерат (1.582 г, 10.00 ммоль) добавляли к раствору гидразина в EtOH и нагревали при 80°C. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали. Остаток растворяли в EtOAc (75 мл) и промывали насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>O, соляным раствором, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Сырой материал очищали с помощью колончной хроматографии. Целевой продукт выделяли в виде коричневого твердого вещества. MS(ESI) m/z: 282.0 (M+H)<sup>+</sup>.

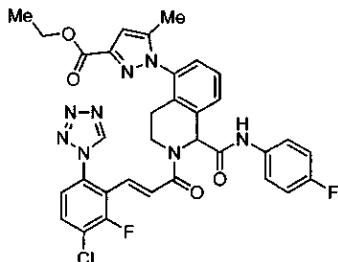
241В. Катализатор Адамса (0.061 г, 0.267 ммоль) добавляли к раствору 241А (1.5 г, 5.33 ммоль) в EtOH (50 мл) и перемешивали в атмосфере водорода (55 psi) в течение ночи.

Реакционную смесь фильтровали через пробку Celite, осадок на фильтре промывали EtOH и объе-

диненный фильтрат концентрировали. Остаток растворяли в DCM (50 мл), обрабатывали MnO<sub>2</sub> (8.34 г, 96 ммоль) и оставляли перемешиваться в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через пробку Celite и осадок на фильтре промывали DCM/MeOH (9:1). Объединенный фильтрат концентрировали с выходом целевого продукта MS(ESI) m/z: 284.1(M+H)<sup>+</sup>.

241C. 241B (0.150 г, 0.529 ммоль) растворяли в EtOH (10 мл), обрабатывали промежуточным соединением 3A (0.142 г, 0.529 ммоль) и промежуточным соединением 6 (0.108 г, 0.529 ммоль) и нагревали при 60°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали, растворяли в EtOAc, промывали 1.5 M раствором K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, соляным раствором, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. трет-бутиловый сложный эфир превращали в соответствующую карбоновую кислоту путем обработки 50% TFA/DCM в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.89 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 8.00 - 7.80 (m, 4H), 7.75 - 7.62 (m, 3H), 7.55 - 7.46 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.14 - 7.05 (m, 1H), 7.01 - 6.91 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.96 (s, 1H), 4.29 (q, J= 7.1 Гц, 2H), 4.11 - 3.99 (m, 1H), 3.77 - 3.59 (m, 1H). 2.81 - 2.67 (m, 1H), 2.44 - 2.30 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.29 (t, J= 6.9 Гц, 3H) ppm. MS(ESI) m/z: 699.1 (M+H)<sup>+</sup> Аналитическая ВЭЖХ: RT = 9.10 мин.

Пример 242. (E)-Этил 1-(2-(3-(3-хлор-2-фтор-6-(1Н-тетразол-1-ил)фенил)акрилоил)-1-(4-фторфенилкарбамоил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил)-5-метил-1Н-пиразол-3-карбоксилат



241B (0.150 г, 0.529 ммоль) растворяли в EtOH (10 мл), обрабатывали промежуточным соединением 3A (0.142 г, 0.529 ммоль) и 1-фтор-4-изоцианобензолом (0.064 г, 0.529 ммоль) и нагревали при 60°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали, растворяли в EtOAc, промывали 1.5 M раствором K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, соляным раствором, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.63 (1H, s), 9.85 (1H, s), 7.94 (1H, t, J= 8.08 Гц), 7.81 (1H, d, J= 7.83 Гц), 7.56 - 7.70 (3H, m), 7.49 (1H, t, J= 7.83 Гц), 7.35 - 7.42 (1H, m), 7.04 - 7.22 (3H, m), 6.91 - 7.02 (1H, m). 6.78 (1H, s), 5.93 (1H, s), 4.28 (2H, q, J= 7.07 Гц), 4.00 - 4.11 (1H, m), 3.62 - 3.75 (1H, m), 2.64 - 2.78 (1H, m). 2.29 - 2.41 (1H, m), 2.11 (2H, s), 1.29 (3H, t, J= 7.07 Гц) ppm. MS (ИЭР) m/z: 673.1 (M+H)<sup>+</sup>. Аналитическая ВЭЖХ. RT = 10.54 мин.

Следующие примеры в табл. 16 получали путем реакции Уги, как описано в примере 1, применяя соответствующие промежуточные соединения. Снятие защиты с помощью TFA/DCM проводили в случае необходимости. Отдельные энантиомеры разделяли с помощью хиральной ВЭЖХ при защищенным на поздней стадии промежуточном соединении и затем снимали защиту, где указано.

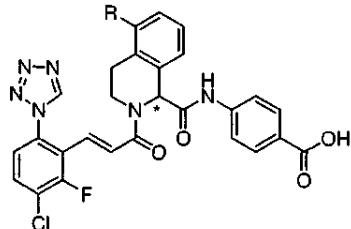


Таблица 16

Пример #	Стереохимия	R	M+H	RT
243	Диастереомер		671.5	9.04
244	Диастереомер		671.5	9.12
245	Диастереомер		671.2	5.3*
246	Диастереомер		671.5	5.97
247	Диастереомер		657.1	6.62
248	Диастереомер		715.4	9.72
249	Диастереомер		699.4	8.25
250	Диастереомер		714.4	7.90
251	Диастереомер		742.4	5.87
252	Рацемат		685.2	4.98*

\*Метод В

Следующие примеры в табл. 17 получали путем реакции Уги, как описано в примере 1, применяя соответствующие промежуточные соединения. Снятие защиты с помощью TFA/DCM проводили в случае необходимости. Отдельные энантиомеры разделяли с помощью хиральной ВЭЖХ при защищенным на поздней стадии промежуточном соединении и затем снимали защиту, где указано.

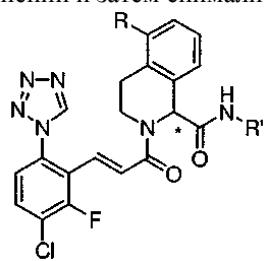


Таблица 17

Пример #	Стереохимия	R	R'	M+H	RT
253	S-энантиомер <sup>a</sup>		4-PhCOOEt	699.3	7.79
254	S-энантиомер <sup>a</sup>		4-PhCOOH	671.3	6.64
255	Рацемический			706.3	9.37

a: Kromasil cellulocoat, 250×4.6 mm ID, 40% (MeOH-0,1% DEA)/60% CO<sub>2</sub> при 45 мл/мин, 100 бар, 40°C.

Следующие примеры в табл. 18 получали путем реакции Уги, как описано в примере 1, применяя соответствующие промежуточные соединения. Снятие защиты с помощью TFA/DCM проводили в случае необходимости. Отдельные энантиомеры разделяли с помощью хиральной ВЭЖХ при защищенному на поздней стадии промежуточном соединении и затем снимали защиту, где указано.

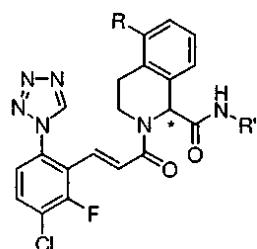


Таблица 18

Пример #	Стереохимия	R	R'	M+H	RT
256	Рацемический		4-PhCOOH	645.2	5.42
257	Рацемический		4-PhCOOtBu	801.4	13.15
258	Рацемический		4-PhCOOH	644.3	7.82
259	Рацемический		4-PhCOOH	702.3	8.14
260	S-энантиomer <sup>a</sup>		4-PhCOOH	645.2	5.02*
261	Рацемический		4-PhCOOH	759.3	5.46*
262	Рацемический		4-PhCOOH	659.2	4.90*
263	Рацемический		4-PhCOOH	730.3	5.06*

264	Рацемический		4-PhCOOH	673.3	8.36
265	S-энантиомер		4-PhCOOH	659.2	6.75
266	S-энантиомер		4-PhCOOH	730.4	6.33

a: Chiralpak AD-H, 150×21 мм ID, 45% (1:1 EtOH-IPA-0.1% DEA)/55% CO<sub>2</sub> при 45 мл/мин, 150 бар, 40°C.

\*Метод В

Следующие примеры в табл. 19 получали путем реакции Уги, как описано в примере 206, применяя соответствующие промежуточные соединения. Снятие защиты с помощью TFA/DCM проводили в случае необходимости. Отдельные энантиомеры разделяли с помощью хиральной ВЭЖХ при защищенным на поздней стадии промежуточном соединении и затем снимали защиту, где указано.



Таблица 19

Пример #	Стереохимия	R	R'	M+H	RT
267	S-энантиомер <sup>a</sup>			691.3	5.86
268	S-энантиомер <sup>b</sup>			660.2	6.68
269	Рацемический			678.2	8.44
270	S-энантиомер <sup>a</sup>			648.2	9.91

a- Chiralpak AD-H, 250×21 мм ID, 45% (1:1 EtOH-IPA-0.1% DEA)/55% CO<sub>2</sub> при 65 мл/мин, 150 бар, 45°C.

b: Chiralpak AD-H, 250×21 мм ID, 40% (1:1 EtOH-IPA-0.1% DEA)/60% CO<sub>2</sub> при 65 мл/мин, 150 бар, 45°C.

## VII. Полиморфы

Соединения по настоящему изобретению могут существовать в виде полиморфов. Используемый здесь термин "полиморф" относится к кристаллическим формам, имеющим одинаковый химический состав, но разное пространственное расположение молекул и/или ионов, образующих кристалл. Настоящее изобретение относится к кристаллическим формам в виде фармацевтически приемлемой формы. Термин "фармацевтически приемлемый", использованный здесь, относится к таким соединениям, материалам, композициям и/или лекарственным формам, которые в рамках медицинской точки зрения пригодны для контакта с тканями человека и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблемных осложнений, сопоставимых с разумным соотношением польза/риска.

В одном варианте осуществления соединение по настоящему изобретению находится, по существу,

в чистой форме. Термин "практически чистый" в контексте данного документа означает соединение, имеющее чистоту более чем около 90%, включая более чем 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 и 99 мас.%, и также включая равную около 100 мас.% соединения, на основе массы соединения. Оставшийся материал включает в себя другую форму(ы) соединения, и/или реакционные примеси, и/или технологические примеси, возникающие в процессе его получения. Например, кристаллическая форма соединения может считаться, по существу, чистой, поскольку оно имеет чистоту более чем 90 мас.%, как измерено средствами, которые в настоящее время известны и общеприняты в данной области, где оставшиеся менее 10 мас.% материала содержат другую форму(ы) соединения, и/или реакционные примеси, и/или технологические примеси. Образцы кристаллических форм могут иметь, по существу, однородность чистой фазы, что означает присутствие доминирующего количества одной кристаллической формы и, необязательно, незначительного количества одной или более других кристаллических форм. Присутствие более чем одной кристаллической формы в образце может быть определено такими методиками, как порошковая рентгеновская дифракция (PXRD) или твердотельная спектроскопия ядерного магнитного резонанса (SSNMR). Например, наличие дополнительных пиков при сравнении кривой экспериментально измеренной PXRD с кривой смоделированной PXRD может свидетельствовать о более чем одной кристаллической форме в образце. Моделированная PXRD может быть рассчитана из данных рентгенографического исследования монокристалла См. Smith, D.K., "A FORTRAN Program for Calculating X-Ray Powder Diffraction Patterns," Lawrence Radiation Laboratory, Livermore, California, UCRL-7196, April 1963. Предпочтительно, кристаллическая форма имеет, по существу, однородность чистой фазы, на что указывает менее 10%, предпочтительно менее 5% и более предпочтительно менее чем 2% от общей площади пиков на кривой экспериментально измеренной PXRD, обусловленные дополнительными пиками, которые отсутствуют на кривой моделируемой PXRD. Наиболее предпочтительной является кристаллическая форма, имеющая, по существу, однородность чистой фазы менее чем 1% от общей площади пика на кривой экспериментально измеренной PXRD, обусловленные дополнительными пиками, которые отсутствуют на кривой моделируемой PXRD.

Кристаллические формы могут быть получены различными способами, включая, например, кристаллизацию или перекристаллизацию из подходящего растворителя, сублимацию, выращивание из расплава, твердофазный переход из другой фазы, кристаллизацию из сверхкритической жидкости и инжекционное распыление. Методики кристаллизации или перекристаллизации кристаллических форм из смеси растворителей включают, например, выпаривание растворителя, снижение температуры смеси растворителей, затравливание кристалла в перенасыщенной смеси растворителей молекулы и/или соли, сублимационную сушку смеси растворителей и добавление антирастворителей (контррастворителей) к смеси растворителей.

Высокопроизводительные методики кристаллизации могут быть использованы для получения кристаллических форм, включая полиморфы.

Кристаллы лекарств, включая полиморфы, способы получения и определение параметров кристаллов лекарств описаны в Solid-State Chemistry of Drugs, S.R. Byrn, R.R. Pfeiffer, and J. G. Stowell, 2<sup>nd</sup> Edition, SSCI, West Lafayette, Indiana, 1999.

Для способов кристаллизации, в которых используют растворитель, выбор растворителя или растворителей обычно зависит от одного или нескольких факторов, таких как растворимость соединения, методики кристаллизации и давление пара растворителя. Могут быть использованы комбинации растворителей, например, соединение может быть растворено в первом растворителе с получением раствора, с последующим добавлением антирастворителя для уменьшения растворимости соединения в растворе и возможностью образования кристаллов. Антирастворитель представляет собой растворитель, в котором соединение имеет низкую растворимость. Подходящие растворители для получения кристаллов включают полярные и неполярные растворители.

В одном способе получения кристаллов соединение по настоящему изобретению суспензируют и/или перемешивают в подходящем растворителе с получением суспензии, которая может быть нагрета для ускорения растворения. Термин "суспензия", используемый в настоящем документе, означает насыщенный раствор соединения и растворителя при заданной температуре. Подходящие растворители, в этой связи, включают, например, полярные аprotонные растворители, и полярные протонные растворители, и неполярные растворители, и смеси двух или более из них. Подходящие полярные аprotонные растворители включают, например, дихлорметан ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  или DCM), тетрагидрофуран (THF), ацетон, метилэтилкетон (МЕК), диметилформамид (DMF), диметилацетамид (DMAc), 1,3-диметил-3,4,5,6-тетрагидро-2(1Н)-пиrimидинон (DMPU), 1,3-диметил-2-имидазолидинон (DMI), N-метилпирролидинон (NMP), формамид, N-метилацетамид, N-метилформамид, ацетонитрил (ACN или MeCN), диметилсульфоксид (DMSO), пропионитрил, этилформат, метилацетат (MeOAc), этилацетат (EtOAc), изопропилацетат (IpOAc), бутилацетат (BuOAc), трет-бутилацетат, гексахлорацетон, диоксан, сульфолан, N,N-диметилпропионамид, нитрометан, нитробензол и гексаметилфосфорамид.

Подходящие полярные протонные растворители включают, например, спирты и гликоли, такие как  $\text{H}_2\text{O}$ , метанол, этанол, 1-пропанол, 2-пропанол, изопропанол (IPA), 1-бутанол (1-BuOH), 2-бутанол (2-BuOH), i-бутиловый спирт, трет-бутиловый спирт, 2-нитроэтанол, 2-фторэтанол, 2,2,2-трифторэтанол,

этиленгликоль, 2-метоксиэтанол, 2-этоксиэтанол, диэтиленгликоль, 1-, 2- или 3-пентанол, неопентиловый спирт, t-пентиловый спирт, диэтиленгликоля монометиловый эфир, диэтиленгликоля монетиоловый эфир, циклогексанол, бензиловый спирт, фенол, глицерол и метил-трет-бутиловый эфир (МТБЕ).

Предпочтительные растворители включают, например, ацетон,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , метанол, этанол, МЕК, IPA и EtOAc.

Другие растворители, подходящие для приготовления суспензий, в дополнение к приведенным в качестве примеров выше, будут очевидны для специалиста в данной области техники, исходя из настоящего описания.

Затравочные кристаллы могут быть добавлены к любой кристаллизационной смеси для ускорения кристаллизации. Как будет понятно специалисту в данной области, затравливание используется как средство контроля роста определенной кристаллической формы или в качестве средства управления распределением размера частиц кристаллического продукта. Соответственно, расчет количества необходимой затравки зависит от размера имеющегося затравочного кристалла и желаемого размера средней частицы продукта, как описано, например, в "Programmed cooling of batch crystallizers," J. W. Mullin and J. Nyvlt, Chemical Engineering Science, 1971, 26, 369-377. В общем, затравка небольшого размера необходима для эффективного контроля роста кристаллов в партии. Затравка малого размера может быть образована путем просеивания, помола или тонкого измельчения более крупных кристаллов, или микрокристаллизацией растворов. Следует проявлять осторожность, чтобы помол или тонкое измельчение кристаллов не привели к каким-либо изменениям в кристалличности желаемой кристаллической формы или преобразованиям формы (т.е. превращению в аморфную форму или в другой полиморф). Охлажденная смесь может быть отфильтрована под вакуумом, и отделенные твердые вещества могут быть промыты подходящим растворителем, таким как холодный рекристаллизационный растворитель, и высушены продувкой азотом с получением целевой кристаллической формы. Выделенные твердые вещества могут быть проанализированы с помощью подходящей спектроскопической или аналитической методики, например, SSNMR, DSC, PXRD или тому подобной, чтобы обеспечить формирование предпочтительной кристаллической формы продукта. Конечную кристаллическую форму обычно получают в количестве более чем около 70 мас.% от выделенного продукта, но предпочтительно более чем 90 мас.%, исходя из массы соединения, первоначально используемого в процессе кристаллизации. Продукт может быть раздроблен или пропущен через сито для измельчения, если это необходимо. Кристаллические формы могут быть получены непосредственно из реакционной среды на конечной стадии процесса получения соединения по настоящему изобретению. Это может быть осуществлено, например, при использовании на конечной стадии процесса растворителя или смеси растворителей, из которых соединение может быть кристаллизовано. В качестве альтернативы кристаллические формы могут быть получены путем дистилляции или методиками добавления растворителя. Подходящие растворители для этой цели включают любые из растворителей, описанных здесь, включая протонные полярные растворители, такие как спирты, и аprotонные полярные растворители, такие как кетоны.

В качестве общего руководства реакционная смесь может быть отфильтрована, чтобы удалить любые нежелательные примеси неорганические соли и тому подобное с последующим промыванием реакционным или кристаллизационным растворителем. Полученный в результате раствор может быть концентрирован для удаления избытка растворителя или газообразных компонентов. Если применяется дистилляция, итоговое количество собранного дистиллята может варьироваться в зависимости от технологических факторов, в том числе, например, от размера сосуда, возможности перемешивания и тому подобное, в качестве общего руководства, реакционный раствор может быть дистиллирован примерно до около {фракция (1/10)} первоначального объема перед осуществлением замены растворителя. Может производиться отбор проб реакции и проводиться анализ для определения степени реакции и % продукта по массе в соответствии со стандартными методиками процесса. При желании, дополнительный реакционный растворитель может быть добавлен или удален, чтобы оптимизировать концентрацию реакции. Предпочтительно конечную концентрацию доводят до около 50 мас.%, при которой в результате суспензия обычно образуется.

Может быть предпочтительным добавлять растворители непосредственно в реакционный сосуд без дистилляции реакционной смеси. Предпочтительными растворителями для этой цели являются те, которые могут, в конечном счете, присутствовать в кристаллической решетке, как обсуждалось выше, в связи с заменой растворителя. Хотя конечная концентрация может варьироваться в зависимости от желаемой чистоты, выхода и тому подобное, конечная концентрация в растворе составляет предпочтительно от около 4 до около 7%. Реакционная смесь может быть перемешана с последующим добавлением растворителя и одновременным нагревом. В качестве иллюстрации реакционная смесь может быть перемешана в течение около 1 ч при одновременном нагревании до около 70°C. Реакцию предпочтительно фильтровали горячей и промывали либо реакционным растворителем, дополнительным растворителем, либо их комбинацией. Затравочные кристаллы могут быть добавлены к любому кристаллизационному раствору для инициирования кристаллизации.

Различные формы, описанные в настоящем документе, могут отличаться друг от друга за счет ис-

пользования различных аналитических методик, известных специалисту в данной области. Такие методики включают, но не ограничиваются ими, твердотельную ЯМР-спектроскопию (SSNMR), порошковую рентгеновскую дифракцию (PXRD), дифференциальную сканирующую калориметрию (DSC) и/или термогравиметрический анализ (TGA).

Специалисту в данной области техники будет понятно, что дифракционная рентгенограмма может быть получена с ошибкой измерения, которая зависит от применявшихся условий измерения. В частности, общеизвестно, что интенсивности в дифракционной рентгенограмме могут изменяться в зависимости от условий измерения. Следует также понимать, что относительные интенсивности могут также варьироваться в зависимости от условий эксперимента и, соответственно, точный порядок интенсивности не должен приниматься во внимание. Кроме того, ошибка измерения угла дифракции для обычной дифракционной рентгенограммы составляет, как правило, около 5% или менее, и такая степень ошибки измерения должна быть принята во внимание как относящаяся к вышеупомянутым углам дифракции. Следовательно, должно быть понятно, что кристаллические формы по настоящему изобретению не ограничиваются кристаллическими формами, которые показывают дифракционные рентгенограммы, полностью идентичные дифракционным рентгенограммам, показанным на прилагаемых чертежах, описанных в настоящем документе. Любые кристаллические формы, которые показывают дифракционные рентгенограммы, по существу, идентичные тем, которые описаны в прилагаемых чертежах, входят в объем настоящего изобретения. Возможность установить существенную идентичность дифракционных рентгенограмм находится в пределах компетенции любого специалиста в данной области.

Кристаллические формы соединения по настоящему изобретению могут присутствовать в составе фармацевтических композиций и/или применяться в терапевтических и/или профилактических методиках. Эти методики включают, но не ограничиваются ими, введение кристаллического соединения, отдельно или в комбинации с одним или более другими фармацевтически активными веществами, включая вещества, которые могут быть полезны в лечении расстройств, упомянутых здесь.

Кристаллические формы соединения по настоящему изобретению и фармацевтическая композиция с ним могут быть полезны для ингибирования фактора XIa. Таким образом, настоящее изобретение относится к способам лечения и/или профилактики тромбоэмбологических расстройств у мlekопитающих (то есть, расстройств, связанных с фактором XIa). В общем, тромбоэмбическое осложнение представляет собой болезнь системы кровообращения, вызванную сгустками крови (то есть заболевания, включающие образование фибрина, активацию тромбоцитов и/или агрегацию тромбоцитов). Термин "тромбоэмбологические осложнения", используемый в настоящем документе, включает артериальные сердечно-сосудистые тромбоэмбологические осложнения, венозные сердечно-сосудистые тромбоэмбологические осложнения и тромбоэмбологические осложнения в камерах сердца. Термин "тромбоэмбологические осложнения", используемый здесь, также включает специфические осложнения, выбранные из, но не ограничиваясь ими, нестабильной стенокардии или других острых коронарных синдромов, фибрилляции предсердий, первичного или повторного инфаркта миокарда, ишемической внезапной смерти, транзиторной ишемической атаки, инсульта, атеросклероза, перipherического окклюзионного артериального заболевания, венозного тромбоза, тромбоза глубоких вен, тромбофлебита, артериальной эмболии, коронарного артериального тромбоза, церебрального артериального тромбоза, церебральной эмболии, почечной эмболии, эмболии легочной артерии и тромбоза в результате (a) искусственных клапанов или других имплантатов, (b) постоянных катетеров, (c) стентов, (d) искусственного кровообращения, (e) гемодиализа или (f) других процедур, при которых кровь подвергается воздействию искусственной поверхности, что способствует тромбообразованию. Следует отметить, что тромбоз включает окклюзию (например, после шунтирования) и реокклюзию (например, во время или после чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики). Тромбоэмбологические осложнения могут быть результатом условий, включая, но не ограничиваясь ими, атеросклероз, хирургические операции или послеоперационные осложнения, длительную иммобилизацию, артериальную фибрилляцию, врожденную тромбофилию, рак, диабет, воздействие лекарств или гормонов и осложнения при беременности. Антикоагулянтный эффект соединений по настоящему изобретению, как полагают, обусловлен ингибированием фактора XIa или тромбина. Способы предпочтительно включают введение пациенту фармацевтически эффективного количества принципиально новых кристаллов по настоящему изобретению предпочтительно в комбинации с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями и/или вспомогательными веществами. Относительные пропорции активного ингредиента и носителя и/или вспомогательного вещества могут быть определены, например, с помощью растворимости и химической природы материалов, выбранного пути введения и стандартной фармацевтической практики.

Кристаллические формы соединения могут быть введены пациенту в таких оральных лекарственных формах, как таблетки, капсулы (каждая из которых включает пролонгированное высвобождение или композиции со спланированным по времени высвобождением), пилюли, порошки, гранулы, эликсиры, настойки, сус펜зии, сиропы и эмульсии. Они также могут быть введены внутривенно (в виде одноразовой дозы или путем вливания), внутрибрюшинно, подкожно или во внутримышечной форме, все с использованием лекарственных форм, хорошо известных специалистам в области фармацевтики. Они могут быть введены отдельно, но, в общем, будут вводиться с фармацевтическим носителем, выбранным

исходя из выбранного способа введения и стандартной фармацевтической практики.

Режим дозирования для кристаллических форм соединения будет, конечно, варьироваться в зависимости от известных факторов, таких как фармакодинамические характеристики конкретного вещества, его форма и путь введения; биотип, возраст, пол, состояние здоровья, медицинские показания и вес реципиента; природа и степень симптомов; вид сопутствующего лечения; частота терапии; пути введения, почечная и печеночная функции пациента и желаемый результат. Терапевт или ветеринар может определить и прописать эффективное количество лекарственного средства, необходимого для предотвращения, противодействия или подавления развития тромбоэмбического осложнения. Очевидно, что несколько стандартных лекарственных форм могут быть введены примерно в одно и то же время. Дозирование кристаллической формы соединения, которое будет наиболее подходящим для профилактики или лечения, может варьироваться в зависимости от способа введения, конкретной кристаллической формы выбранного соединения и физиологических особенностей конкретного пациента, проходящего курс лечения. В общих чертах, сначала могут быть использованы малые дозы и, при необходимости, увеличены с малым шагом повышения дозы, пока желаемый эффект при данных обстоятельствах не будет достигнут.

В качестве общего руководства у взрослых подходящие дозы могут изменяться в интервале от около 0,001 до около 1000 мг/кг массы тела и составлять все комбинации и подкомбинации диапазонов и конкретных доз в нем. Предпочтительные дозы могут составлять от около 0,01 до около 100 мг/кг массы тела в день при ингаляции, предпочтительно от 0,1 до 70, более предпочтительно от 0,5 до 20 мг/кг массы тела в день при пероральном введении и от около 0,01 до около 50, предпочтительно от 0,01 до 10 мг/кг массы тела в день при внутривенном введении. В каждом конкретном случае дозы могут быть определены в соответствии с факторами, характерными для субъекта, подлежащего лечению, такими как возраст, вес, общее состояние здоровья и другие характеристики, которые могут влиять на эффективность лекарственного средства. Кристаллические формы соединения могут быть введены в виде разовой суточной дозы, или общая суточная доза может быть введена в виде раздельных доз два, три или четыре раза в день.

Для перорального введения в твердой форме, такой как таблетка или капсула, кристаллические формы соединения могут быть объединены с нетоксичным фармацевтически приемлемым инертным носителем, таким как лактоза, крахмал, сахароза, глюкоза, метилцеллулоза, стеарат магния, дикальция фосфат, сульфат кальция, маннит, сорбит и тому подобное. Предпочтительно в дополнение к активному ингредиенту твердые лекарственные формы могут содержать ряд дополнительных ингредиентов, указанных в данном описании как "вспомогательные вещества". Эти вспомогательные вещества включают среди прочих разбавители, связующие вещества, смазывающие вещества, вещества, способствующие скольжению, и разрыхлители. Также могут быть включены окрашивающие вещества. "Разбавители", в контексте данного документа, представляют собой вещества, которые придают объем композиции, чтобы сделать таблетку удобного размера для сжатия. Примерами разбавителей являются лактоза и целлюлоза. "Связующие вещества", в контексте данного документа, представляют собой вещества, используемые для придания когезионных свойств порошкообразному материалу, чтобы поддержать гарантию того, что таблетка останется неповрежденной после сжатия, а также для улучшения сыпучих свойств порошка. Примерами типичных связующих веществ являются лактоза, крахмал и различные сахара. "Смазывающие вещества", в контексте данного документа, имеют несколько функций, включая предотвращение адгезии таблетки к компрессионному оборудованию и улучшение текучести при гранулировании перед прессованием или инкапсулированием. Смазывающие вещества в большинстве случаев представляют собой гидрофобные материалы. Чрезмерное применение смазывающих веществ является нежелательным, поскольку это может привести в результате к композиции с пониженной дезинтеграцией и/или замедленному растворению лекарственного вещества. "Вещества, способствующие скольжению", в контексте данного документа, относятся к веществам, которые могут улучшить характеристики текучести грануляционного материала. Примеры веществ, способствующих скольжению, включают тальк и коллоидный диоксид кремния. "Разрыхлители", в контексте данного документа, представляют собой вещества или смесь веществ, которые добавляют к композиции, чтобы облегчить распад или разложение твердой лекарственной формы после введения. Материалы, которые могут служить в качестве разрыхлителей, включают крахмалы, глины, целлюлозу, альгинаты, камеди и поперечно-сшитые полимеры Группа разрыхлителей, именуемая как "суперразрыхлители", обычно используется в малых количествах в твердой лекарственной форме, обычно от 1 до 10 мас.% относительно общей массы лекарственной формы. Кроскармеллоза, кросповидон и натрия крахмалгликолят являются примеры трехмерной целлюлозы, поперечно-сшитого полимера и сшитого крахмала соответственно. Натрия крахмалгликолят увеличивается в объеме от семи до двенадцати раз менее чем за 30 с, эффективно разделяя на части гранулят, который его содержит.

Разрыхлитель, предпочтительно применяемый в настоящем изобретении, выбран из группы, включающей модифицированные крахмалы, кроскармеллозу натрия, карбоксиметилцеллюлозу кальция и кросповидон. Более предпочтительный разрыхлитель по настоящему изобретению представляет собой модифицированный крахмал, такой как натрия крахмалгликолят.

Предпочтительные носители включают капсулы или прессованные таблетки, которые содержат твердые фармацевтические лекарственные формы, описанные в настоящем документе. Предпочтительные формы капсул или прессованных таблеток обычно содержат терапевтически эффективное количество кристаллических форм соединения и один или более разрыхлителей в количестве более чем около 10 мас.% относительно общей массы содержимого капсулы или общей массы таблетки.

Предпочтительные композиции для капсулы могут содержать кристаллические формы соединения в количестве от около 5 до около 1000 мг на капсулу. Предпочтительные композиции для прессованных таблеток содержат кристаллические формы соединения в количестве от около 5 до около 800 мг на таблетку. Более предпочтительные композиции содержат от около 50 до около 200 мг на капсулу или прессованную таблетку. Предпочтительно фармацевтическая лекарственная форма для капсул или прессованной таблетки содержит терапевтически эффективное количество кристаллических форм; поверхностно-активное вещество; разрыхлитель; связующее вещество; смазывающее вещество; и, необязательно, дополнительные фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, такие как разбавители, вещества, способствующие скольжению, и тому подобное, где разрыхлитель выбран из модифицированных крахмалов; кроскармеллозы натрия, карбоксиметилцеллюлозы кальция и кросповидона. Для перорально-го введения в жидкой форме кристаллические формы соединения могут быть объединены с любым пероральным нетоксичным фармацевтически приемлемым инертным носителем, таким как этанол, глицерин, вода и тому подобное. Жидкая композиция может содержать подсластитель, который делает композицию более приятной на вкус. Подслащающее вещество может быть выбрано из сахара, такого как сахароза, маннит, сорбит, ксилит, лактоза и т.д., или из заменителя сахара, такого как цикламат, сахарин, аспартам и т.д. Если в качестве подсластителя выбраны заменители сахара, их количество, используемое в композициях по изобретению, будет значительно меньше, чем если используются сахара. Принимая это во внимание, количество подсластителя может варьироваться от около 0,1 до около 50 мас.% всех комбинаций и подкомбинаций промежутков и конкретных количеств в указанном диапазоне. Предпочтительные количества находятся в пределах от около 0,5 до около 30 мас.%. Более предпочтительными подсластителями являются сахара и, в частности, сахароза. Размер частиц применяемой порошкообразной сахарозы, как было установлено, оказывает существенное влияние на внешний вид готовой композиции и ее конечную приемлемость для вкуса. Предпочтительный размер частиц применяемой сахарозы находится в пределах от 200 до менее чем 325 меш, US Standard Screen (стандартные сита США), и все комбинации и подкомбинации промежутков и конкретных размеров частиц в указанном диапазоне.

Стерильные инъекционные растворы могут быть получены путем объединения кристаллических форм соединения в необходимом количестве с соответствующим растворителем, с различными другими ингредиентами, перечисленными в настоящем документе, в случае необходимости, с последующей стерилизующей фильтрацией. Как правило, дисперсии могут быть получены путем включения стерилизованного активного ингредиента в стерильный носитель, который содержит дисперсионную среду и любые другие необходимые ингредиенты. В случае стерильных порошков для приготовления стерильных инъекционных растворов предпочтительные способы получения могут включать технологии вакуумной сушки и сублимационной сушки, применения которые можно получать порошок активного ингредиента плюс любой дополнительный желаемый ингредиент из его предварительно стерилизованного фильтрованного раствора. Как было бы очевидно для специалиста в данной области техники, использующего настоящее изобретение, при растворении кристаллическое соединение теряет свою кристаллическую структуру, и, следовательно, рассматривается, как раствор соединения. Все формы по настоящему изобретению, тем не менее, могут быть использованы для получения жидких композиций, в которых это соединение может быть, например, растворено или суспендировано. В дополнение кристаллические формы соединения могут быть включены в твердые композиции.

Жидкие композиции могут также содержать другие компоненты, обычно используемые при разработке рецептур фармацевтических композиций. Одним примером таких компонентов является лецитин. Он используется в композициях по изобретению в качестве эмульгатора в пределах от 0,05 до 1 мас.%, и все комбинации и подкомбинации промежутков и конкретных количеств в указанном диапазоне. Более предпочтительно эмульгирующие вещества могут быть использованы в количестве от около 0,1 до около 0,5 мас.%. Другие примеры компонентов, которые могут быть использованы, представляют собой анти-микробные консерванты, такие как бензойная кислота или парабены; суспендирующие вещества, такие как коллоидный диоксид кремния; антиоксиданты; локальные оральные анестетики; ароматизирующие вещества и красители.

Выбор таких дополнительных компонентов и их дозировка при использовании в композициях по настоящему изобретению находится в пределах значений для данной области техники и будет еще лучше понятен из рабочих примеров, предоставленных в дальнейшем.

Кристаллические формы соединения также могут быть соединены с растворимыми полимерами в качестве наводимых носителей лекарственных средств. Такие полимеры могут включать сополимер поливинилпирролидина с пираном, полигидроксипропилметакрилатом-фенол, полигидроксил-аспартамидфенол или полиэтиленоксид-полилизин, замещенный остатками пальмитоила. Кроме того, кристаллическое соединение может быть соединено с классом биоразлагаемых полимеров, используе-

мых для достижения контролируемого высвобождения лекарственного средства, например полимолочной кислотой, полигликолиевой кислотой, сополимерами полимолочной и полигликолиевой кислот, полизэпсилон-капролактоном, полигидрокси масляной кислотой, полиортэфирами, полиацеталиями, полидигидропиранами, полицианоакрилатами и сшитыми или амфипатическими блок-сополимерами гидрогелей.

Желатиновые капсулы кристаллических форм соединения могут содержать кристаллическое соединение и жидкие или твердые композиции, описанные в данном документе. Желатиновые капсулы могут также содержать порошкообразные носители, такие как лактоза, крахмал, производные целлюлозы, стеарат магния, стеариновая кислота и тому подобное. Подобные разбавители могут быть использованы для изготовления прессованных таблеток. И таблетки, и капсулы могут быть изготовлены в виде препарата с замедленным высвобождением, чтобы обеспечить непрерывное высвобождение лекарственного средства на протяжении нескольких часов. Таблетки могут быть покрыты сахарной оболочкой или пленкой, чтобы замаскировать неприятный вкус и защитить таблетку от окружающей атмосферы, или кишечнорастворимой оболочкой для селективного разложения в желудочно-кишечном тракте.

В общем, вода, подходящее масло, физиологический раствор, водная декстроза (глюкоза) и соответствующие сахарные растворы и гликоли, такие как пропиленгликоль или полиэтиленгликоли, являются подходящими носителями для растворов для парентерального введения. Растворы для парентеральных растворов готовят путем растворения кристаллического соединения в носителе и, если необходимо, добавляя буферные вещества. Антиоксиданты, такие как бисульфит натрия, сульфит натрия или аскорбиновая кислота либо по отдельности, либо в сочетании, являются подходящими стабилизирующими веществами. Также могут быть использованы лимонная кислота, ее соли и натрий EDTA. Растворы для парентерального введения могут также содержать консерванты, такие как хлорид бензалкония, метил- или пропилпарабен и хлорбутанол. Подходящие фармацевтические носители описаны в Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co, раскрытия которых включены в настоящее описание путем ссылки во всей их полноте. Используемые фармацевтические лекарственные формы для введения соединений по настоящему изобретению могут быть проиллюстрированы следующим образом:

#### Капсулы.

Большое количество единичных капсул может быть получено путем заполнения каждой стандартной, состоящей из двух частей, твердой желатиновой капсулы 100 мг порошкообразного активного ингредиента (т.е. ингибитора фактора XIa), 150 мг лактозы, 50 мг целлюлозы и 6 мг стеарата магния.

#### Мягкие желатиновые капсулы.

Смесь активного ингредиента в перевариваемом масле, таком как соевое масло, хлопковое масло или оливковое масло, может быть приготовлена и введена с помощью поршневого насоса в желатин с образованием мягких желатиновых капсул, содержащих 100 мг активного ингредиента. Капсулы затем следует промыть и высушить.

#### Таблетки.

Большое количество таблеток может быть получено традиционными способами, так, чтобы единица дозирования содержала 100 мг активного ингредиента, 0,2 мг коллоидного диоксида кремния, 5 мг стеарата магния, 275 мг микрокристаллической целлюлозы, 11 мг крахмала и 98,8 мг лактозы. Соответствующие покрытия могут быть применены для повышения вкусовой привлекательности или задержки всасывания.

#### Суспензия.

Водная суспензия для перорального введения может быть приготовлена таким образом, чтобы каждые 5 мл содержали 25 мг мелкодисперсного активного ингредиента, 200 мг натрий-карбоксиметилцеллюлозы, 5 мг бензоата натрия, 1,0 г раствора сорбита, U.S.P., и 0,025 мг ванилина.

#### Лекарственная форма для инъекций.

Парентеральная композиция, подходящая для введения путем инъекции, может быть приготовлена перемешиванием 1,5 мас.% активного ингредиента в 10 об.% пропиленглиоля и воде. Раствор стерилизуют согласно обычно используемым методикам.

#### Спрей назальный.

Водный раствор готовят таким образом, что каждый 1 мл содержит 10 мг активного ингредиента, 1,8 мг метилпарабена, 0,2 мг пропилпарабена и 10 мг метилцеллюлозы. Раствор дозируют во флаконы объемом 1 мл.

#### Ингалятор.

Гомогенную смесь активного ингредиента в полисорбате 80 готовят таким образом, чтобы конечная концентрация активного ингредиента была 10 мг на контейнер, и конечная концентрация полисорбата 80 в контейнере была 1 мас.%. Смесь дозируют в каждый флакон, клапаны на флаконе обжимают и добавляют под давлением требуемое количество дихлортетрафторэтана.

Предпочтительная кристаллическая форма соединения может применяться в качестве компонента (а) по настоящему изобретению и может независимо быть в любой лекарственной форме, такой как те, что описаны выше, и также может быть введена в различных комбинациях, как описано выше. В нижеследующем описании компонента (б) следует понимать, что предоставление одного или более веществ,

как описано в настоящем документе, применимо для комбинированной терапии.

Таким образом, кристаллические формы соединения могут быть использованы по отдельности или в сочетании с другими диагностическими, антикоагулянтными, антитромбоцитарными, фибринолитическими, антитромботическими и/или профибринолитическими веществами. Например, дополнительное введение ингибиторов фактора X<sub>IIa</sub> со стандартным гепарином, низкомолекулярным гепарином, прямым ингибитором тромбина (т.е. гирудином), аспирином, антагонистами рецептора фибриногена, стрептокиназой, урокиназой и/или тканевым активатором плазминогена может привести к улучшению антитромботической или тромболитической действенности или эффективности. Кристаллы, описанные в настоящем документе, могут быть введены для лечения тромботических осложнений у различных животных, таких как приматы, включая человека, овец, лошадей, крупного рогатого скота, свиней, собак, крыс и мышей. Ингибирование фактора X<sub>IIa</sub> может быть полезным не только в антикоагулянтной терапии отдельных лиц, имеющих тромботические заболевания, но и когда может потребоваться ингибирование свертывания крови, такое как предотвращение свертывания хранящейся цельной крови и для предотвращения коагуляции в других биологических образцах для исследования или хранения. Таким образом, любой ингибитор фактора X<sub>IIa</sub>, в том числе кристаллические формы соединения, которые описаны в настоящем документе, могут быть добавлены к или контактировать с любой средой, содержащей или предположительно содержащей фактор X<sub>IIa</sub>, и в которой может быть желательным ингибирование свертывания крови.

Кристаллические формы соединения могут применяться в комбинации с любым гипотензивным средством или средством, регулирующим холестерин или липид, или одновременно при лечении рестеноза, атеросклероза или высокого кровяного давления. Некоторые примеры веществ, которые могут применяться в комбинации с новой формой соединения по настоящему изобретению при лечении высокого кровяного давления включают, например, соединения следующих классов, бета-блокаторы, ингибиторы ACE (АПФ), блокаторы кальциевых каналов и антагонисты альфа-рецепторов. Некоторые примеры веществ, которые могут быть использованы в комбинации с соединением по изобретению для лечения повышенных уровней холестерина или нормализации уровня липидов включают соединения, известные как ингибиторы HMG-CoA-редуктазы или соединения класса фибраторов.

Соответственно, компоненты (a) и (b) по настоящему изобретению могут присутствовать в составе вместе, в одной дозированной единице (другими словами, объединены вместе в одной капсуле, таблетке, порошке или жидкости и т.д.) как комбинированный продукт. Когда компоненты (a) и (b) не содержатся вместе в одной дозированной единице, компонент (a) может вводиться одновременно с компонентом (b) или в любом порядке; например компонент (a) по настоящему изобретению может быть введен первым с последующим введением компонента (b), или они могут быть введены в обратном порядке. Если компонент (b) содержит более одного вещества, эти вещества могут быть введены одновременно или в любой последовательности. При введении в разное время предпочтительно, чтобы введение компонента (a) и (b) происходило с интервалом менее чем около одного часа. Предпочтительно способ введения компонентов (a) и (b) представляет собой оральный. Хотя это может быть предпочтительным, чтобы компонент (a) и компонент (b) оба вводились одним путем (т.е., например, оба перорально) или в одной лекарственной форме, при желании, они могут быть введены каждый различными способами (иными словами, например, один компонент комбинированного продукта может быть введен орально, и другой компонент может быть введен внутривенно) или в различных лекарственных формах.

Фармацевтические наборы, которые могут применяться для лечения различных расстройств и которые включают терапевтически эффективное количество фармацевтической композиции, содержащей новую форму соединения в одном или более стерильном контейнере, также входят в объем настоящего изобретения. Наборы могут дополнительно содержать обычный фармацевтический набор компонентов, как было бы очевидно для специалиста в данной области техники, использующего настоящее изобретение. Стерилизация контейнера может проводиться с использованием обычной методики стерилизации, хорошо известной специалистам в данной области.

Пример 271. Получение монокристаллических форм H.5-1 и HCl:SA-1.

271A. Рентгеновское исследование монокристаллических форм H.5-1 и HCl:SA-1.

Данные рентгенографического исследования монокристаллов получали на дифрактометре Bruker AXS APEX II с генератором MicroStarH, используя Cu-K $\alpha$  излучение ( $\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$ ). Индицирование и обработка данных измерений интенсивности рентгеновских лучей выполняли с программным обеспечением APEX2 (Bruker AXS, Inc., Madison, Wisconsin, USA). Структуру определяли прямыми методами и уточняли на основании наблюдавшихся отражений, используя кристаллографическую программу SHELXTL (Bruker AXS, Inc., Madison, Wisconsin, USA). Полученные параметры решетки атомного кристалла (координаты и температурные факторы) уточняли полноматричным методом наименьших квадратов. Функция, минимизирующая в масштабах, представляет собой  $\Sigma_w(|F_O| - |F_C|)^2$ . Р определяется  $\Sigma|F_O| - |F_C|/\Sigma|F_O|$ , вместе с тем  $R_w = [\Sigma_w(|F_O| - |F_C|)^2 / \Sigma_w |F_O|^2]^{1/2}$ , где w представляет собой соответствующую весовую функцию на основе ошибок в экспериментально измеренных интенсивностях. Разностные карты Фурье были рассмотрены на всех стадиях уточнения. Все неводородные атомы были уточнены с учетом

анизотропных тепловых параметров колебаний. Атомы водорода были рассчитаны из идеализированной геометрии со стандартными длиной связи и углами и уточнены с использованием ходовой модели.

271B. Получение монокристаллической формы H.5-1.

Кристаллическую форму H.5-1 (полугидрат) получали путем добавления 3 мг (S,E)-4-(2-(3-(3-хлор-2-фтор-6-(1Н-тетразол-1-ил)фенил)акрилоил)-5-(4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-карбоксамидо)бензойной кислоты к 0.7 мл раствора этилацетата и метанола (1:1). Через один день медленного выпаривания раствора при комнатной температуре получали желтые кристаллы прозрачной формы.

Данные кристаллической структуры:

Постоянные решетки:

$$a = 13.6547(3) \text{ \AA},$$

$$b = 18.7590(3) \text{ \AA},$$

$$c = 24.7370(5) \text{ \AA},$$

$$\alpha = 90^\circ,$$

$$\beta = 90^\circ,$$

$$\lambda = 90^\circ,$$

$$\text{Объем ячейки} = 6336.3(2) \text{ \AA}^3,$$

Кристаллическая система: орторомбическая,

Пространственная группа: 12(1)2(1)2(1),

Молекулы/ассиметричная ячейка: 1,

$$\text{Плотность (рассчитанная)} = 1.401 \text{ мг/м}^3,$$

Измерения кристаллической формы проводили при температуре около 23°C.

Таблица 20

Атомные координаты ( $\times 10^4$ ) и эквивалентные изотропные параметры смещений  
( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) для соединения (I) H.5-1

	x	y	z	U(eq)*
Cl(1)	1142(1)	8638(1)	1383(1)	89(1)
F(1)	1133(2)	7271(1)	862(1)	67(1)
O(1)	1102(2)	5533(1)	-724(1)	52(1)
O(2)	-779(1)	4373(1)	15(1)	48(1)
O(3)	-4534(2)	4606(1)	-1807(1)	62(1)
O(4)	-3952(2)	3964(2)	-2477(1)	109(1)
O(5)	3532(2)	3748(1)	1408(1)	63(1)
N(1)	1127(2)	8164(1)	-968(1)	56(1)
N(2)	1654(2)	7703(2)	-1270(1)	73(1)
N(3)	1416(3)	7825(2)	-1768(2)	91(1)
N(4)	759(3)	8363(2)	-1810(1)	97(1)
N(5)	1100(2)	5019(1)	102(1)	35(1)
N(6)	-311(2)	4095(1)	-837(1)	46(1)
N(7)	2057(2)	3304(1)	1616(1)	43(1)
N(8)	2218(2)	3810(1)	2664(1)	57(1)
C(1)	1203(2)	8493(2)	699(1)	57(1)
C(2)	1257(2)	9049(2)	342(2)	59(1)

C(3)	1267(2)	8920(2)	-203(2)	54(1)
C(4)	1218(2)	8232(2)	-398(1)	46(1)
C(5)	1210(2)	7639(1)	-54(1)	41(1)
C(6)	1193(2)	7804(2)	496(1)	49(1)
C(7)	593(3)	8565(2)	-1310(2)	81(1)
C(8)	1150(2)	6900(1)	-250(1)	42(1)
C(9)	1279(2)	6305(1)	22(1)	45(1)
C(10)	1151(2)	5598(1)	-230(1)	38(1)
C(11)	947(2)	4321(1)	-154(1)	33(1)
C(12)	1229(2)	3707(1)	214(1)	36(1)
C(13)	1543(2)	3812(1)	746(1)	35(1)
C(14)	1604(2)	4554(1)	977(1)	38(1)
C(15)	912(2)	5043(1)	686(1)	39(1)
C(16)	1171(2)	3021(1)	5(1)	50(1)
C(17)	1412(2)	2438(2)	321(1)	59(1)
C(18)	1711(2)	2537(2)	845(1)	55(1)
C(19)	1785(2)	3214(1)	1053(1)	41(1)
C(20)	-134(2)	4263(1)	-318(1)	35(1)
C(21)	-1221(2)	4098(2)	-1108(1)	42(1)
C(22)	-1223(3)	3919(2)	-1650(1)	76(1)
C(23)	-2072(3)	3948(2)	-1947(1)	78(1)
C(24)	-2943(2)	4163(2)	-1711(1)	47(1)
C(25)	-2940(2)	4313(1)	-1170(1)	40(1)
C(26)	-2096(2)	4271(1)	-864(1)	42(1)
C(27)	-3846(3)	4228(2)	-2041(1)	57(1)
C(28)	2912(2)	3605(2)	1747(1)	45(1)
C(29)	3099(2)	3770(2)	2335(1)	56(1)
C(30)	1304(2)	3112(2)	2016(1)	59(1)
C(31)	1666(3)	3151(2)	2584(1)	67(1)
C(32)	2477(4)	3923(2)	3236(1)	90(1)
O(1S)	1006(2)	5000	2500	50(1)

\* U(экв.) определяется как одна треть следа ортогонализованного  $U^{ij}$  тензора.

## 271C. Получение монокристаллической формы HCl SA-1.

Кристаллическую форму HCl.SA-1(сольватированнаяmono-HCl соль) получали путем добавления 2 мг соединения (I) к 0.7 мл раствора метанола, 2-бутанона и бутилацетата (2.1.1). Через один день медленного выпаривания раствора при комнатной температуре получали желтые кристаллы призматической формы.

Данные кристаллической структуры:

Постоянные решетки

$$a = 8.3746(2) \text{ \AA},$$

$$b = 20.2236(5) \text{ \AA},$$

$$c = 21.3099(6) \text{ \AA},$$

$$\alpha = 90^\circ,$$

$$\beta = 90^\circ,$$

$$\lambda = 90^\circ,$$

$$\text{Объем ячейки} = 3609.14(16) \text{ \AA}^3,$$

Кристаллическая система: орторомбическая,

Пространственная группа: P2(1)2(1)2(1),

Молекулы/ассиметричная ячейка: 1,

$$\text{Плотность (рассчитанная)} = 1.368 \text{ мг/м}^3,$$

Измерения кристаллической формы проводили при температуре около 23°C.

Таблица 21

Атомные координаты ( $\times 10^4$ ) и эквивалентные изотропные параметры смещений ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) для соединения (I) HCl:SA-1

	x	y	z	U(eq)*
Cl(2)	4183(3)	7590(1)	7388(1)	73(1)
C(1)	5350(8)	5357(3)	-5(3)	58(2)
C(2)	5189(9)	5113(3)	606(3)	62(2)
C(3)	6122(9)	4563(3)	743(3)	62(2)
C(4)	7131(8)	4259(3)	322(4)	63(2)
C(5)	7186(9)	4508(4)	-278(4)	71(2)
C(6)	6312(9)	5055(4)	-435(3)	72(2)
C(7)	3624(12)	6026(4)	-680(4)	87(2)
C(8)	4120(11)	5408(4)	1083(3)	76(2)
C(9)	3311(10)	5137(4)	1500(4)	78(2)
C(10)	2308(8)	5511(3)	1938(3)	57(2)
C(11)	481(11)	4538(3)	1991(4)	79(2)
C(12)	-331(9)	4186(3)	2541(4)	71(2)
C(13)	-1725(8)	4599(3)	2754(3)	56(2)
C(14)	-1568(8)	5294(3)	2755(3)	51(2)
C(15)	41(8)	5604(3)	2612(3)	50(2)
C(16)	-3161(9)	4326(3)	2946(3)	59(2)
C(17)	-4444(9)	4719(4)	3106(3)	69(2)
C(18)	-4286(9)	5400(4)	3088(4)	70(2)
C(19)	-2842(8)	5689(3)	2911(3)	60(2)
C(20)	938(8)	5679(3)	3244(3)	54(2)
C(21)	971(8)	6440(3)	4151(3)	53(2)
C(22)	2064(8)	6122(3)	4526(3)	61(2)
C(23)	2282(8)	6336(4)	5147(3)	62(2)
C(24)	1416(8)	6856(3)	5378(3)	54(2)
C(25)	315(9)	7169(3)	4999(3)	64(2)
C(26)	103(9)	6969(3)	4387(3)	62(2)
C(27)	1629(9)	7122(4)	6032(3)	67(2)
C(28)	-4232(14)	3275(4)	2493(4)	101(3)
C(29)	-3869(13)	2532(4)	2464(4)	96(3)
C(30)	-2699(9)	2550(3)	3483(3)	66(2)
C(31)	-2625(9)	3285(3)	3458(3)	60(2)
C(32)	-5588(10)	2286(4)	3384(5)	102(3)
Cl(1)	8255(3)	3595(1)	563(1)	95(1)
F(1)	6062(6)	4310(2)	1340(2)	93(1)
N(1)	4510(8)	5920(3)	-180(3)	71(2)
N(2)	4579(11)	6492(3)	148(3)	96(2)
N(3)	3701(14)	6911(4)	-149(5)	123(3)
N(4)	3089(12)	6638(4)	-679(4)	116(3)
N(5)	1037(7)	5207(2)	2179(2)	58(1)
N(6)	645(7)	6263(2)	3524(2)	58(1)
N(7)	-3312(7)	3606(2)	2977(3)	60(1)
N(8)	-3972(7)	2250(3)	3097(3)	68(2)
O(1)	2620(6)	6081(2)	2096(2)	70(1)
O(2)	1744(6)	5235(2)	3463(2)	63(1)
O(3)	971(7)	7602(3)	6233(2)	91(2)
O(4)	2705(7)	6777(2)	6357(2)	81(2)
O(5)	-1867(7)	3575(2)	3864(3)	80(2)
O(1S)	8222(7)	5981(2)	1227(2)	70(1)
O(2S)	489(6)	5435(3)	69(3)	103(2)
O(3SB)	9450(30)	6486(13)	631(17)	126(8)
O(3SA)	9170(30)	6463(11)	1022(13)	136(7)
O(3SC)	9560(30)	6237(13)	140(14)	137(8)

\* U(экв.) определяется как одна треть следа ортогоанализованного  $U^{ij}$  тензора.

Пример 272-272A. Получение формы HCl:SA-1.

В реакторе 415 г высущенного сырого соединения (I) растворяли в 9.0 кг раствора этанола 200 proof и очищенной воды (70:30). Эту смесь нагревали до 66°C и отфильтровали в другой реактор. 708 г раствора этанол/вода использовали для промывки первого реактора и переносили через фильтр в реактор, со-

держащий смесь растворов. Температуру загруженного образца снижали до 50°C и добавляли 2.24 г соединения (I) одной порцией. Через 30 мин загрузку охлаждали до 0°C на протяжении 4 ч и выдерживали при этой температуре в течение 60 мин. Температуру смеси затем повышали до 50°C на протяжении 2 ч и выдерживали в течение дополнительных 30 мин. Повторно температуру смеси затем понижали до 0°C на протяжении 4 ч и к смеси добавляли 2.9 л этанола 200 proof. Суспензию фильтровали при 0°C и отфильтрованный осадок дважды промывали 0.9 л этанола 200 proof. Отфильтрованный осадок высушивали в вакуумной печи при 40°C в течение минимум 12 ч, пока содержание этанола не составило <6.6 мас.%. Полученный кристалл подвергали исследованиям PXRD (GADDS-NB), гибридной PXRD (изоструктурного аналога), DSC и TGA и результат показан на фиг. 1, 4 и 7.

Данные PXRD получали с использованием Bruker C2 GADDS. Излучение Cu K $\alpha$  (40 кВ, 40 мА). Расстояние образец-детектор составляло 15 см. Порошкообразные образцы помещали в запаянные стеклянные капилляры диаметром 1 мм или меньше; капилляр вращался во время сбора данных. Данные собирали в интервале приблизительно 2°≤35° со временем экспозиции образца по меньшей мере 1000 с. Полученные в результате двумерные дифракционные линии объединяли для создания стандартной одномерной рентгенограммы с шагом 0.5° 2-тета в приблизительном диапазоне от 2 до 35° 2-тета.

"Гибридные" смоделированные порошковые рентгенограммы получали, как описано в литературе (Yin, S.; Scaringe, R.P.; DiMarco, J.; Galella, M. and Gougoutas, J.Z., American Pharmaceutical Review, 2003, 6, 2, 80). Параметры ячеек при комнатной температуре получали, выполняя уточнение параметров ячеек, используя программу CellRefine.xls. Ввод данных в программу включает 2-тета позиции приблизительно 10 отражений, полученных от экспериментальных порошковых рентгенограмм при комнатной температуре; соответствующие индексы Миллера, hkl, были определены на основе данных монокристалла, собранных для изоструктурного аналога. Кристаллическую структуру целевой молекулы определяли в две стадии: (1) путем замены аналоговой молекулы в экспериментальной аналоговой кристаллической структуре на целевую молекулу. Эта стадия фиксирует ориентацию и положение целевой молекулы в элементарной ячейке аналогового соединения; (2) размещение целевой молекулы при комнатной температуре в ячейке, полученной из экспериментальной PXRD целевой молекулы, как описано выше. На этой стадии молекулы размещаются таким образом, что фиксируются размер и форма молекулы и позиция молекул по отношению к исходной ячейке, но позволяет межмолекулярным расстояниям увеличиваться/уменьшаться с ячейкой. Новая (гибридная) PXRD была рассчитана (с помощью либо программного обеспечения Alex, либо LatticeView) на основании кристаллической структуры, образованной, как описано выше.

#### DSC (открытый тигель).

Эксперименты DSC проводились на оборудовании TA INSTRUMENTS® модели Q2000, Q1000 или 2920. Образец (около 2-10 мг) взвешивали в алюминиевом тигле и записывали с точностью до сотой доли миллиграмма и передавали на DSC. Прибор продували газообразным азотом при 50 мл/мин. Данные снимали в интервале между комнатной температурой и 300°C при скорости нагрева 10°C/мин. Была получена кривая с эндотермическими пиками, направленными вниз.

#### TGA (открытый тигель).

Эксперименты TGA проводили на оборудовании TA INSTRUMENTS® модели Q5000, Q500 или 2950. Образец (около 4-30 мг) помещали в платиновый тигель, предварительно взвешенный. Массу образца точно измеряли и записывали до тысячной доли миллиграмма на приборе. Термостат продували газообразным азотом при 100 мл/мин. Данные снимали в интервале между комнатной температурой и 300°C при скорости нагрева 10°C/мин.

#### Пример 273.

##### 273A. Получение формы H.5-1.

60 г высшенного сырого соединения (I) растворяли в 240 мл этанола 200 Proof (4 мл/г) при комнатной температуре. Одной порцией добавляли 13.25 мл триэтиламина (1.1 экв.) и реакционную смесь выдерживали в течение минимум 3 ч. Раствор охлаждали до 0°C и оставляли при этой температуре на протяжении минимум 30 мин. Суспензию фильтровали и твердые вещества промывали 30 мл этанола 200 proof (0.5 мл/г).

Отфильтрованный осадок растворяли в 600 мл очищенной воды (10 мл/г) и перемешивали в течение минимум 30 мин при комнатной температуре. Суспензию фильтровали и твердые вещества промывали 120 мл очищенной воды (2 мл/г) и затем 180 мл очищенной воды (3 мл/г). Отфильтрованный осадок высушивали при 45°C под вакуумом в течение минимум 12 ч. Полученный кристалл подвергали дальнейшему анализу и результаты представлены на фиг. 2, 6 и 9.

#### Пример 274.

##### 274A. Получение формы P13.

Суспензию из 6.8 г примера 271 в 33 мл метанола (4.9 мл/г) и 102 мл дихлорметана (15 мл/г) нагревали до 40°C, образовывался гомогенный раствор. Атмосферную перегонку с добавлением постоянного объема дихлорметана (136 мл) на протяжении следующего часа с поддержанием температуры смеси при 40°C. Смесь охлаждали до 15°C и производили замену растворителя с раствора дихлорметан/метанол на

этилацетат при постоянном объеме при пониженном давлении (150 мм Hg). Температуру смеси поднимали до 37°C и использовали 400 мл этилацетата для завершения замены растворителя с оставшимися 136 мл этилацетата в реакторе. Смесь охлаждали до 20°C и выдерживали в течение 12 ч. Суспензию фильтровали и полученный отфильтрованный остаток высушивали при 50°C при пониженном давлении в течение 6 ч. Высушенный материал исследовали методами PXRD, твердотельного ядерного магнитного резонанса (SSNMR), результаты представлены на фиг. 3, 5, 8, 10 и 11.

Твердотельную  $^{13}\text{C}$ -ЯМР спектроскопию с кросс-поляризацией и вращением под "магическим углом" (CP/MAS) проводили на спектрометре Bruker AV III, работающем на протонной частоте 400.1 МГц. Твердые образцы центрифугировали при 13 кГц в 4 мм ZrO<sub>2</sub> роторе. Время контактирования составляло 3 мс и поднималось в протонном канале от 50 до 100% (A.E. Bennett et al., J. Chem. Phys., 1995, 103, 6951), (G. Metz, X. Wu and SO. Smith, J. Magn. Reson. A., 1994, 110, 219-227). Задержка релаксации сохранялась при 20 с. Расщепление протонов проводили с использованием TPPM последовательности с пульсацией 4 мкс (номинальная ширина диапазона 62.5 кГц). Ширина спектральной полосы составляет 300 м.д. с центром при 100 м.д. Получали 4096 точек данных и 8192 заполненных нулями перед аподизацией с расширением линий 20 Гц. Обычно добавляли 2096 сигнала свободной индукции. Спектры непрямо соотносили с TMS с использованием 3-метилглутаровой кислоты (D. Barich, E. Gorman, M. Zell, and E. Munson, Solid State Nuc. Mag. Res., 2006, 30, 125-129). Для каждого эксперимента использовали приблизительно 70 мг образца.

Твердотельный F-ЯМР при вращении под "магическим углом" (MAS) и твердотельную F-ЯМР спектроскопию с кросс-поляризацией и вращением под "магическим углом" (CP/MAS) проводили на спектрометре Braker AV III, работающем на протонной частоте 400.1 МГц. Твердые образцы центрифугировали при 11, 12 и 13 кГц в 4 мм ZrO<sub>2</sub> роторе. Представлены данные, собранные при 13 кГц. Задержка релаксации сохранялась при 30 с при MAS и 5 с при CP/MAS экспериментах. Расщепление протонов проводили при CP/MAS экспериментах с использованием TPPM последовательности с пульсацией 4 мкс (номинальная ширина диапазона 62.5 кГц). Ширина спектральной полосы составляла 500 м.д. с центром при -100 м.д. Получали 4096 точек данных и 8192 заполненных нулями перед аподизацией с расширением линий 20 Гц. Обычно добавляли 256 сигналов свободной индукции. Спектры непрямо соотносили с CCl<sub>3</sub>F с использованием PTFE (при -122 м.д.).

Были получены различные формы (S,E)-4-(2-(3-(3-хлор-2-фтор-6-(1Н-тетразол-1-ил)фенил)акрилоил)-5-(4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-карбоксамидо)бензойной кислоты и ее сольватов, и положения их характеристических пиков приведены в табл. 22. Данные элементарной ячейки и другие свойства этих примеров приведены в табл. 23-25. Параметры базисной ячейки получали с помощью рентгеноструктурного анализа монокристаллического образца. Подробное описание базисных ячеек можно найти в главе 3 Stout & Jensen, "X-Ray Structure Determination: A Practical Guide", (MacMillian, 1968).

Таблица 22

Положения характеристических дифракционных пиков (градусы  $2\theta \pm 0.1$ ) @ RT на основе дифрактограммы высокого качества, полученной на дифрактометре (CuK $\alpha$ ) с вращающимся капилляром с  $2\theta$ , калиброванным по NIST или другому подходящему стандарту

HCl:SA-1	Основание Н.5-1	Основание Р13
6.0	5.9	8.4
8.3	7.2	8.9
8.7	12.0	12.7
12.3	15.7	17.9
16.2	17.2	
16.7	18.9	
17.5	20.3	
19.9	24.2	
20.4	26.1	

Таблица 23

Параметры ячейки для монокристалла (исходные) и гибрида (уточненные) для формы HCl: SA-1

Параметр ячейки	Исходные	Уточненные
<b>a (Å)</b>	8.3746	8.2562
<b>b(Å)</b>	20.2236	20.2918
<b>c(Å)</b>	21.3099	21.2423
<b>α°</b>	90	90
<b>β°</b>	90	90
<b>γ°</b>	90	90
<b>Объем (Å³)</b>	3609.14	3558.77

Таблица 24

Химические сдвиги углерода (относительно внешнего TMS) для Р13

№. (м.д.)

1	23.8
2	24.8
3	41.1
4	43.0
5	45.1
6	45.9
7	48.5
8	49.0
9	51.0
10	52.4
11	56.8
12	57.6
13	58.6
14	61.7
15	118.1
16	121.7
17	122.0
18	122.5
19	123.0
20	124.2
21	126.1
22	127.1
23	127.9
24	129.0
25	129.9
26	130.5
27	130.6
28	131.8
29	132.6
30	133.3
31	135.0
32	139.9
33	140.4
34	143.6
35	146.1
36	147.3
37	156.6
38	157.9
39	159.2
40	160.4
41	165.7
42	166.3
43	168.7
44	169.7
45	171.4

Таблица 25

F-19 химические сдвиги (относительно внешнего  $\text{CCl}_3\text{F}$ ) для Р13

№. (м.д.)

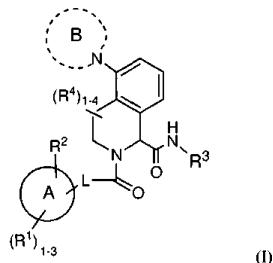
1 -109.8

2 -106.3

Многочисленные модификации и вариации по настоящему изобретению возможны в свете вышеизложенных идей. Поэтому следует понимать, что в пределах объема прилагаемой формулы изобретения изобретение может быть осуществлено на практике иным способом, чем конкретно описано в настоящем документе.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

## 1. Соединение формулы (I)



или его стереоизомер, фармацевтически приемлемая соль, в котором кольцевая группа А представляет собой фенил;

кольцевая группа В представляет собой 4-7-членный гетероциклический, содержащий атомы углерода и 1-3 дополнительных гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N,  $\text{NR}^6$ , O и  $\text{S(O)}_p$ ; необязательно, кольцевая группа В образует конденсированное кольцо или спирокольцо с 5-6-членным гетероциклическим, содержащим атомы углерода и 1-2 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из  $\text{NR}^6$  и O; кольцевая группа В, включая конденсированную кольцевую структуру или спирокольцо, необязательно замещена 1-2  $\text{R}^5$ ;

$\text{L}$  представляет собой  $-\text{CR}^{10}=\text{CR}^{10}-$ ;

$\text{R}^1$  в каждом случае выбран из группы, состоящей из H и гало;

$\text{R}^2$  выбран из группы, состоящей из H, гало, CN, OH,  $\text{C}_{1-4}\text{алкокси}$ ,  $\text{C}_{1-6}\text{галоалкила}$ ,  $\text{C}_{1-6}\text{галоалкокси}$ ,  $\text{CO(C}_{1-4}\text{алкил)}$ ,  $\text{CONH}_2$ ,  $\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{CH}_2\text{NH}_2$  и 5-членного гетероцикла, содержащего атомы углерода и 4 N гетероатомов;

$\text{R}^3$  выбран из группы, состоящей из  $\text{C}_{1-6}\text{алкила}$ , замещенного 1  $\text{R}^{3a}$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{-C}_{3-6}\text{циклоалкила}$ , замещенного 0-1  $\text{R}^{3a}$ , фенила, пиперидинила или индазолила; где указанный фенил или индазолил замещен 0-2  $\text{R}^{3a}$ ;

$\text{R}^{3a}$  в каждом случае выбран из группы, состоящей из гало,  $\text{C}_{1-4}\text{алкокси}$ , OH,  $\text{C}_{1-4}\text{алкокси}$ , CN,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}\text{алкил})$ ,  $\text{CONH}_2$ ,  $\text{CONH}(\text{C}_{1-6}\text{алкил})$ ,  $\text{CON}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})_2$ ,  $-\text{CONH-C}_{1-4}\text{алкилен-CO}_2(\text{C}_{1-4}\text{алкил})$ ,  $-\text{CONHCO}_2\text{C}_{1-4}\text{алкила}$ ,  $-\text{CONH-C}_{1-4}\text{алкилен-NHCO}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})$ ,  $-\text{CONH-C}_{1-4}\text{алкилен-CONH}_2$ ,  $-\text{NHCOC}_{1-4}\text{алкила}$ ,  $-\text{NHCOC}_2(\text{C}_{1-4}\text{алкил})$ ,  $-\text{CO}_2(\text{CH}_2)_{1-2}\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{алкила})$ ,  $-\text{CO}_2(\text{CH}_2)_{1-2}\text{CON}(\text{C}_{1-4}\text{алкила})_2$ ,  $\text{R}^f$ ,  $\text{CONHR}^f$  и  $-\text{CO}_2\text{R}^f$ ;

$\text{R}^4$  в каждом случае выбран из группы, состоящей из H и  $\text{C}_{1-4}\text{алкила}$ ;

$\text{R}^5$  в каждом случае выбран из группы, состоящей из H, =O, гало,  $\text{C}_{1-4}\text{алкокси}$ , OH, CN,  $\text{NH}_2$ ,  $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})_2$ ,  $\text{C}_{1-4}\text{алкокси}$ ,  $-\text{OCO}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})$ ,  $-\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}\text{алкил})$ ,  $-\text{CONH}_2$ ,  $-\text{CONR}^9(\text{C}_{1-4}\text{алкил})$ ,  $-\text{CON}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})_2$ ,  $\text{R}^8$ ,  $-\text{COR}^8$  и  $-\text{CO}_2\text{R}^8$ ;

$\text{R}^6$  выбран из группы, состоящей из H,  $\text{C}_{1-4}\text{алкокси}$ ,  $-\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}\text{алкил})$ ,  $-\text{CO}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})$ ,  $-\text{CONH}_2$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})_2$ ,  $-\text{CONR}^9\text{-C}_{1-4}\text{алкилен-N}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})_2$ ,  $-\text{CONR}^9\text{-C}_{1-4}\text{алкилен-CO}_2(\text{C}_{1-4}\text{алкил})$ ,  $\text{R}^8$ ,  $-\text{COR}^8$  и  $-\text{CO}_2\text{R}^8$ ;

$\text{R}^7$  в каждом случае выбран из группы, состоящей из H и  $\text{C}_{1-4}\text{алкокси}$ ;

$\text{R}^8$  в каждом случае выбран из группы, состоящей из фенила и  $-(\text{CH}_2)_n\text{-5-6-членного гетероцикла}$ , содержащего атомы углерода и 1-2 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из N,  $\text{NR}^d$  и O; где указанные фенил и гетероциклический фрагмент необязательно замещены =O;

$\text{R}^9$  в каждом случае выбран из группы, состоящей из H и  $\text{C}_{1-4}\text{алкокси}$ ;

$\text{R}^{10}$  в каждом случае представляет собой H;

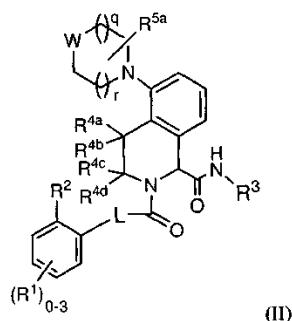
$\text{R}^d$ , в каждом случае независимо, выбран из группы, состоящей из H,  $\text{C}_{1-4}\text{алкокси}$ ,  $\text{CO}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})$ ,  $\text{COCF}_3$ ,  $\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}\text{алкил})$  и  $\text{R}^f$ ;

$\text{R}^f$ , в каждом случае независимо, выбран из группы, состоящей из  $-(\text{CH}_2)_n\text{-C}_{3-6}\text{циклоалкила}$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{-фенила}$  и  $-(\text{CH}_2)_n\text{-триазола}$ ; где каждый кольцевой фрагмент замещен 0-1  $\text{R}^g$ ;

$\text{R}^g$  представляет собой  $\text{C}_{1-4}\text{алкокси}$ ;

n в каждом случае выбран из 0, 1, 2 и 3 и  
p в каждом случае выбран из 0 и 2.

2. Соединение по п.1, имеющее формулу (II)



или его стереоизомер, фармацевтически приемлемая соль, где

W выбран из группы, состоящей из CR<sup>5b</sup>R<sup>5c</sup>, O, S(O)<sub>p</sub> и NR<sup>6</sup>;

R<sup>4a</sup>, R<sup>4b</sup>, R<sup>4c</sup> и R<sup>4d</sup> независимо выбраны из группы, состоящей из H и F;

R<sup>5a</sup> выбран из группы, состоящей из H и =O;

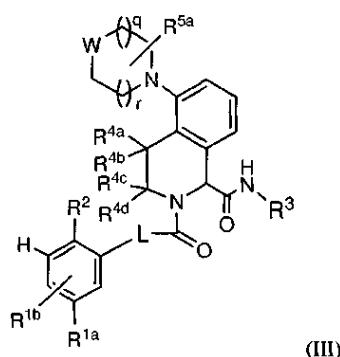
R<sup>5b</sup> и R<sup>5c</sup> независимо выбраны из группы, состоящей из H, гало, C<sub>1-4</sub>алкила, OH, CN, NH<sub>2</sub>, -N(C<sub>1-4</sub>алкил)<sub>2</sub>, C<sub>1-4</sub>алкокси, -OCO-C<sub>1-4</sub>алкила, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub>алкил), -CONH<sub>2</sub>, -CONR<sup>9</sup>(C<sub>1-4</sub>алкил), -CON(C<sub>1-4</sub>алкил)<sub>2</sub>, R<sup>8</sup>, -OR<sup>8</sup>, -COR<sup>8</sup> и -CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>;

необязательно, R<sup>5b</sup> и R<sup>5c</sup> совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 5-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее атомы углерода и 1-2 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из N, NR<sup>6</sup> и O; где указанный гетероцикл не замещен или замещен =O,

q в каждом случае выбран из 0, 1 и 2 и

r в каждом случае выбран из 0 и 1.

3. Соединение по п.2, имеющее формулу (III)



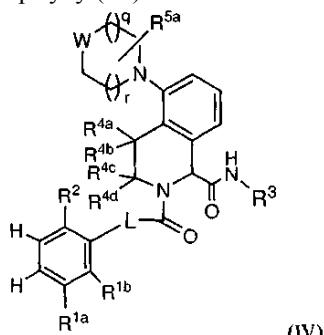
или его стереоизомер, фармацевтически приемлемая соль, где

R<sup>1a</sup> выбран из группы, состоящей из H и гало; R<sup>1b</sup> выбран из группы, состоящей из H и гало;

R<sup>2</sup> независимо выбран из группы, состоящей из H, F, CN, OH, C<sub>1-4</sub>алкокси, -CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, -CO(C<sub>1-4</sub>алкил), -CONH<sub>2</sub>, -COOH и тетразола;

R<sup>3</sup> выбран из группы, состоящей из фенила, замещенного 1-2 R<sup>3a</sup>, C<sub>3-6</sub>циклоалкила, замещенного 1 R<sup>3a</sup>, пиперидинила и индазолила.

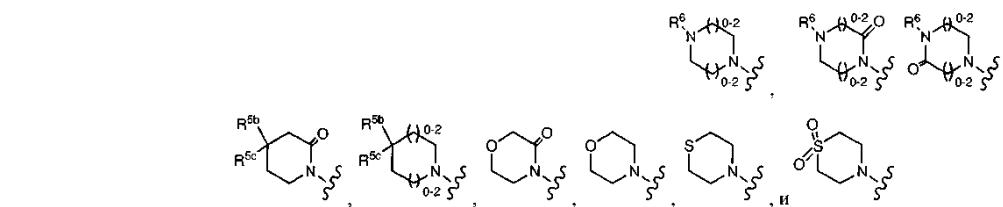
4. Соединение по п.3, имеющее формулу (IV)



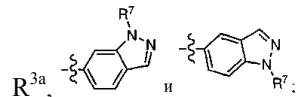
или его стереоизомер, фармацевтически приемлемая соль, где



выбран из группы, состоящей из

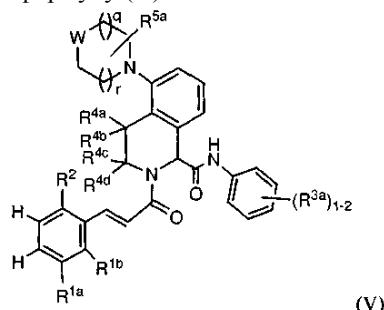


R<sup>3</sup> выбран из группы, состоящей из фенила, замещенного 1-2 R<sup>3a</sup>, C<sub>3-6</sub>-циклоалкила, замещенного 1-2



R<sup>7</sup> выбран из группы, состоящей из H и C<sub>1-4</sub>алкила.

5. Соединение по п.4, имеющее формулу (V)

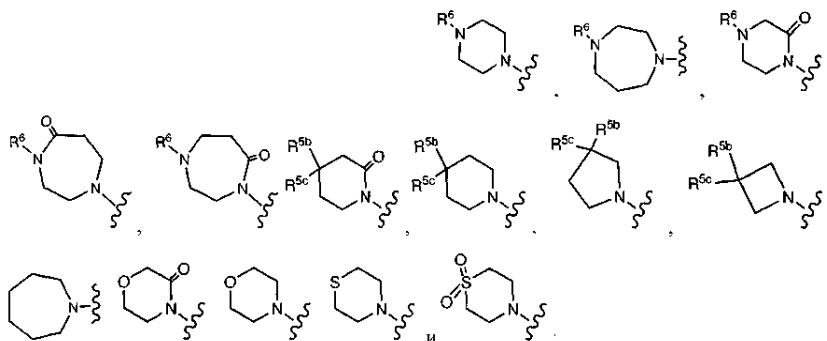


или его стереоизомер, фармацевтически приемлемая соль, где

R<sup>3</sup> представляет собой фенил, замещенный 1-2 R<sup>3a</sup>,



выбран из группы, состоящей из



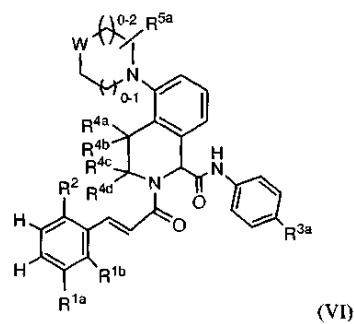
R<sup>3a</sup> в каждом случае выбран из группы, состоящей из H, гало, C<sub>1-4</sub>алкила, OH, C<sub>1-4</sub>алкокси, CN, NH<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub>алкил), -CO<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>O(C<sub>1-4</sub>алкил), -CO<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>CON(C<sub>1-4</sub>алкил)<sub>2</sub>, -CONH<sub>2</sub>, CONH(C<sub>1-4</sub>алкил), -CON(C<sub>1-4</sub>алкил)<sub>2</sub>, -NHCO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub>алкил), R<sup>f</sup>, -CONR<sup>f</sup> и -CO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>;

R<sup>5b</sup> и R<sup>5c</sup> независимо выбраны из группы, состоящей из H, C<sub>1-4</sub>алкила, OH, CN, NH<sub>2</sub>, -N(C<sub>1-4</sub>алкил)<sub>2</sub>, C<sub>1-4</sub>алкокси, -OCO-C<sub>1-4</sub>алкила, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub>алкил), -CONH<sub>2</sub>, -CONR<sup>9</sup>(C<sub>1-4</sub>алкил), -CON(C<sub>1-4</sub>алкил)<sub>2</sub>, R<sup>8</sup>, -COR<sup>8</sup> и -CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>;

необязательно, R<sup>5b</sup> и R<sup>5c</sup> совместно с атомом углерода, к которому они оба присоединены, образуют 5-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из N, NR<sup>6</sup> и O; где указанный гетероцикл не замещен или замещен =O; и

R<sup>6</sup> выбран из группы, состоящей из H, C<sub>1-4</sub>алкила, -CO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub>алкил), -CO(C<sub>1-4</sub>алкил), -CONH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N(C<sub>1-4</sub>алкил)<sub>2</sub>, -CONH-C<sub>1-4</sub>алкилен-N(C<sub>1-4</sub>алкил)<sub>2</sub>, -CONH-C<sub>1-4</sub>алкилен-CO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub>алкил), R<sup>8</sup>, -COR<sup>8</sup> и -CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>.

6. Соединение по п.5, имеющее формулу (VI)



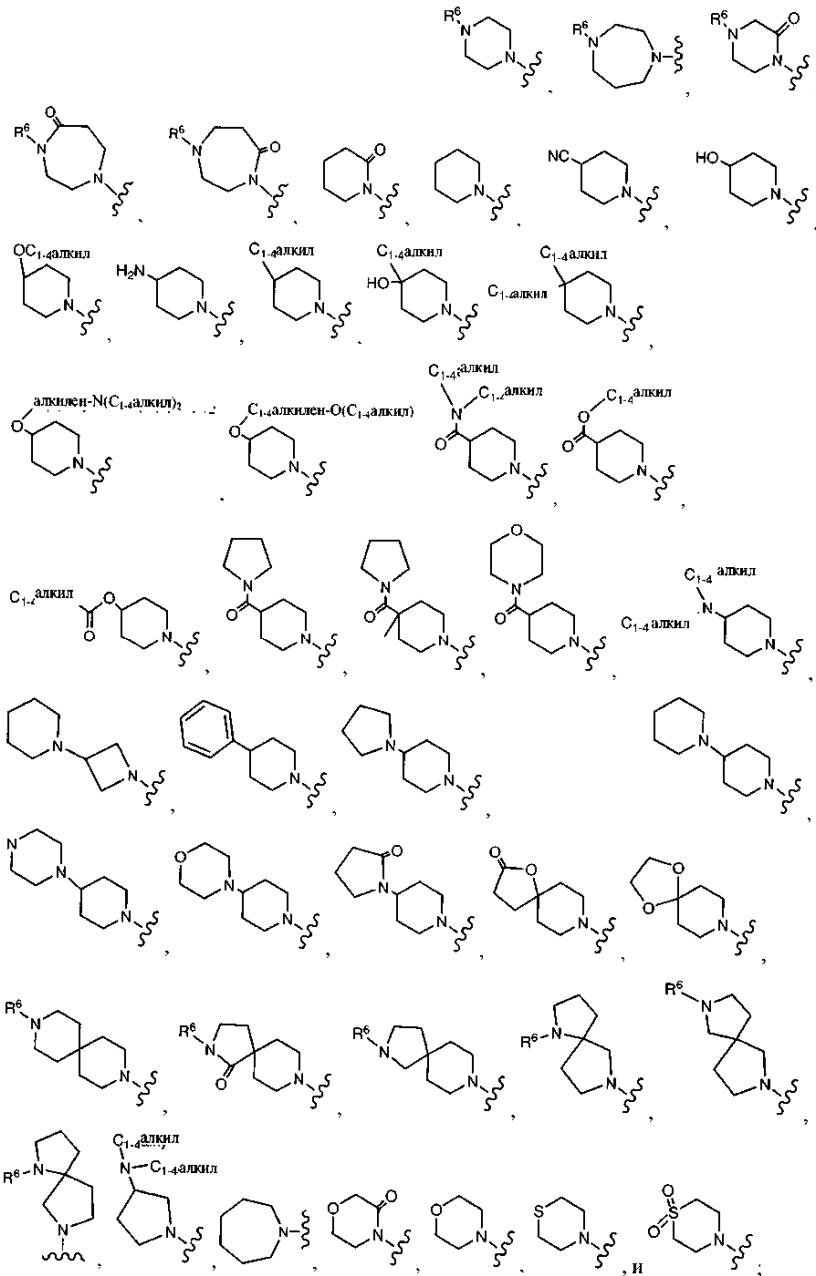
или его стереоизомер, фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>1b</sup> независимо выбран из группы, состоящей из H и F;

$R^{3a}$  выбран из группы, состоящей из H, гало, CN,  $CO_2H$ ,  $-CO_2(C_{1-4}\text{алкил})$ ,  $-CO_2(CH_2)_{1-2}O(C_{1-4}\text{алкил})$ ,  $-CO_2(CH_2)_{1-2}CON(C_{1-4}\text{алкил})_2$ ,  $-CONH_2$ ,  $-CONH(C_{1-4}\text{алкил})$ ,  $-NHCO_2(C_{1-4}\text{алкил})$ ,  $-CO_2(C_{3-6}\text{циклоалкил})$ ,  $-CO_2(CH_2)_{1-2}Ph$  и  $-CO_2(CH_2)_{1-2}\text{триазола}$ .

#### 7. Соединение по п.6, в котором



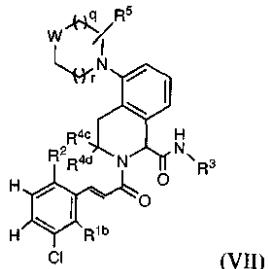
выбран из группы, состоящей из



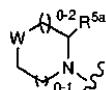
$R^{3a}$  независимо выбран из группы, состоящей из H, F, Cl, CN, CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>Me, -CO<sub>2</sub>Et, -CO<sub>2</sub>(i-Pr), -CO<sub>2</sub>(t-Bu), -CO<sub>2</sub>(n-Bu), -CO<sub>2</sub>(i-Bu), -CO<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OMe, -CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CON(Me)<sub>2</sub>, -NHCO<sub>2</sub>Me, -CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(фенил), -CO<sub>2</sub>(C<sub>3-6</sub>циклоалкил) и -CO<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-триазола; и

$R^6$  выбран из группы, состоящей из H, C<sub>1-4</sub>алкила, -CO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub>алкил), -CO(C<sub>1-4</sub>алкил), -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>N(C<sub>1-4</sub>алкил)<sub>2</sub>, -CONH-C<sub>1-4</sub>алкилен-N(C<sub>1-4</sub>алкил)<sub>2</sub>, -CONH-C<sub>1-4</sub>алкилен-CO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub>алкил), -CH<sub>2</sub>Ph и -CO<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>алкилен-Ph.

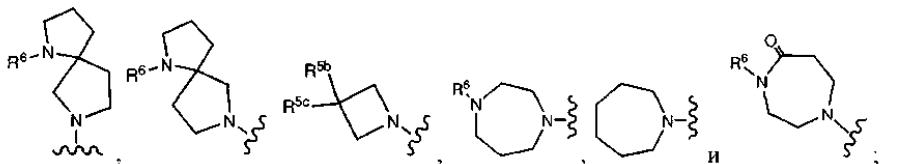
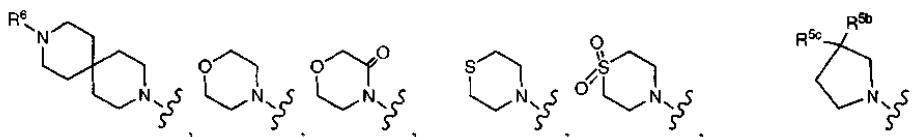
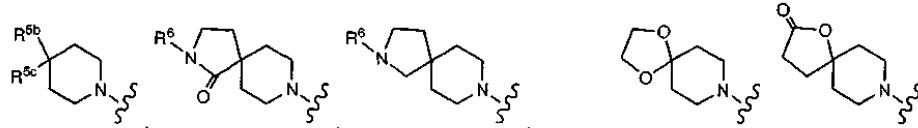
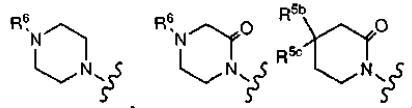
8. Соединение по п.2, имеющее формулу (VII)



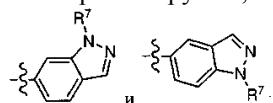
или его стереоизомер, фармацевтически приемлемая соль, где  
 $R^{1b}$  выбран из группы, состоящей из H и F;



выбран из группы, состоящей из



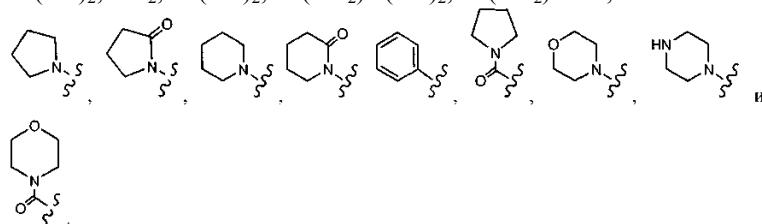
$R^2$  выбран из группы, состоящей из H, F, CN, COMe, OH, OMe, OCHF<sub>2</sub>, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub> и тетразола;  
 $R^3$  выбран из группы, состоящей из фенила, замещенного 1-2  $R^{3a}$ , циклогексила,



$R^{3a}$  независимо выбран из группы, состоящей из H, F, Cl, CN, CO<sub>2</sub>H, -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>Me, -CO<sub>2</sub>Et, -CO<sub>2</sub>(i-Pr), -CO<sub>2</sub>(n-Bu), -CO<sub>2</sub>(i-Bu), -CO<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OMe, -CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CON(Me)<sub>2</sub>, -NHCO<sub>2</sub>Me, -CO<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-триазола и -CO<sub>2</sub>(цикlopентил);

$R^{4c}$  и  $R^{4d}$  независимо выбраны из группы, состоящей из H и Me;

$R^{5b}$  и  $R^{5c}$  независимо выбраны из группы, состоящей из H, F, Me, Et, изопропила, CN, OH, -OMe, -CO<sub>2</sub>Me, -CO<sub>2</sub>Et, -CON(Me)<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, -N(Me)<sub>2</sub>, -O(CH<sub>2</sub>)N(Me)<sub>2</sub>, -O(CH<sub>2</sub>)OMe,



$R^6$  выбран из группы, состоящей из H, Me, -CO<sub>2</sub>Me, -CO<sub>2</sub>(трет-бутил), -COMe, -CONHMe,

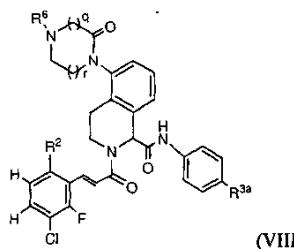
-CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et, CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N(Me)<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N(Me)<sub>2</sub> и -CH<sub>2</sub>Ph;

R<sup>7</sup> выбран из группы, состоящей из H и Me;

q в каждом случае выбран из 0, 1 и 2 и

r в каждом случае выбран из 0 и 1.

9. Соединение по п.8, имеющее формулу (VIII)



или его стереоизомер, фармацевтически приемлемая соль, где

R<sup>2</sup> выбран из группы, состоящей из H, F, CN, COMe, OH, OMe, OCHF<sub>2</sub>, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub> и тетразола;

R<sup>3a</sup> выбран из группы, состоящей из H, F, Cl, CN, CO<sub>2</sub>H, -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>Me, -CO<sub>2</sub>Et, -CO<sub>2</sub>(i-Pr),

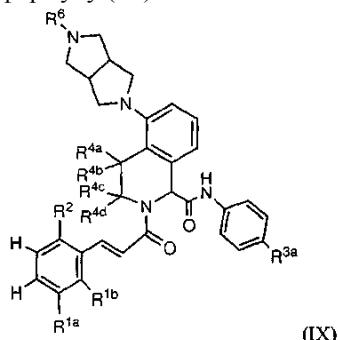
-CO<sub>2</sub>(i-Bu), -CO<sub>2</sub>(n-Bu), -CO<sub>2</sub>(i-Bu) и NHCO<sub>2</sub>Me;

R<sup>6</sup> выбран из группы, состоящей из H, Me, -CO<sub>2</sub>Me, -CO<sub>2</sub>(трет-бутил), -COMe и -CONHMe;

q имеет значения 1 или 2 и

r имеет значение 1.

10. Соединение по п.1, имеющее формулу (IX)



или его стереоизомер, фармацевтически приемлемая соль, в котором

R<sup>1a</sup> выбран из группы, состоящей из H, Cl, C<sub>1-2</sub>алкила и метокси;

R<sup>1b</sup> выбран из группы, состоящей из H и F;

R<sup>6</sup> выбран из группы, состоящей из H, C<sub>1-4</sub>алкила, -CO(C<sub>1-4</sub>алкил), CO<sub>2</sub>H и -CO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub>алкил) и

R<sup>3a</sup> выбран из группы, состоящей из H, F, Cl, CN, CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>Et и -CO<sub>2</sub>(t-Bu).

11. Соединение по п.1, в котором

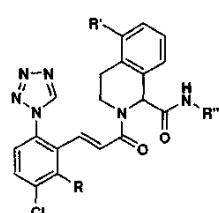
кольцевая группа В представляет собой гетероарил или соединенный мостиковой связью гетероцикль, каждый из которых содержит атомы углерода и 0-2 дополнительных гетероатома, выбранных из группы, состоящей из N, NH, O и S(O)<sub>p</sub>, и каждый замещен 1-2 R<sup>5</sup>;

R<sup>2</sup> выбран из группы, состоящей из H, F, CN, -CO(C<sub>1-4</sub>алкил), OH, -O(C<sub>1-4</sub>алкил), -OCHF<sub>2</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub> и тетразола;

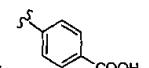
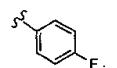
R<sup>5</sup> в каждом случае выбран из группы, состоящей из H, =O, гало, C<sub>1-4</sub>алкила, OH, CN, NH<sub>2</sub>, -N(C<sub>1-4</sub>алкил)<sub>2</sub>, C<sub>1-4</sub>алкокси, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub>алкил), -CONH<sub>2</sub>, -CONR<sup>9</sup>(C<sub>1-4</sub>алкил), -CON(C<sub>1-4</sub>алкил)<sub>2</sub>, R<sup>8</sup> и -COR<sup>8</sup>.

12. Соединение по п.1, выбранное из

i)

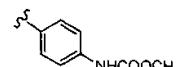


где R представляет собой H, R' представляет собой пиперазин, R'' представляет собой

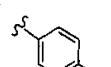


R представляет собой F, R' представляет собой пиперазин, R'' представляет собой

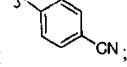
R представляет собой F, R' представляет собой пиперазин, R" представляет собой



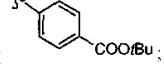
R представляет собой F, R' представляет собой пиперазин, R" представляет собой



R представляет собой F, R' представляет собой пиперазин, R" представляет собой



R представляет собой F, R' представляет собой пиперазин, R" представляет собой

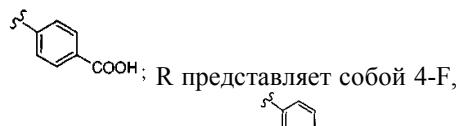
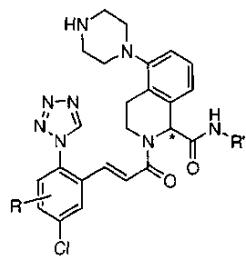


R представляет собой F, R' представляет собой пиперазин, R" представляет собой

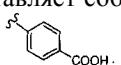


R представляет собой F, R' представляет собой пиперазин, R" представляет собой 6-индазол-1-CBz;  
R представляет собой F, R' представляет собой Вос-пиперазин, R" представляет собой 6-индазол-1-tBoc, или

R представляет собой F, R' представляет собой пиперазин, R" представляет собой 6-индазол; или  
ii)

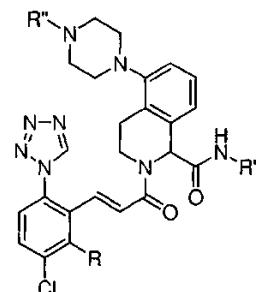


в котором R представляет собой 2-F, R' представляет собой



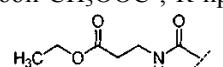
R" представляет собой 6-индазол, или R представляет собой 4-F, R" представляет собой

или  
iii)



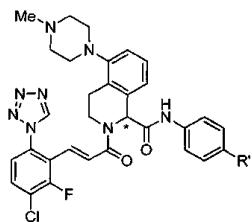
где R представляет собой F, R' представляет собой -4-PhCOOH, R" представляет собой CH<sub>3</sub>; R представляет собой H, R' представляет собой -4-PhNHCOOCH<sub>3</sub>, R" представляет собой CH<sub>3</sub>; R представляет собой F, R' представляет собой -4-PhCN, R" представляет собой CH<sub>3</sub>; R представляет собой H, R' пред-

ставляет собой -4-PhCOOH, R" представляет собой ; R представляет собой H, R' представляет собой -4-PhCOOH, R" представляет собой CH<sub>3</sub>OOC-; R представляет собой H, R' представляет собой

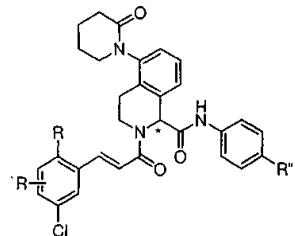


собой -4-PhNHCOO CH<sub>3</sub>, R" представляет собой ; R представляет собой F, R' представляет собой -4-PhNHCOOCH<sub>3</sub>, R" представляет собой CH<sub>3</sub>OOC-; R представляет собой F, R' представляет собой -4-PhF, R" представляет собой CH<sub>3</sub>OOC-; R представляет собой F, R' представляет собой -4-PhCN, R" представляет собой CH<sub>3</sub>OOC-, или R представляет собой F, R' представляет собой 6-индазол, R" представляет собой CH<sub>3</sub>; или

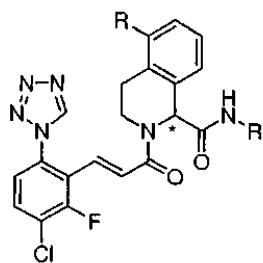
iv)



где R' представляет собой -COOEt или -COOH;  
v)



где R представляет собой тетразол, R' представляет собой 2-F, R" представляет собой COOH;  
R представляет собой тетразол, R' представляет собой 2-F, R" представляет собой COOtBu;  
R представляет собой -COMe, R' представляет собой 2-F, R" представляет собой COOH;  
R представляет собой тетразол, R' представляет собой 4-F, R" представляет собой COOH, или  
R представляет собой тетразол, R' представляет собой 2-F, R" представляет собой COOEt; или  
vi)



где R представляет собой , R' представляет собой -4-PhCOOH;

R представляет собой , R' представляет собой ;

R представляет собой , R' представляет собой -4-PhCOOtBu;

R представляет собой , R' представляет собой -4-PhCOOEt;

R представляет собой , R' представляет собой -4-PhCOOH;

R представляет собой , R' представляет собой ;

R представляет собой , R' представляет собой -4-PhCOOH;

R представляет собой , R' представляет собой -4-PhCOOtBu;

R представляет собой , R' представляет собой -4-PhCOOEt;



R представляет собой , R' представляет собой -4-PhCOOtBu;



R представляет собой , R' представляет собой -4-PhNHCOOCH<sub>3</sub>;



R представляет собой , R' представляет собой -4-PhCOOtBu;



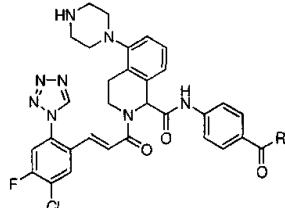
R представляет собой , R' представляет собой 4-PhCOOH;



R представляет собой , R' представляет собой -4-PhCOOEt, или

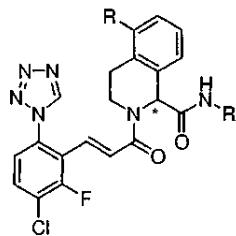


R представляет собой , R' представляет собой 4-PhCOOH; или  
vii)



где R выбран из циклопропанамина, 2-(1Н-имидазол-4-ил)этанамина, анилина, N-(4-аминофенила)ацетамида, этила, N-(2-аминоэтил)ацетамида, 3-аминопропанамида, метил-2-аминоацетата, 3-метоксианилина, диметиламина и метиламина; или

viii)



где R представляет собой , R' представляет собой -4-PhCOOH;



R представляет собой , R' представляет собой -4-Ph-F;



R представляет собой , R' представляет собой -4-PhCOOEt;



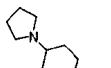
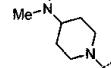
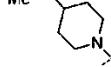
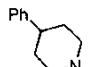
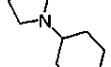
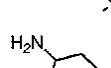
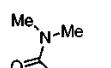
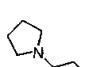
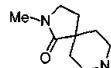
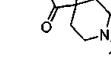
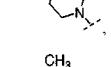
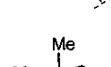
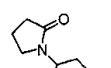
R представляет собой , R' представляет собой -4-PhCOOtBu;

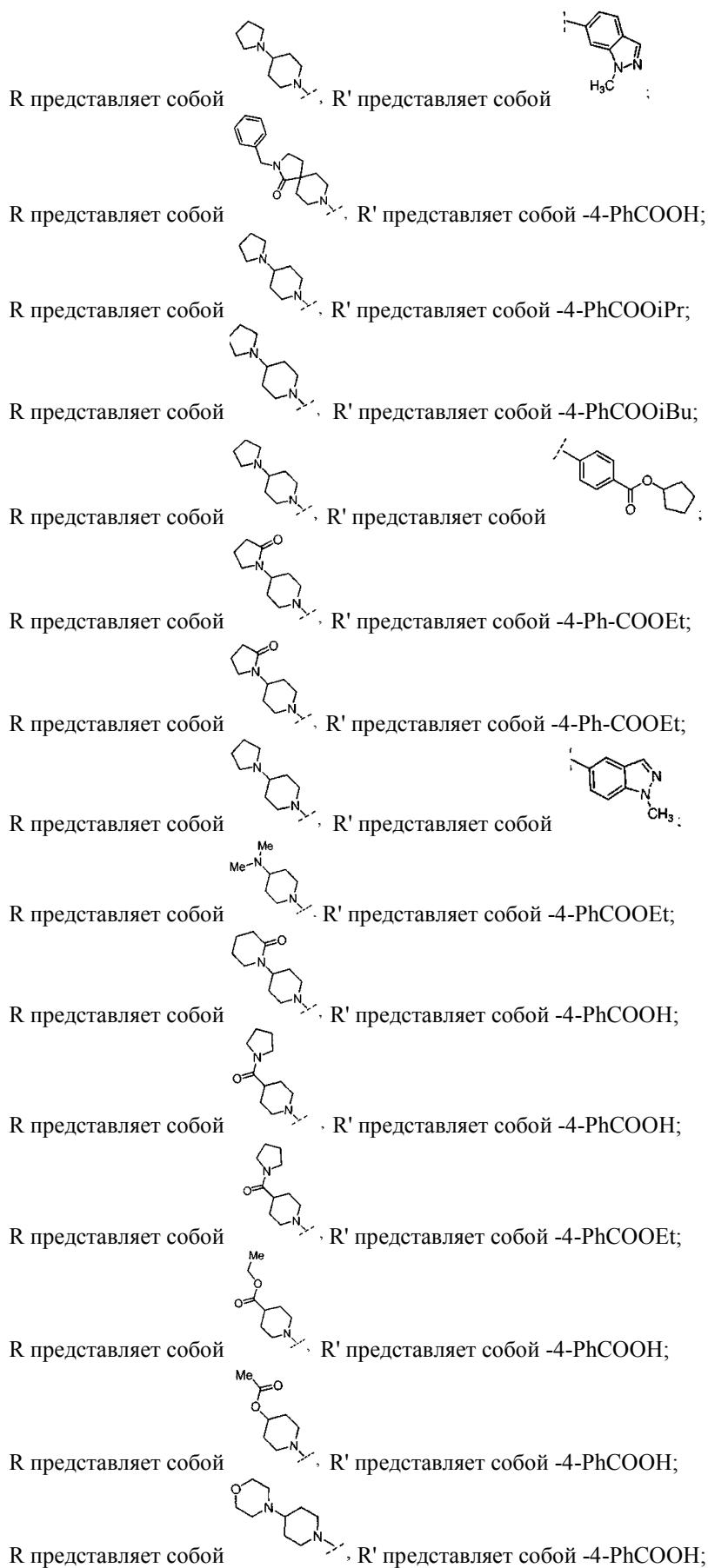


R представляет собой , R' представляет собой 4-PhCN;



R представляет собой , R' представляет собой -4-PhCOOH;

- R представляет собой  R' представляет собой -4-PhNHCOOCH<sub>3</sub>;
- R представляет собой  R' представляет собой -4-PhCOOtBu;
- R представляет собой  R' представляет собой -4-PhCOOH;
- R представляет собой  R' представляет собой -4-PhCOOH;
- R представляет собой  R' представляет собой -4-PhCOOH;
- R представляет собой  R' представляет собой -4-PhCOOH;
- R представляет собой  R' представляет собой -4-Ph-Cl;
- R представляет собой  R' представляет собой -4-PhCOOnBu;
- R представляет собой  R' представляет собой -4-PhCOOH;
- R представляет собой  R' представляет собой -4-PhCOOEt;
- R представляет собой  R' представляет собой -4-PhCOOH;
- R представляет собой  R' представляет собой -4-PhCOOH;
- R представляет собой  R' представляет собой -4-PhCOOH;
- R представляет собой  R' представляет собой -4-PhCOOH;





R представляет собой \*N1CC[C@H]2[C@@H](C[C@H]1C(=O)OCc3ccccc3)CN2C; R' представляет собой -4-PhCOOH;



R представляет собой \*N1CC[C@H]2[C@@H](C[C@H]1C(=O)OCc3ccccc3)CN2C; R' представляет собой -4-PhCOOH;



R представляет собой \*N1CC[C@H]2[C@@H](C[C@H]1C(=O)OCc3ccccc3)CN2C; R' представляет собой -4-PhCOOMe;



R представляет собой \*N1CC[C@H]2[C@@H](C[C@H]1C(=O)OCc3ccccc3)CN2C; R' представляет собой -4-PhCOOH;



R представляет собой \*N1CC[C@H]2[C@@H](C[C@H]1C(=O)OCc3ccccc3)CN2C; R' представляет собой -4-PhCOOH;



R представляет собой \*N1CC[C@H]2[C@@H](C[C@H]1C(=O)OCc3ccccc3)CN2C; R' представляет собой -4-PhCOOH;



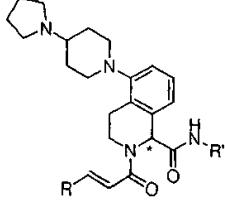
R представляет собой \*N1CC[C@H]2[C@@H](C[C@H]1C(=O)OCc3ccccc3)CN2C; R' представляет собой -4-PhCOOH;



R представляет собой \*N1CC[C@H]2[C@@H](C[C@H]1C(=O)OCc3ccccc3)CN2C; R' представляет собой -4-PhCOOH, или



R представляет собой \*N1CC[C@H]2[C@@H](C[C@H]1C(=O)OCc3ccccc3)CN2C; R' представляет собой -4-PhCOOH; или ix)



где R представляет собой \*C(=O)c1cc(F)c(Cl)cc(C=C)c1; R' представляет собой -4-PhCOOtBu;



R представляет собой \*C(=O)c1cc(F)c(Cl)cc(C=C)c1; R' представляет собой -4-PhCOOH;



R представляет собой \*C(=O)c1cc(F)c(Cl)cc(C=C)c1; R' представляет собой -4-PhCOOH;



R представляет собой \*C(=O)c1cc(Cl)cc(C=C)c1; R' представляет собой -4-PhCOOH;



R представляет собой \*C(=O)c1cc(Cl)cc(C=C)c1; R' представляет собой -4-PhCOOH;



R представляет собой · R' представляет собой -4-PhCOOH;



R представляет собой · R' представляет собой -4-PhCOOH;



R представляет собой · R' представляет собой -4-PhCOOEt;



R представляет собой · R' представляет собой -4-PhCOOH;



R представляет собой · R' представляет собой -4-PhCOOH;



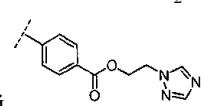
R представляет собой · R' представляет собой -4-PhCOOEt;



R представляет собой · R' представляет собой -4-PhCOOBzl;



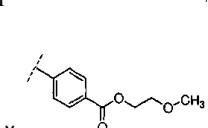
R представляет собой · R' представляет собой -4-PhCOOCH<sub>2</sub>CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;



R представляет собой · R' представляет собой



R представляет собой · R' представляет собой



R представляет собой



R представляет собой · R' представляет собой -4-PhCOOCH<sub>3</sub>;



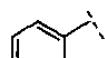
R представляет собой · R' представляет собой -4-PhCOOH;



R представляет собой · R' представляет собой -4-PhCOOEt;



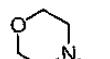
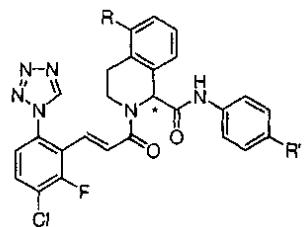
R представляет собой · R' представляет собой -4-PhCOOH;



R представляет собой , R' представляет собой -4-PhCOOH, или



R представляет собой , R' представляет собой -4-PhCOOH; или  
x)



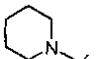
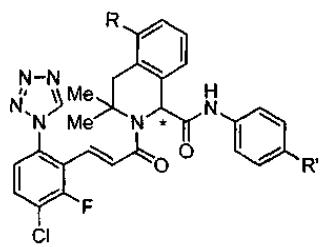
где R представляет собой , R' представляет собой -COOEt;



R представляет собой , R' представляет собой -COOH, или



R представляет собой , R' представляет собой -COOEt; или  
xi)



где R представляет собой , R' представляет собой -COOH;



R представляет собой , R' представляет собой -COOEt;



R представляет собой , R' представляет собой -COOH;



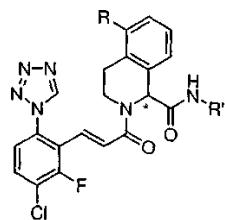
R представляет собой , R' представляет собой -COOH;



R представляет собой , R' представляет собой -COOEt, или



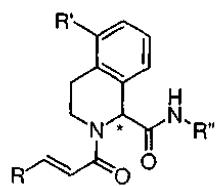
R представляет собой , R' представляет собой -COOH; или  
xii)



где R представляет собой

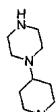
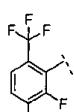
R' представляет собой -4-PhCOOH, или  
R представляет собой

R' представляет собой -4-PhCOOH; или  
xiii)

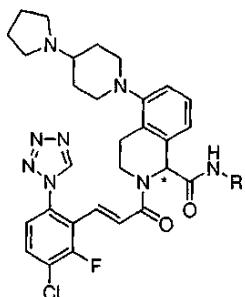


где R представляет собой

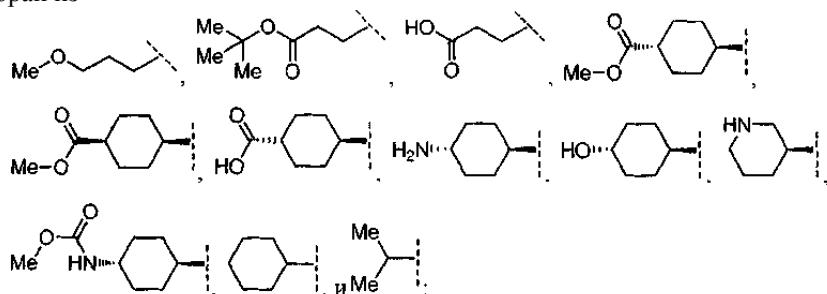
R' представляет собой



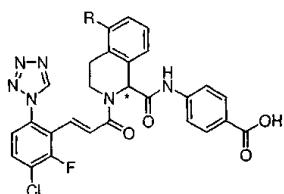
R представляет собой , R' представляет собой , R" представляет собой -4-PhCOOH; или  
xiv)



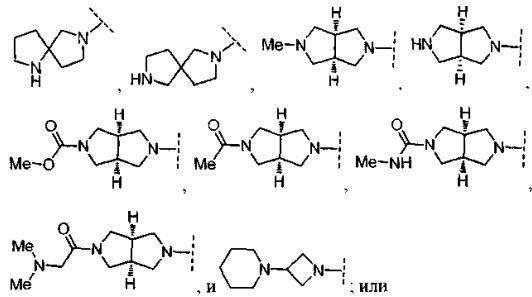
где R выбран из



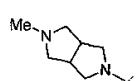
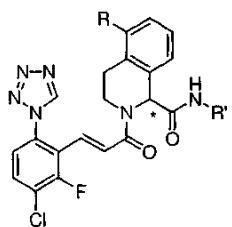
xv)



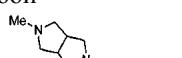
где R выбран из



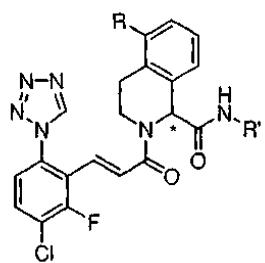
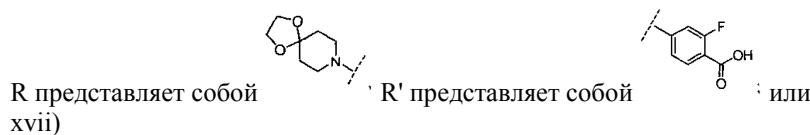
xvi)

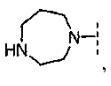


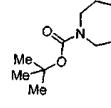
где R представляет собой . R' представляет собой 4-PhCOOEt;

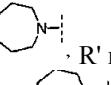


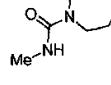
R представляет собой . R' представляет собой 4-PhCOOH, или

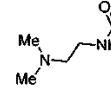


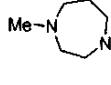
где R представляет собой  · R' представляет собой 4-PhCOOH;

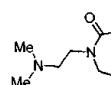
R представляет собой  · R' представляет собой 4-PhCOOtBu;

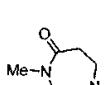
R представляет собой  · R' представляет собой 4-PhCOOH;

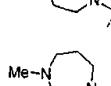
R представляет собой  · R' представляет собой 4-PhCOOH;

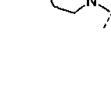
R представляет собой  · R' представляет собой 4-PhCOOH;

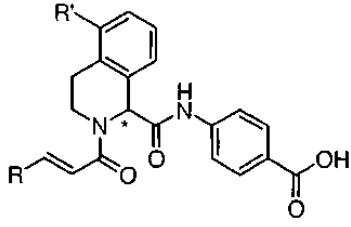
R представляет собой  · R' представляет собой 4-PhCOOH;

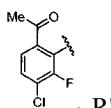
R представляет собой  · R' представляет собой 4-PhCOOH;

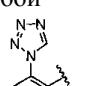
R представляет собой  · R' представляет собой 4-PhCOOH;

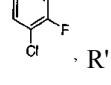
R представляет собой  · R' представляет собой 4-PhCOOH, или

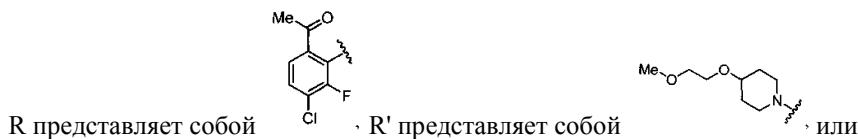
R представляет собой  · R' представляет собой 4-PhCOOH; или  
xviii)

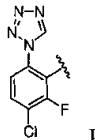
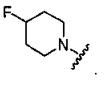


где R представляет собой  · R' представляет собой

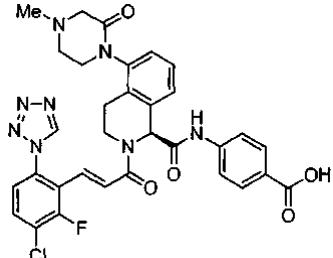
R представляет собой  · R' представляет собой

R представляет собой  · R' представляет собой



R представляет собой  · R' представляет собой 

13. Соединение, имеющее структуру



или его фармацевтически приемлемая соль.

14. Фармацевтическая композиция для лечения или профилактики тромбоэмбологических и воспалительных заболеваний, содержащая фармацевтически приемлемый носитель и терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп.1-13.

15. Соединение, выбранное из

(E)-2,5-диоксопирролидин-1-ил 3-(5-хлор-2-(1Н-тетразол-1-ил)фенил)акрилата,

(E)-3-(5-хлор-2-тетразол-1-ил-фенил)акриловой кислоты,

2,5-диоксопирролидин-1-илового сложного эфира (E)-3-(3-хлор-2-фтор-6-тетразол-1-ил-фенил)акриловой кислоты,

(E)-3-(2-ацетил-5-хлорфенил)акриловой кислоты,

(E)-3-(5-хлор-4-фтор-2-(1Н-тетразол-1-ил)фенил)акриловой кислоты,

трет-бутил 4-изоцианобензоата,

4-изоцианобензонитрила,

трет-бутил 6-изоциано-1Н-индазол-1-карбоксилата,

этил 4-изоцианобензоата,

метил 4-изоцианофенилкарбамата,

бензил 6-изоциано-1Н-индазол-1-карбоксилата,

(E)-3-(6-ацетил-3-хлор-2-фторфенил)акриловой кислоты,

(E)-3-(3-хлор-6-циано-2-фторфенил)акриловой кислоты,

(E)-3-(5-хлор-2-(дифторметил)фенил)акриловой кислоты,

(E)-3-(5-хлор-2-(дифторметокси)фенил)акриловой кислоты,

(E)-3-(3-хлор-2-фтор-6-(трифторметил)фенил)акриловой кислоты,

1-цикlopентил-3-(3,4-дигидроизохинолин-5-ил)мочевины,

трет-бутил 4-(3,4-дигидроизохинолин-5-ил)пиперазин-1-карбоксилата,

5-(4-метилпиперазин-1-ил)-3,4-дигидроизохинолина,

этил 3-(4-(3,4-дигидроизохинолин-5-ил)пиперазин-1-карбоксамидо)пропаноата,

трет-бутил 4-(3,4-дигидроизохинолин-5-ил)-3-оксопиперазин-1-карбоксилата,

1-(3,4-дигидроизохинолин-5-ил)-4-метилпиперазин-2-она,

4-(3,4-дигидроизохинолин-5-ил)морфолин-3-она,

5-бром-3,3-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина,

TFA (E)-4-(2-(3-(5-хлор-2-(1Н-тетразол-1-ил)фенил)акрилоил)-5-(пиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-карбоксамидо)бензойной кислоты,

три TFA соли (E)-4-(2-(3-(2-(аминометил)-5-хлорфенил)акрилоил)-5-(пиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-карбоксамидо)бензойной кислоты,

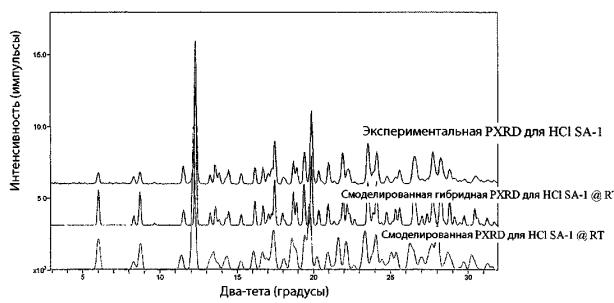
(E)-4-(2-(3-(5-хлор-2-(1Н-тетразол-1-ил)фенил)акрилоил)-5-(2-оксопиперидин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-карбоксамидо)бензойной кислоты,

бис-TFA соли (E)-4-(2-(3-(5-хлор-4-фтор-2-(1Н-тетразол-1-ил)фенил)акрилоил)-5-(пиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-карбоксамидо)бензойной кислоты,

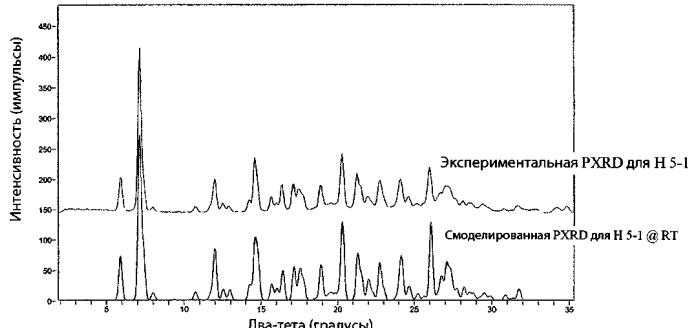
бис-TFA соли (E)-N-(4-карбамоилфенил)-2-(3-(5-хлор-4-фтор-2-(1Н-тетразол-1-ил)фенил)акрилоил)-5-(пиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-карбоксамида,

бис-TFA соли (E)-4-(2-(3-(3-хлор-2-фтор-6-(1Н-тетразол-1-ил)фенил)акрилоил)-3,3-диметил-5-(пиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-карбоксамидо)бензойной кислоты,

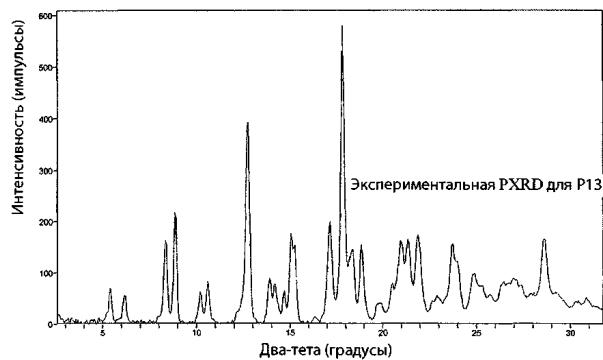
бис-TFA соли (E)-4-(2-(3-(6-ацетил-3-хлор-2-фторфенил)акрилоил)-5-(4-метилпиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-карбоксамидо)бензойной кислоты,  
 бис-TFA соли (E)-4-(2-(3-(3-хлор-2-фтор-6-(1Н-тетразол-1-ил)фенил)акрилоил)-5-(4-(пирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-карбоксамидо)бензойной кислоты,  
 TFA соли (R,E)-4-(2-(3-(3-хлор-2-фтор-6-(1Н-тетразол-1-ил)фенил)акрилоил)-5-(4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-карбоксамидо)бензойной кислоты,  
 TFA соли (S,E)-4-(2-(3-(3-хлор-2-фтор-6-(1Н-тетразол-1-ил)фенил)акрилоил)-5-(4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-карбоксамидо)бензойной кислоты,  
 TFA соли (R,E)-этил 4-(2-(3-(3-хлор-2-фтор-6-(1Н-тетразол-1-ил)фенил)акрилоил)-5-(4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-карбоксамидо)бензоата,  
 TFA соли (S,E)-этил 4-(2-(3-(3-хлор-2-фтор-6-(1Н-тетразол-1-ил)фенил)акрилоил)-5-(4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-карбоксамидо)бензоата,  
 бис-TFA соли (R,E)-4-(2-(3-(3-хлор-2-фтор-6-(1Н-тетразол-1-ил)фенил)акрилоил)-3,3-диметил-5-(пиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-карбоксамидо)бензойной кислоты,  
 бис-TFA соли (S,E)-4-(2-(3-(3-хлор-2-фтор-6-(1Н-тетразол-1-ил)фенил)акрилоил)-3,3-диметил-5-(пиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-карбоксамидо)бензойной кислоты,  
 бис-TFA соли 4-((S)-2-((E)-3-(3-хлор-2-фтор-6-(1Н-тетразол-1-ил)фенил)акрилоил)-5-((S)-3-(диметиламино)пирролидин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-карбоксамидо)бензойной кислоты,  
 бис-TFA соли трет-бутил 4-((S)-2-((E)-3-(3-хлор-2-фтор-6-(1Н-тетразол-1-ил)фенил)акрилоил)-5-((S)-3-(диметиламино)пирролидин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-карбоксамидо)бензоата,  
 бис-TFA соли 4-((R)-2-((E)-3-(3-хлор-2-фтор-6-(1Н-тетразол-1-ил)фенил)акрилоил)-5-((R)-3-(диметиламино)пирролидин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-карбоксамидо)бензойной кислоты,  
 бис-TFA соли 4-((S)-2-((E)-3-(3-хлор-2-фтор-6-(1Н-тетразол-1-ил)фенил)акрилоил)-5-((R)-3-(диметиламино)пирролидин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-карбоксамидо)бензойной кислоты,  
 (E)-4-(2-(3-(3-хлор-2-фтор-6-(1Н-тетразол-1-ил)фенил)акрилоил)-5-(3-(этоксикарбонил)-5-метил-1Н-пиразол-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-карбоксамидо)бензойной кислоты и  
 (E)-этил 1-(2-(3-(3-хлор-2-фтор-6-(1Н-тетразол-1-ил)фенил)акрилоил)-1-(4-фторфенилкарбамоил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил)-5-метил-1Н-пиразол-3-карбоксилата.



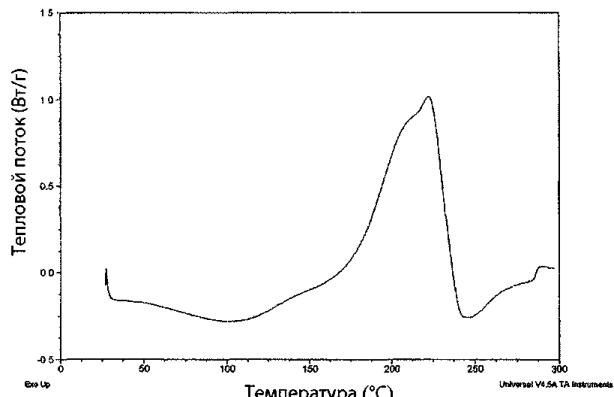
Фиг. 1



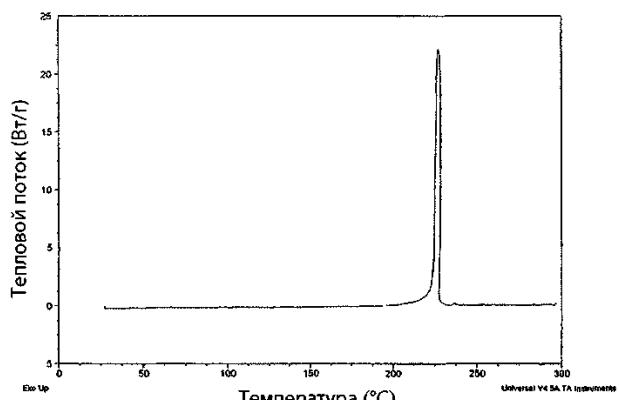
Фиг. 2



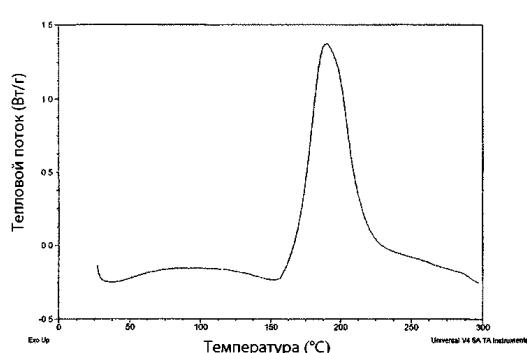
Фиг. 3



Фиг. 4

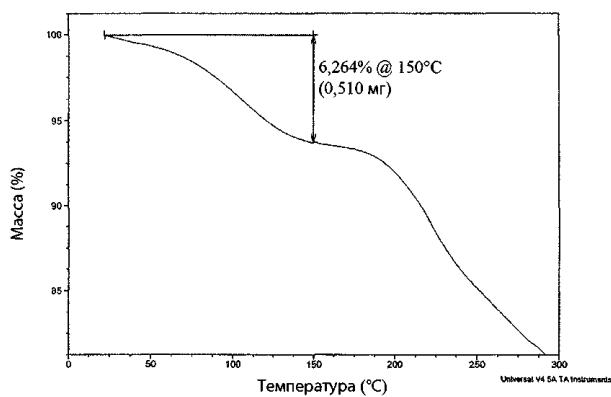


Фиг. 5

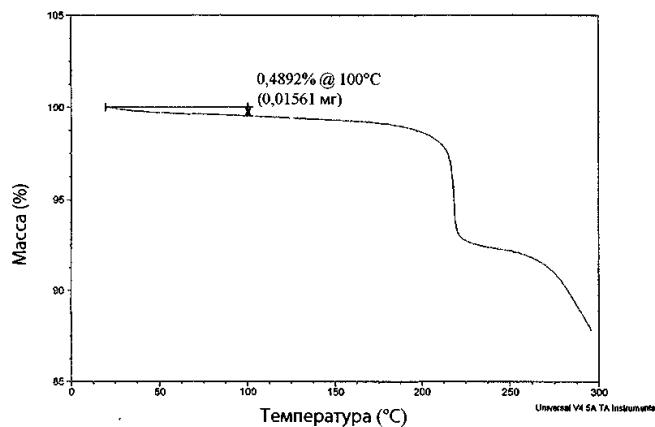


Фиг. 6

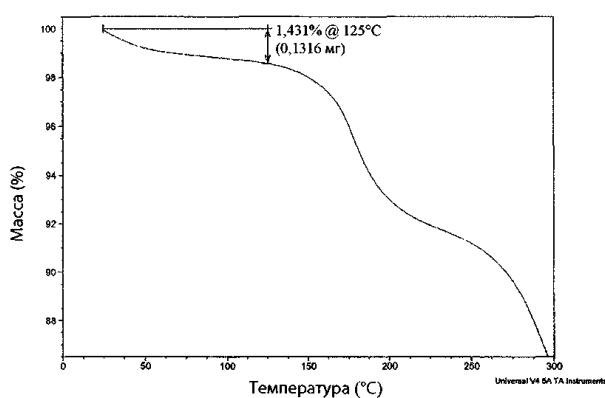
**023649**



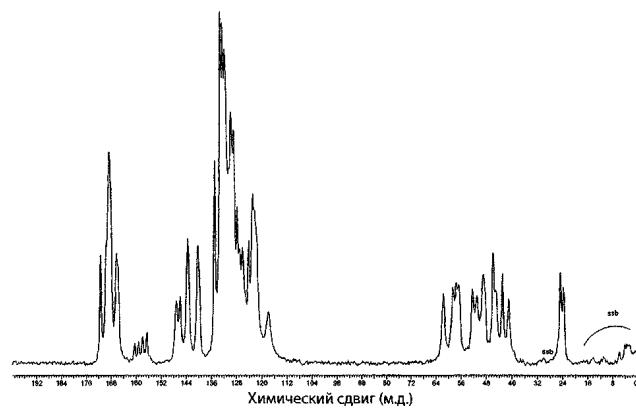
ФИГ. 7



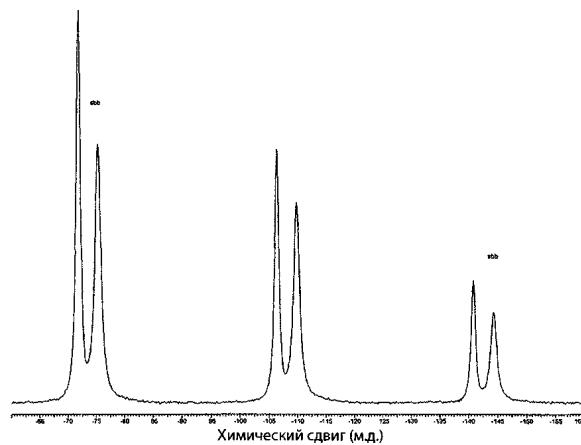
ФИГ. 8



ФИГ. 9



ФИГ. 10



Фиг. 11



Евразийская патентная организация, ЕАПО  
Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2