

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **035015**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.04.17

(21) Номер заявки
201591497

(22) Дата подачи заявки
2014.03.11

(51) Int. Cl. *C07D 471/04* (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/407 (2006.01)
A61K 31/5517 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

(54) НОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ОКТАГИДРОПИРРОЛО[3,4-С]ПИРРОЛА И ИХ АНАЛОГИ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ АУТОТАКСИНА

(31) 13158724.8

(32) 2013.03.12

(33) EP

(43) 2015.12.30

(86) PCT/EP2014/054631

(87) WO 2014/139978 2014.09.18

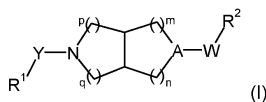
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
Ф. ХОФФМАНН-ЛЯ РОШ АГ (CH)

(56) WO-A1-2010112124
WO-A1-2010130944

(72) Изобретатель:
**Херт Жером, Хунцикер Даниэль,
Маттей Патрицио, Маузер Харальд
(CH), Тан Гочжи (CN), Ван Лиша (CH)**

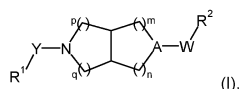
(74) Представитель:
**Хмара М.В., Рыбаков В.М., Липатова
И.И., Новоселова С.В., Дощечкина
В.В., Осипов К.В., Ильмер Е.Г.,
Пантелеев А.С. (RU)**

(57) В изобретении предложены новые соединения, имеющие общую формулу (I), где R¹, Y, A, W, R², m, n, p и q являются такими, как раскрыто в данном изобретении, композиции, содержащие эти соединения, и способы применения этих соединений

**B1****035015****035015****B1**

Настоящее изобретение относится к органическим соединениям, полезным для терапии или профилактики у млекопитающего, и, в частности, к ингибиторам аутотаксина (АТХ; от англ. "autotaxin"), представляющим собой ингибиторы продуцирования лизофосфатидной кислоты (ЛФК или LPA; от англ. "lysophosphatidic acid") и, следовательно, модуляторы уровней ЛФК и ассоциированной передачи сигнала, для лечения или профилактики патологических состояний почек, патологических состояний печени, воспалительных состояний, патологических состояний нервной системы, патологических состояний дыхательной системы, сосудистых и сердечно-сосудистых патологических состояний, фибротических заболеваний, рака, глазных патологических состояний, метаболических патологических состояний, холестатического зуда и других форм хронического зуда, а также острого и хронического отторжения трансплантата органа.

В настоящем изобретении предложены новые соединения формулы (I)



где

R^1 представляет собой замещенный циклоалкил, замещенный циклоалкилалкил, замещенный фенил, замещенный фенилалкил, замещенный феноксиалкил, замещенный фенилциклоалкил, замещенный фенилалкенил, замещенный фенилалкинил, замещенный нафтил, замещенный нафтилалкил, замещенный нафтилоксиалкил, замещенный нафтилалкенил, замещенный пиридинил, замещенный пиридинилалкил, замещенный пиридинилалкенил, замещенный пиридинилалкинил, замещенный тиофенил, замещенный тиофенилалкил, замещенный тиофенилалкенил, замещенный тиофенилалкинил, замещенный индолил, замещенный хинолил, замещенный изохинолил, замещенный 2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил, замещенный 1H-индол-2-ил или замещенный бензофуран-2-ил, где замещенный циклоалкил, замещенный циклоалкилалкил, замещенный фенил, замещенный фенилалкил, замещенный феноксиалкил, замещенный фенилциклоалкил, замещенный фенилалкенил, замещенный фенилалкинил, замещенный нафтил, замещенный нафтилалкил, замещенный нафтилоксиалкил, замещенный нафтилалкенил, замещенный пиридинил, замещенный пиридинилалкил, замещенный пиридинилалкенил, замещенный пиридинилалкинил, замещенный тиофенил, замещенный тиофенилалкил, замещенный тиофенилалкенил, замещенный тиофенилалкинил, замещенный индолил, замещенный хинолил, замещенный изохинолил, замещенный 2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил, замещенный 1H-индол-2-ил и замещенный бензофуран-2-ил замещены R^7 , R^8 и R^9 ;

R^2 представляет собой замещенный фенил, замещенный пиридинил, замещенный пирролил, оксо-дигидропиридинил или замещенный тиофенил, где замещенный фенил, замещенный пиридинил, замещенный пирролил и замещенный тиофенил замещены R^{10} , R^{11} и R^{12} ;

Y представляет собой $-OC(O)-$, $-NR^5C(O)-$, $-C(O)-$, $-S(O)_2-$,  или ;

A представляет собой $-N-$ или $CH-$;

W представляет собой $-O-$, $-S-$, $-NR^6-$, $-C(O)-$, $-S(O)_2-$ или $-CR^3R^4-$;

R^3 и R^4 независимо выбраны из H, атома галогена, алкила и циклоалкила;

R^5 и R^6 независимо выбраны из H, алкила и циклоалкила;

R^7 , R^8 и R^9 независимо выбраны из H, алкила, гидроксильного алкила, галогеналкила, гидроксигалогеналкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, циклоалкилалкокси, циклоалкокси, циклоалкоксиалкила, циклоалкилалкоксиалкила, алкокси, алкоксиалкила, галогеналкокси, алкоксигалогеналкила, алкоксиалкокси, алкоксиалкоксиалкила, фенила, замещенного фенила, пиридинила, замещенного пиридинила, атома галогена, гидрокси, циано, алкилсульфанила, галогеналкилсульфанила, циклоалкилсульфанила, алкилсульфинила, галогеналкилсульфинила, циклоалкилсульфинила, алкилсульфонила, галогеналкилсульфонила, циклоалкилсульфонила, замещенного аминосульфонила, замещенного амина и замещенного аминалкила, где замещенный аминосульфонил, замещенный амина и замещенный аминалкил замещены атомом азота, имеющим от одного до двух заместителей, независимо выбранных из H, алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, гидроксильного алкила, алкоксиалкила, алкилкарбонила и циклоалкилкарбонила, и где замещенный фенил и замещенный пиридинил необязательно замещены заместителями в количестве от одного до трех, независимо выбранными из алкила, атома галогена, галогеналкила, алкокси и галогеналкокси, где по меньшей мере один из R^7 , R^8 и R^9 представляет собой не H;

R^{10} представляет собой замещенный аминосульфонил, алкоксикарбонил, алкилкарбониламино, алкилсульфониламино, замещенный амина, карбокси, циано, гидрокси или тетразолил, где замещенный амина замещен на атоме азота заместителями в количестве от одного до двух, независимо выбранными из H, алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, гидроксильного алкила и алкоксиалкила;

R^{11} и R^{12} независимо выбраны из H, алкила, циклоалкила, алкокси, атома галогена и галогеналкила;

m, n, p и q независимо выбраны из 1 или 2;

или их фармацевтически приемлемые соли.

Аутотаксин (АТХ) представляет собой секретируемый фермент, также называемый эктонуклеотид-

пирофосфатазой/фосфодиэстеразой 2 или лизофосфолипазой D, который важен для преобразования лизофосфатидилхолина (ЛФХ) в биологически активную сигнальную молекулу лизофосфатидной кислоты (ЛФК). Показано, что уровни ЛФК в плазме хорошо согласуются с активностью АТХ и, следовательно, АТХ считают важным источником внеклеточной ЛФК. Ранние эксперименты с прототипным ингибитором АТХ показали, что такое соединение способно ингибировать активность синтеза ЛФК в плазме мышей. Работа, проведенная в 1970-е и ранние 1980-е годы, продемонстрировала, что ЛФК может вызывать широкое разнообразие клеточных ответов, включающих сокращение гладкомышечных клеток, активацию тромбоцитов, пролиферацию клеток, хемотаксис и другие ответы. Действия ЛФК опосредованы передачей сигнала на несколько рецепторов, сопряженных с G-белком (GPCR; от англ. "G protein coupled receptors"); первые члены этого семейства рецепторов были первоначально обозначены как рецепторы Edg (рецепторы гена дифференцировки эндотелиальных клеток; от англ. "endothelial cell differentiation gene") или гена-1 вентрикулярной зоны (vzg-1; от англ. "ventricular zone gene-1"), но в настоящее время их называют рецепторами ЛФК. Прототипная группа теперь состоит из LPA1/Edg-2/VZG-1, LPA2/Edg-4 и LPA3/Edg-7. Недавно описано три дополнительных рецептора ЛФК LPA4/p2y9/GPR23, LPA5/GPR92 и LPA6/p2Y5, обладающие более близким родством с нуклеотидселективными пуринергическими рецепторами, чем с прототипными рецепторами LPA1-3. Ось передачи сигнала АТХ-ЛФК вовлечена в широкий ряд физиологических и патофизиологических функций, включающих, например, функцию нервной системы, развитие кровеносных сосудов, сердечно-сосудистую физиологию, репродуктивную функцию, функцию иммунной системы, хронические воспаления, метастазы и прогрессирование опухолей, фиброз органов, а также ожирение и/или другие метаболические заболевания, такие как сахарный диабет. Таким образом, повышенная активность АТХ и/или повышенные уровни ЛФК, измененная экспрессия рецептора ЛФК и измененные ответы на ЛФК могут вносить вклад в возникновение, прогрессирование и/или результат ряда различных патофизиологических состояний, связанных с осью АТХ/ЛФК.

В соответствии с изобретением соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли и сложные эфиры можно применять для лечения или профилактики заболеваний, расстройств или состояний, связанных с активностью аутоаксина и/или с биологической активностью лизофосфатидной кислоты (ЛФК).

Соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли и сложные эфиры по данному изобретению ингибируют активность аутоаксина и, следовательно, ингибируют продуцирование ЛФК и модулируют уровни ЛФК и ассоциированную передачу сигнала. Ингибиторы аутоаксина, раскрытые в данном изобретении, полезны в качестве средств для лечения или предупреждения заболеваний или патологических состояний, при которых активность АТХ и/или передача сигнала LPA участвует, вовлечена в этиологию или патологию заболевания или иначе связана по меньшей мере с одним симптомом этого заболевания. Ось АТХ-ЛФК вовлечена, например, в ангиогенез, хроническое воспаление, аутоиммунные заболевания, фибротические заболевания, рак, а также метастазы и прогрессирование опухолей, глазные патологические состояния, метаболические патологические состояния, такие как ожирение и/или сахарный диабет, такие состояния, как холестатический зуд или другие формы хронического зуда, а также острое и хроническое отторжение трансплантата органа.

Объектами настоящего изобретения являются соединения формулы (I) и их упомянутые выше соли и сложные эфиры, а также их применение в качестве терапевтически активных веществ, способ получения этих соединений, промежуточные соединения, фармацевтические композиции, лекарственные средства, содержащие данные соединения, их фармацевтически приемлемые соли или сложные эфиры, применение этих соединений, солей или сложных эфиров для лечения или профилактики расстройств или патологических состояний, связанных с активностью АТХ и/или с биологической активностью лизофосфатидной кислоты (ЛФК), в частности, при лечении или профилактике патологических состояний почек, патологических состояний печени, воспалительных состояний, патологических состояний нервной системы, патологических состояний дыхательной системы, сосудистых и сердечно-сосудистых патологических состояний, фибротических заболеваний, рака, глазных патологических состояний, метаболических патологических состояний, холестатического зуда и других форм хронического зуда и острого и хронического отторжения трансплантата органа, и применение этих соединений, солей или сложных эфиров для получения лекарственных средств для лечения или профилактики патологических состояний почек, патологических состояний печени, воспалительных состояний, патологических состояний нервной системы, патологических состояний дыхательной системы, сосудистых и сердечно-сосудистых патологических состояний, фибротических заболеваний, рака, глазных патологических состояний, метаболических патологических состояний, холестатического зуда и других форм хронического зуда и острого и хронического отторжения трансплантата органа.

Термин "алкенил" означает одновалентную нормальную или разветвленную углеводородную группу из атомов углерода в количестве от 2 до 7, содержащую по меньшей мере одну двойную связь. В конкретных воплощениях изобретения алкенил имеет от 2 до 4 атомов углерода и по меньшей мере одну двойную связь. Примеры алкенила включают этенил, пропенил, проп-2-енил, изопропенил, н-бутенил и изобутенил. Конкретная алкенильная группа представляет собой этенил.

Термин "алкокси" означает группу формулы -O-R', где R' представляет собой алкильную группу.

Примеры алкоксигруппы включают метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, изобутокси и трет-бутокси. Конкретная алкоксигруппа включает изопропокси.

Термин "алкоксиалкокси" означает алкоксигруппу, где по меньшей мере один из атомов водорода алкоксигруппы замещен другой алкоксигруппой. Примеры алкоксиалкоксигруппы включают метоксиметокси, этоксиметокси, метоксиэтокси, этоксиэтокси, метоксипропокси и этоксипропокси. Конкретные алкоксиалкоксигруппы включают метоксиметокси и метоксиэтокси.

Термин "алкоксиалкоксиалкил" означает алкильную группу, где по меньшей мере один из атомов водорода алкильной группы замещен алкоксиалкоксигруппой. Примеры алкоксиалкоксиалкильной группы включают метоксиметоксиметил, этоксиметоксиметил, метоксиэтоксиметил, этоксиэтоксиметил, метоксипропоксиметил, этоксипропоксиметил, метоксиметоксиэтил, этоксиметоксиэтил, метоксиэтоксиил, метоксипропоксиэтил и этоксипропоксиэтил.

Термин "алкоксиалкил" означает алкильную группу, где по меньшей мере один из атомов водорода алкильной группы замещен алкоксигруппой. Иллюстративные алкоксиалкильные группы включают метоксиметил, этоксиметил, метоксиэтил, этоксиэтил, метоксипропил, этоксипропил и изопропоксиметил. Конкретная алкоксиалкильная группа включает метоксиметил, метоксиэтил и изопропоксиметил.

Термин "алкоксикарбонил" означает группу формулы $-C(O)-R'$, где R' представляет собой алкоксигруппу. Примеры алкоксикарбонильных групп включают группы формулы $-C(O)-R'$, где R' представляет собой метокси или этокси. Конкретные алкоксикарбонильные группы включают группы формулы $-C(O)-R'$, где R' представляет собой метокси.

Термин "алкоксигалогеналкил" означает галогеналкильную группу, где по меньшей мере один из атомов водорода галогеналкильной группы замещен алкоксигруппой. Иллюстративные алкоксигалогеналкильные группы включают метокситрифторэтил, этокситрифторэтил, метокситрифторпропил и этокситрифторпропил.

Термин "алкил" означает одновалентную нормальную или разветвленную насыщенную углеводородную группу из атомов углерода в количестве от 1 до 12. В конкретных воплощениях изобретения алкил имеет от 1 до 7 атомов углерода и в более конкретных воплощениях изобретения от 1 до 4 атомов углерода. Примеры алкила включают метил, этил, пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил и пентил. Конкретные алкильные группы включают метил, этил, пропил и изопропил. Более конкретная алкильная группа представляют собой метил.

Термин "алкилкарбонил" означает группу формулы $-C(O)-R'$, где R' представляет собой алкильную группу. Примеры алкилкарбонильных групп включают группы формулы $-C(O)-R'$, где R' представляет собой метил или этил. Конкретные алкилкарбонильные группы включают группы формулы $-C(O)-R'$, где R' представляет собой метил.

Термин "алкилкарбониламино" означает группу формулы $-NH-C(O)-R'$, где R' представляет собой алкильную группу. Примеры алкилкарбониламиногрупп включают группы формулы $-NH-C(O)-R'$, где R' представляет собой метил или этил. Конкретные алкилкарбониламиногруппы включают группы формулы $-NH-C(O)-R'$, где R' представляет собой метил.

Термин "алкилсульфанил" означает группу формулы $-S-R'$, где R' представляет собой алкильную группу. Примеры алкилсульфанильных групп включают группы формулы $-S-R'$, где R' представляет собой метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил или трет-бутил. Конкретные алкилсульфанильные группы включают группу формулы $-S-R'$, где R' представляет собой метил.

Термин "алкилсульфинил" означает группу формулы $-S(O)-R'$, где R' представляет собой алкильную группу. Примеры алкилсульфинильных групп включают группы формулы $-S(O)-R'$, где R' представляет собой метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил или трет-бутил. Конкретные алкилсульфинильные группы включают группу формулы $-S(O)-R'$, где R' представляет собой метил.

Термин "алкилсульфонил" означает группу формулы $-S(O)_2-R'$, где R' представляет собой алкильную группу. Примеры алкилсульфонильных групп включают группы формулы $-S(O)_2-R'$, где R' представляет собой метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил или трет-бутил. Конкретные алкилсульфонильные группы включают группу формулы $-S(O)_2-R'$, где R' представляет собой метил.

Термин "алкилсульфониламино" означает группу формулы $-NH-S(O)_2-R'$, где R' представляет собой алкильную группу. Примеры алкилсульфониламиногрупп включают группы формулы $-NH-S(O)_2-R'$, где R' представляет собой метил или этил. Конкретные алкилсульфониламиногруппы включают группы формулы $-NH-S(O)_2-R'$, где R' представляет собой метил.

Термин "амино" означает группу $-NH_2$.

Термин "аминоалкил" означает алкильную группу, где по меньшей мере один из атомов водорода алкильной группы замещен аминогруппой. Примеры аминоалкила включают аминметил, аминоэтил, амино-1-метил-этил, аминпропил, аминметилпропил и аминпропил. Конкретными примерами являются аминметил и аминоэтил.

Термин "аминсульфонил" означает группу $-S(O)_2-NH_2$.

Термин "карбонил" означает группу $-C(O)-$.

Термин "карбокси" означает группу $-COOH$.

Термин "циано" означает группу $-C\equiv N$.

Термин "циклоалкокси" означает группу формулы $-O-R'$, где R' представляет собой циклоалкильную группу. Примеры циклоалкоксигруппы включают циклопропокси, циклобутокси, цикlopентилокси, циклогексилокси, циклогептилокси и циклооктилокси. Конкретная циклоалкоксигруппа представляет собой циклопропокси.

Термин "циклоалкоксиалкил" означает алкильную группу, где по меньшей мере один из атомов водорода алкильной группы замещен циклоалкоксигруппой. Примеры циклоалкоксиалкильных групп включают циклопропоксиметил, циклопропоксиэтил, циклобутоксиметил, циклобутоксизтил, цикlopентилоксиметил, цикlopентилоксиэтил, циклогексилоксиметил, циклогексилоксиэтил, циклогептилоксиметил, циклогептилоксиэтил, циклооктилоксиметил и циклооктилоксиэтил.

Термин "циклоалкил" означает одновалентную насыщенную моноциклическую или бициклическую углеводородную группу из кольцевых атомов углерода в количестве от 3 до 10. В конкретных воплощениях изобретения циклоалкил означает одновалентную насыщенную моноциклическую углеводородную группу из кольцевых атомов углерода в количестве от 3 до 8. Бицикл означает кольцевую систему, состоящую из двух насыщенных карбоциклов, имеющих два общих атома углерода. Примерами моноциклического циклоалкила являются циклопропил, циклобутанил, цикlopентил, циклогексил или циклогептил. Примерами бициклического циклоалкила являются бицикло[2.2.1]гептанил или бицикло[2.2.2]октанил. Конкретные моноциклические циклоалкильные группы представляют собой циклопропил, циклобутанил, цикlopентил и циклогексил. Более конкретная моноциклическая циклоалкильная группа представляет собой циклопропил.

Термин "циклоалкилалкокси" означает алкоксигруппу, где по меньшей мере один из атомов водорода алкоксигруппы замещен циклоалкильной группой. Примеры циклоалкилалкокси включают циклопропилметокси, циклобутилметокси, цикlopентилметокси, циклогексилметокси, циклогептилметокси и циклооктилметокси.

Термин "циклоалкилалкоксиалкил" означает алкильную группу, где по меньшей мере один из атомов водорода алкильной группы замещен циклоалкилалкоксигруппой. Примеры циклоалкилалкоксиалкила включают циклопропилметоксиметил, циклопропилметоксиэтил, циклобутилметоксиметил, циклобутилметоксиэтил, цикlopентилметоксиэтил, цикlopентилметоксиэтил, циклогексилметоксиметил, циклогексилметоксиэтил, циклогептилметоксиметил, циклогептилметоксиэтил, циклооктилметоксиметил и циклооктилметоксиэтил.

Термин "циклоалкилалкил" означает алкильную группу, где по меньшей мере один из атомов водорода алкильной группы замещен циклоалкильной группой. Примеры циклоалкилалкила включают циклопропилметил, циклопропилэтил, циклопропилбутил, циклобутилпропил, 2-циклопропилбутил, цикlopентилбутил, циклогексилметил, циклогексилэтил, бицикло[4.1.0]гептанилметил, бицикло[4.1.0]гептанилэтил, бицикло[2.2.2]октанилметил, бицикло[2.2.2]октанилэтил, адамантанилметил и адамантанилэтил. Конкретными примерами циклоалкилалкила являются циклогексилметил, циклогексилэтил, бицикло[4.1.0]гептанилметил, бицикло[4.1.0]гептанилэтил, бицикло[2.2.2]октанилметил, бицикло[2.2.2]октанилэтил, адамантанилметил и адамантанилэтил. Следующими конкретными примерами циклоалкилалкила являются циклогексилметил, циклогексилэтил, бицикло[4.1.0]гептанилметил, бицикло[2.2.2]октанилметил, адамантанилметил и адамантанилэтил.

Термин "циклоалкилкарбонил" означает группу формулы $-C(O)-R'$, где R' представляет собой циклоалкильную группу. Примеры циклоалкилкарбонильных групп включают группы формулы $-C(O)-R'$, где R' представляет собой циклопропил.

Термин "циклоалкилсульфанил" означает группу формулы $-S-R'$, где R' представляет собой циклоалкильную группу. Примеры циклоалкилсульфанильных групп включают группы формулы $-S-R'$, где R' представляет собой циклопропил.

Термин "циклоалкилсульфинил" означает группу формулы $-S(O)-R'$, где R' представляет собой циклоалкильную группу. Примеры циклоалкилсульфинильных групп включают группы формулы $-S(O)-R'$, где R' представляет собой циклопропил.

Термин "циклоалкилсульфонил" означает группу формулы $-S(O)_2-R'$, где R' представляет собой циклоалкильную группу. Примеры циклоалкилсульфонильных групп включают группы формулы $-S(O)_2-R'$, где R' представляет собой циклопропил.

Термин "галогеналкокси" означает алкоксигруппу, где по меньшей мере один из атомов водорода алкоксигруппы замещен одинаковыми или разными атомами галогена. Термин "пергалогеналкокси" означает алкоксигруппу, где все атомы водорода алкоксигруппы замещены одинаковыми или разными атомами галогена. Примеры галогеналкокси включают фторметокси, дифторметокси, трифторметокси, трифторэтокси, трифторметилэтокси, трифтордиметилэтокси и пентафторэтокси. Конкретная галогеналкоксигруппа представляет собой трифторметокси.

Термин "галогеналкил" означает алкильную группу, где по меньшей мере один из атомов водорода алкильной группы замещен одинаковыми или разными атомами галогена. Термин "пергалогеналкил" означает алкильную группу, где все атомы водорода алкильной группы замещены одинаковыми или разными атомами галогена. Примеры галогеналкила включают фторметил, дифторметил, трифторметил, трифторэтил, трифторметилэтил и пентафторэтил. Конкретная галогеналкильная группа представляет

собой трифторметил.

Термин "галогеналкилсульфанил" означает группу формулы $-S-R'$, где R' представляет собой галогеналкильную группу. Примеры галогеналкилсульфанильных групп включают группы формулы $-S-R'$, где R' представляет собой трифторметил.

Термин "галогеналкилсульфинил" означает группу формулы $-S(O)-R'$, где R' представляет собой галогеналкильную группу. Примеры галогеналкилсульфинильных групп включают группы формулы $-S(O)-R'$, где R' представляет собой трифторметил.

Термин "галогеналкилсульфонил" означает группу формулы $-S(O)_2-R'$, где R' представляет собой галогеналкильную группу. Примеры галогеналкилсульфонильных групп включают группы формулы $-S(O)_2-R'$, где R' представляет собой трифторметил.

Термины "атом галогена" и "галоген" в данном описании используют взаимозаменяемо, и они означают атом фтора, хлора, брома или йода. Конкретные атомы галогена представляют собой атомы хлора и фтора.

Термин "гидрокси" означает группу $-OH$.

Термин "гидроксиалкил" означает алкильную группу, где по меньшей мере один из атомов водорода алкильной группы замещен гидроксигруппой. Примеры гидроксиалкила включают гидроксиметил, гидроксиэтил, гидрокси-1-метил-этил, гидроксипропил, гидроксиметилпропил и дигидроксипропил. Конкретными примерами являются гидроксиметил и гидроксиэтил.

Термин "гидроксигалогеналкил" означает галогеналкильную группу, где по меньшей мере один из атомов водорода галогеналкильной группы замещен гидроксигруппой. Иллюстративные гидроксигалогеналкильные группы включают гидрокситрифторэтил и гидрокситрифторпропил. Конкретные гидроксигалогеналкильные группы включают гидрокситрифторэтил.

Термин "нафтиалкенил" означает алкенильную группу, где по меньшей мере один из атомов водорода алкенильной группы замещен нафтилом. Конкретная нафтиалкенильная группа представляет собой нафтилэтенил.

Термин "нафтиалкил" означает алкильную группу, где по меньшей мере один из атомов водорода алкильной группы замещен нафтилом. Конкретные нафтиалкильные группы представляют собой нафтилметил, нафтилэтил и нафтилпропил.

Термин "нафтилоксиалкил" означает алкильную группу, где по меньшей мере один из атомов водорода алкильной группы замещен нафтилоксигруппой. Иллюстративные нафтилоксиалкилгруппы включают нафтилоксиметил, нафтилоксиэтил и нафтилоксипропил.

Термин "фенокси" означает группу формулы $-O-R'$, где R' представляет собой фенил.

Термин "феноксиалкил" означает алкильную группу, где по меньшей мере один из атомов водорода алкильной группы замещен феноксигруппой. Иллюстративные феноксиалкильные группы включают феноксиметил, феноксиэтил и феноксипропил. Конкретная феноксиалкильная группа представляет собой феноксиметил.

Термин "фенилалкенил" означает алкенильную группу, где по меньшей мере один из атомов водорода алкенильной группы замещен фенилом. Конкретная фенилалкенильная группа представляет собой фенилэтенил.

Термин "фенилалкил" означает алкильную группу, где по меньшей мере один из атомов водорода алкильной группы замещен фенилом. Конкретные фенилалкильные группы представляют собой бензил, фенетил и фенилпропил. Более конкретные фенилалкильные группы представляют собой бензил и фенетил. Более конкретная фенилалкильная группа представляет собой бензил.

Термин "фенилалкинил" означает алкинильную группу, где по меньшей мере один из атомов водорода алкинильной группы замещен фенилом. Конкретная фенилалкинильная группа представляет собой фенилэтинил.

Термин "фенилциклоалкил" означает циклоалкильную группу, где по меньшей мере один из атомов водорода циклоалкильной группы замещен фенилом. Конкретная фенилциклоалкильная группа представляет собой фенилциклопропил.

Термин "пиридинилалкенил" означает алкенильную группу, где по меньшей мере один из атомов водорода алкенильной группы замещен пиридином. Конкретная пиридинилалкенильная группа представляет собой пиридинилэтенил.

Термин "пиридинилалкил" означает алкильную группу, где по меньшей мере один из атомов водорода алкильной группы замещен пиридином. Конкретные пиридинилалкильные группы представляют собой пиридинилметил, пиридинилэтил и пиридинилпропил. Более конкретная пиридинилалкильная группа представляет собой пиридинилэтил.

Термин "пиридинилалкинил" означает алкинильную группу, где по меньшей мере один из атомов водорода алкинильной группы замещен пиридином. Конкретная пиридинилалкинильная группа представляет собой пиридинилэтинил.

Термин "тиофенилалкенил" означает алкенильную группу, где по меньшей мере один из атомов водорода алкенильной группы замещен тиофенилом. Конкретная тиофенилалкенильная группа представляет собой тиофенилэтенил.

Термин "тиофенилалкил" означает алкильную группу, где по меньшей мере один из атомов водорода алкильной группы замещен тиофенилом. Конкретные тиофенилалкильные группы представляют собой тиофенилметил, тиофенилэтил и тиофенилпропил. Более конкретная тиофенилалкильная группа представляет собой тиофенилметил.

Термин "тиофенилалкинил" означает алкинильную группу, где по меньшей мере один из атомов водорода алкинильной группы замещен тиофенилом. Конкретная тиофенилалкинильная группа представляет собой тиофенилэтинил.

Термин "фармацевтически приемлемые соли" относится к солям, сохраняющим биологическую эффективность и свойства свободных оснований или свободных кислот и не являющимся ни биологически, ни иначе нежелательными. Эти соли образуют с неорганическими кислотами, такими как соляная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и тому подобное, в частности соляная кислота, и с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, пропионовая кислота, гликолевая кислота, пировиноградная кислота, щавелевая кислота, малеиновая кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, фумаровая кислота, винная кислота, лимонная кислота, бензойная кислота, коричная кислота, миндальная кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, паратолуолсульфоновая кислота, салициловая кислота, N-ацетилцистеин и тому подобное. Кроме того, эти соли могут быть получены путем присоединения неорганического основания или органического основания к свободной кислоте. Соли, образованные из неорганического основания, включают, но не ограничены ими, соли натрия, калия, лития, аммония, кальция, магния и тому подобное.

Соли, образованные из органических оснований, включают, но не ограничены ими, соли первичных, вторичных и третичных аминов, замещенных аминов, включая встречающиеся в природе замещенные амины, циклических аминов и основных ионообменных смол, таких как изопропиламин, триметиламин, диэтиламин, триэтиламин, трипропиламин, этаноламин, лизин, аргинин, N-этилпиперидин, пиперидин, полииминные смолы и тому подобное. Конкретные фармацевтически приемлемые соли соединений формулы (I) представляют собой соли натрия и калия.

"Фармацевтически приемлемые сложные эфиры" означают, что соединения общей формулы (I) могут быть дериватизированы по функциональным группам с получением производных, способных к обратному преобразованию в исходные соединения *in vivo*. Примеры таких соединений включают физиологически приемлемые и метаболически лабильные сложноэфирные производные, такие как метоксиметилловые эфиры, метилтиометилловые эфиры и пивалоилоксиметилловые эфиры. Кроме того, любые физиологически приемлемые эквиваленты соединений общей формулы (I), подобные метаболически лабильным сложным эфирам, способные к образованию исходных соединений общей формулы (I) *in vivo*, находятся в пределах объема данного изобретения.

Термин "защитная группа" (PG; от англ. "protecting group") в значении, традиционно связанном с данным значением в химии органического синтеза, означает группу, селективно блокирующую реакционный сайт в многофункциональном соединении, так что химическую реакцию можно проводить селективно на другом незащищенном реакционном сайте. Защитные группы могут быть удалены в соответствующий момент. Иллюстративными защитными группами являются аминозащитные группы, карбокси-защитные группы или гидроксизащитные группы. Конкретные защитные группы представляют собой трет-бутоксикарбонильную (Boc), бензилоксикарбонильную (Cbz), флуоренилметоксикарбонильную (Fmoc) и бензильную (Bn) группы. Более конкретные защитные группы представляют собой трет-бутоксикарбонильную (Boc) и флуоренилметоксикарбонильную (Fmoc) группы. Более конкретная защитная группа представляет собой трет-бутоксикарбонильную (Boc) группу.

Сокращение мкМ означает микромоль и эквивалентно символу μM .

Сокращение мкл означает микролитр и эквивалентно символу μl .

Сокращение мкг означает микрограмм и эквивалентно символу μg .

Соединения формулы (I) могут содержать несколько асимметрических центров и могут находиться в форме оптически чистых энантиомеров, смесей энантиомеров, таких как, например, рацематы, оптически чистых диастереоизомеров, смесей диастереоизомеров, диастереоизомерных рацематов или смесей диастереоизомерных рацематов.

Согласно правилу Кана-Ингольда-Прелога асимметрический атом углерода может иметь "R"- или "S"-конфигурацию.

Воплощение настоящего изобретения также представляет собой соединения согласно формуле (I), как раскрыто в данном изобретении, и их фармацевтически приемлемые соли или сложные эфиры, в частности соединения согласно формуле (I), как раскрыто в данном изобретении, и их фармацевтически приемлемые соли, более конкретно соединения согласно формуле (I), как раскрыто в данном изобретении.

Другое воплощение настоящего изобретения представляет собой соединения согласно формуле (I), как раскрыто в данном изобретении, где R^1 представляет собой замещенный фенил, замещенный фенилалкил, замещенный фенилалкенил, замещенный нафтил, замещенный индолил, замещенный хинолил, или замещенный изохинолил, где замещенный фенил, замещенный фенилалкил, замещенный фенилал-

кенил, замещенный нафтил, замещенный индолил, замещенный хинолил и замещенный изохинолил замещены R^7 , R^8 и R^9 .

Конкретное воплощение настоящего изобретения представляет собой соединения согласно формуле (I), как раскрыто в данном изобретении, где R^1 представляет собой фенилалкил, замещенный R^7 , R^8 и R^9 .

В следующем воплощении настоящего изобретения находятся соединения согласно формуле (I), как раскрыто в данном изобретении, где R^1 представляет собой 3,5-дихлорбензил, 4-трифторметоксибензил или 4-трифторметоксифенилэтил.

Настоящее изобретение также относится к соединениям согласно формуле (I), как раскрыто в данном изобретении, где R^1 представляет собой замещенный фенил или замещенный пиридинил, где замещенный фенил и замещенный пиридинил замещены R^{10} , R^{11} и R^{12} .

Более конкретное воплощение настоящего изобретения представляет собой соединения согласно формуле (I), как раскрыто в данном изобретении, где R^2 представляет собой фенил, замещенный R^{10} , R^{11} и R^{12} .

Другое воплощение настоящего изобретения представляет собой соединения согласно формуле (I), как раскрыто в данном изобретении, где R^2 представляет собой 4-аминосульфонилфенил, 3-фтор-4-аминосульфонилфенил, 3-аминосульфонилапиридин-6-ил или 2-аминосульфонилапиридин-5-ил.

Другое воплощение настоящего изобретения представляет собой соединения согласно формуле (I), как раскрыто в данном изобретении, где Y представляет собой -OC(O)- или -C(O)-.

Более конкретное воплощение настоящего изобретения представляет собой соединения согласно формуле (I), как раскрыто в данном изобретении, где A представляет собой -N-.

Воплощение настоящего изобретения также представляет собой соединения согласно формуле (I), как раскрыто в данном изобретении, где W представляет собой -C(O)- или -S(O)₂-.

Другое воплощение настоящего изобретения также представляет собой соединения согласно формуле (I), как раскрыто в данном изобретении, где W представляет собой -C(O)-.

Другое воплощение настоящего изобретения также представляет собой соединения согласно формуле (I), как раскрыто в данном изобретении, где R^7 , R^8 и R^9 независимо выбраны из H, алкокси, галогеналкокси, атома галогена, алкилсульфонила и фенила, замещенного одним атомом галогена, и где по меньшей мере один из R^7 , R^8 и R^9 представляет собой не H.

Следующее конкретное воплощение настоящего изобретения представляет собой соединения согласно формуле (I), как раскрыто в данном изобретении, где R^7 представляет собой алкокси, галогеналкокси, атом галогена или фенил, замещенный одним атомом галогена.

Следующее конкретное воплощение настоящего изобретения представляет собой соединения согласно формуле (I), как раскрыто в данном изобретении, где R^7 представляет собой галогеналкокси или атом галогена.

Следующее конкретное воплощение настоящего изобретения представляет собой соединения согласно формуле (I), как раскрыто в данном изобретении, где R^8 представляет собой H, атом галогена или алкилсульфонил.

Следующее конкретное воплощение настоящего изобретения представляет собой соединения согласно формуле (I), как раскрыто в данном изобретении, где R^8 представляет собой H или атом галогена.

Следующее конкретное воплощение настоящего изобретения представляет собой соединения согласно формуле (I), как раскрыто в данном изобретении, где R^9 представляет собой H.

Следующее конкретное воплощение настоящего изобретения представляет собой соединения согласно формуле (I), как раскрыто в данном изобретении, где R^{10} представляет собой аминосульфонила.

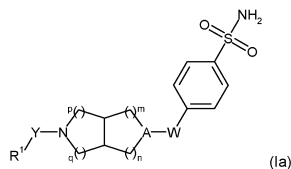
Следующее конкретное воплощение настоящего изобретения представляет собой соединения согласно формуле (I), как раскрыто в данном изобретении, где R^{11} и R^{12} независимо выбраны из H, алкила и атома галогена.

Следующее конкретное воплощение настоящего изобретения представляет собой соединения согласно формуле (I), как раскрыто в данном изобретении, где R^{11} и R^{12} независимо выбраны из H и атома галогена.

Следующее конкретное воплощение настоящего изобретения представляет собой соединения согласно формуле (I), как раскрыто в данном изобретении, где m и n равны 1.

Следующее конкретное воплощение настоящего изобретения представляет собой соединения согласно формуле (I), как раскрыто в данном изобретении, где m, n, p и q равны 1.

Следующее конкретное воплощение настоящего изобретения представляет собой соединения согласно формуле (I), как раскрыто в данном изобретении, где R^2 представляет собой 4-аминосульфонилафенил, и имеющие формулу (Ia)



Конкретные примеры соединений формулы (I), как раскрыто в данном изобретении, выбраны из следующих соединений:

(3aR,6aS)-3,5-дихлорбензил-5-(4-(N-метилсульфамоил)бензоил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат;

(3aR,6aS)-3,5-дихлорбензил-5-(5-гидроксипиколиноил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат;

(3aR,6aS)-3,5-дихлорбензил-5-(4-гидроксибензоил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат;

транс-3,5-дихлорбензил-2-(4-сульфамоилбензоил)гексагидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-5(6H)-карбоксилат;

(3aR,6aS)-3,5-дихлорбензил-5-(5-сульфамоилтиофен-2-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат;

(3aR,6aS)-3,5-дихлорбензил-5-(4-сульфамоилбензоил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат;

(3aR,6aS)-3,5-дихлорбензил-5-(4-аминобензоил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат;

(3aR,6aS)-3,5-дихлорбензил-5-(5-аминопиколиноил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат;

(3aR,6aS)-3,5-дихлорбензил-5-(4-цианобензоил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат;

(3aR,6aS)-3,5-дихлорбензил-5-(4-метоксикарбонил)бензоил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат;

4-((3aS,8aR)-6-((E)-3-(4-трифторметокси-фенил)-акрилоил)-октагидропирроло[3,4-d]азепин-2-карбонил)-бензолсульфонамид;

(3aS,6aS)-5-(3-фтор-4-сульфамоил-бензоил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-трифторметокси-бензиловый эфир;

(3aS,6aS)-5-(6-оксо-1,6-дигидро-пиридин-3-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-трифторметокси-бензиловый эфир;

(3aS,6aS)-5-(5-сульфамоил-пиридин-2-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-трифторметокси-бензиловый эфир;

(3aS,6aS)-5-(1-метил-4-сульфамоил-1H-пиррол-2-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-трифторметокси-бензиловый эфир;

(3aS,6aS)-5-(1-метил-5-сульфамоил-1H-пиррол-2-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-трифторметокси-бензиловый эфир;

(3aS,6aS)-5-(6-сульфамоил-пиридин-3-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-трифторметокси-бензиловый эфир;

(3aS,6aS)-5-(5-гидрокси-пиридин-2-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-трифторметокси бензиловый эфир;

(3aS,6aS)-5-(4-гидрокси-бензоил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-трифторметокси-бензиловый эфир;

(3aR,6aS)-3,5-дихлорбензил-5-(4-ацетамидобензоил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат;

(3aR,6aS)-3,5-дихлорбензил-5-(5-ацетамидопиколиноил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат;

(3aR,6aS)-3,5-дихлорбензил-5-(4-сульфамоилфенилсульфонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат;

(3aR,6aS)-3,5-дихлорбензил-5-(4-(1H-тетразол-5-ил)бензоил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат;

4-((3aR,6aS)-5-((3,5-дихлорбензилокси)карбонил)октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)бензойная кислота;

(3aR,6aS)-3,5-дихлорбензил-5-(5-(метилсульфонамидо)пиколиноил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат;

(3aS,6aS)-5-(4-сульфамоил-бензоил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 3-хлор-5-метансульфонил-бензиловый эфир;

(3aR,6aS)-5-(4-сульфамоил-бензоил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 2-фтор-4-трифторметокси-бензиловый эфир;

(3aR,6aS)-5-(4-сульфамоил-бензоил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-трифторметокси-бензиловый эфир;

(3aS,6aS)-5-(4-сульфамоил-бензоил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-трифторметокси-бензиловый эфир;

4-((3aR,6aR)-5-[3-(4-трифторметоксифенил)-пропионил]-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)-бензолсульфонамид;

4-((3aR,6aR)-5-[(E)-3-(4-трифторметоксифенил)-акрилоил]-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)-бензолсульфонамид;

4-((3aR,6aS)-5-(4-изопропокси-нафталин-2-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)-бензолсульфонамид;

4-((3aR,6aS)-5-[1-(2,2,2-трифтор-этокси)-изохинолин-3-карбонил]-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)-бензолсульфонамид;

4-((3aR,6aS)-5-(1-метил-5-трифторметокси-1H-индол-2-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)-бензолсульфонамид;

4-((3aR,6aS)-5-(4-изопропокси-хинолин-2-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)-бензолсульфонамид;

4-((3aR,6aR)-5-(4'-хлор-дифенил-4-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)-бензолсульфонамид;

4-((3aS,6aR)-5-[3-(2-фтор-4-трифторметокси-фенил)-пропионил]-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)-бензолсульфонамид;

4-((3aS,6aR)-5-[3-(4-трифторметокси-фенил)-пропионил]-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)-бензолсульфонамид;

4-((3aR,6aR)-5-(3-(2-фтор-4-(трифторметокси)фенил)пропаноил)октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)бензолсульфонамид;

(+)-транс-3,5-дихлорбензил-2-(4-сульфамоилбензоил)гексагидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-5(6H)-карбоксилат;

(-)-транс-3,5-дихлорбензил-2-(4-сульфамоилбензоил)гексагидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-5(6H)-карбоксилат;

и их фармацевтически приемлемые соли.

Конкретные примеры соединений формулы (I) также выбраны из следующих соединений:

(3aR,6aS)-3,5-дихлорбензил-5-(4-(N-

метилсульфамоил)бензоил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат;

(3aR,6aS)-3,5-дихлорбензил-5-(5-

гидроксипиколиноил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат;

(3aR,6aS)-3,5-дихлорбензил-5-(4-гидроксibenзоил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат;

транс-3,5-дихлорбензил-2-(4-сульфамоилбензоил)гексагидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-5(6H)-карбоксилат;

(3aR,6aS)-3,5-дихлорбензил-5-(5-сульфамоилтиофен-2-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат;

(3aR,6aS)-3,5-дихлорбензил-5-(4-сульфамоилбензоил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат;

(3aR,6aS)-3,5-дихлорбензил-5-(4-аминобензоил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат;

(3aR,6aS)-3,5-дихлорбензил-5-(5-аминопиколиноил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат;

(3aR,6aS)-3,5-дихлорбензил-5-(4-цианобензоил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат;

(3aR,6aS)-3,5-дихлорбензил-5-(4-(метоксикарбонил)бензоил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат;

4-((3aR,8aR)-6-[(E)-3-(4-трифторметокси-фенил)-акрилоил]-октагидро-пирроло[3,4-d]азепин-2-карбонил)-бензолсульфонамид;

(3aS,6aS)-5-(3-фтор-4-сульфамоил-бензоил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-трифторметокси-бензиловый эфир;

(3aS,6aS)-5-(6-оксо-1,6-дигидро-пиридин-3-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-трифторметокси-бензиловый эфир;

(3aS,6aS)-5-(5-сульфамоил-пиридин-2-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-трифторметокси-бензиловый эфир;

(3aS,6aS)-5-(1-метил-4-сульфамоил-1H-пиррол-2-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-трифторметокси-бензиловый эфир;

(3aS,6aS)-5-(1-метил-5-сульфамоил-1H-пиррол-2-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-трифторметокси-бензиловый эфир;

(3aS,6aS)-5-(6-сульфамоил-пиридин-3-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-трифторметокси-бензиловый эфир;

(3aS,6aS)-5-(5-гидрокси-пиридин-2-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-трифторметокси-бензиловый эфир;

(3aS,6aS)-5-(4-гидрокси-бензоил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-трифторметокси-бензиловый эфир;

(3aR,6aS)-3,5-дихлорбензил-5-(4-ацетамидобензоил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат;

(3aR,6aS)-3,5-дихлорбензил-5-(5-ацетамидопиколиноил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат;

(3aR,6aS)-3,5-дихлорбензил-5-(4-сульфамоилфенилсульфонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат;

(3aR,6aS)-3,5-дихлорбензил-5-(4-(1H-тетразол-5-ил)бензоил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат;

4-((3aR,6aS)-5-((3,5-дихлорбензилокси)карбонил)октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)бензойная кислота;

(3aR,6aS)-3,5-дихлорбензил-5-(5-(метилсульфонамидо)пиколиноил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат;

(3aS,6aS)-5-(4-сульфамоил-бензоил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 3-хлор-5-метансульфонил-бензиловый эфир;

(3aR,6aS)-5-(4-сульфамоил-бензоил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 2-фтор-4-трифторметокси-бензиловый эфир;

(3aR,6aS)-5-(4-сульфамоил-бензоил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-трифторметокси-бензиловый эфир;

(3aS,6aS)-5-(4-сульфамоил-бензоил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-трифторметокси-бензиловый эфир;

4-((3aR,6aR)-5-[3-(4-трифторметокси-фенил)-пропионил]-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)-бензолсульфонамид;

4-((3aR,6aR)-5-[(E)-3-(4-трифторметокси-фенил)-акрилоил]-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)-бензолсульфонамид;

4-[(3aR,6aS)-5-(4-изопропокси-нафталин-2-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил]-бензолсульфонамид;

4-[(3aR,6aS)-5-[1-(2,2,2-трифтор-этокси)-изохинолин-3-карбонил]-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил]-бензолсульфонамид;

4-[(3aR,6aS)-5-(1-метил-5-трифторметокси-1H-индол-2-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил]-бензолсульфонамид;

4-[(3aR,6aS)-5-(4-изопропокси-хинолин-2-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил]-бензолсульфонамид;

4-[(3aS,6aR)-5-(4'-хлор-дифенил-4-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил]-бензолсульфонамид;

4-[(3aS,6aR)-5-[3-(2-фтор-4-трифторметокси-фенил)-пропионил]-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил]-бензолсульфонамид;

4-[(3aS,6aR)-5-[3-(4-трифторметокси-фенил)-пропионил]-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил]-бензолсульфонамид;

4-((3aR,6aR)-5-(3-(2-фтор-4-трифторметокси)фенил)пропаноил)октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)бензолсульфонамид;

(+)-транс-3,5-дихлорбензил-2-(4-сульфамоилбензоил)гексагидро-1H-пирроло[3,4-с]пирдин-5(6H)-карбоксилат;

(-)-транс-3,5-дихлорбензил-2-(4-сульфамоилбензоил)гексагидро-1H-пирроло[3,4-с]пирдин-5(6H)-карбоксилат;

(3aS,6aS)-5-(2-фтор-4-сульфамоил-бензоил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-трифторметокси-бензиловый эфир;

Амид 5-((3aR,6aR)-5-[3-(4-трифторметокси-фенил)-пропионил]-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)-пирдин-2-сульфоновой кислоты;

5-((3aS,6aS)-5-(4-этоксихинолин-2-карбонил)октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)пирдин-2-сульфонамид;

(3aS,6aS)-5-(3-фтор-4-сульфамоил-бензоил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-циано-2-(2,2-диметил-пропиониламино)-бензиловый эфир;

(3aS,6aS)-5-(6-сульфамоил-пирдин-3-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-циано-2-(2,2-диметил-пропиониламино)-бензиловый эфир;

(3aS,6aS)-5-(4-сульфамоил-бензоил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-циано-2-(2,2-диметил-пропиониламино)-бензиловый эфир;

(3aS,6aS)-5-(2-фтор-4-сульфамоил-бензоил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-циано-2-(2,2-диметил-пропиониламино)-бензиловый эфир;

(3aS,6aS)-5-(5-сульфамоил-пиридин-2-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-
c]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-циано-2-(2,2-диметил-пропиониламино)-
бензиловый эфир;

и их фармацевтические приемлемые соли.

Следующие конкретные примеры соединений формулы (I) выбраны из следующих соединений:

(3aR,6aS)-3,5-дихлорбензил-5-(4-
сульфамоилбензоил)гексагидропирроло[3,4-c]пиррол-2(1H)-карбоксилат;
(3aS,6aS)-5-(3-фтор-4-сульфамоил-бензоил)-гексагидро-пирроло[3,4-
c]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-трифторметокси-бензиловый эфир;
(3aS,6aS)-5-(5-сульфамоил-пиридин-2-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-
c]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-трифторметокси-бензиловый эфир;
(3aS,6aS)-5-(6-сульфамоил-пиридин-3-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-
c]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-трифторметокси-бензиловый эфир;
(3aS,6aS)-5-(4-сульфамоил-бензоил)-гексагидро-пирроло[3,4-c]пиррол-2-
карбоновой кислоты 4-трифторметокси-бензиловый эфир;
4-((3aR,6aR)-5-[3-(4-трифторметокси-фенил)-пропионил]-гексагидро-
пирроло[3,4-c]пиррол-2-карбонил)-бензолсульфонамид;

и их фармацевтические приемлемые соли.

Следующие конкретные примеры соединений формулы (I) также выбраны из следующих соединений:

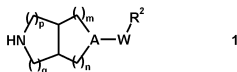
(3aR,6aS)-3,5-дихлорбензил 5-(4-
сульфамоилбензоил)гексагидропирроло[3,4-c]пиррол-2(1H)-карбоксилат;
(3aS,6aS)-5-(3-фтор-4-сульфамоил-бензоил)-гексагидро-пирроло[3,4-
c]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-трифторметокси-бензиловый эфир;
(3aS,6aS)-5-(5-сульфамоил-пиридин-2-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-
c]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-трифторметокси-бензиловый эфир;
(3aS,6aS)-5-(6-сульфамоил-пиридин-3-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-
c]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-трифторметокси-бензиловый эфир;
(3aS,6aS)-5-(4-сульфамоил-бензоил)-гексагидро-пирроло[3,4-c]пиррол-2-
карбоновой кислоты 4-трифторметокси-бензиловый эфир;
4-((3aR,6aR)-5-[3-(4-трифторметокси-фенил)-пропионил]-гексагидро-
пирроло[3,4-c]пиррол-2-карбонил)-бензолсульфонамид;
(3aS,6aS)-5-(5-сульфамоил-пиридин-2-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-
c]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-циано-2-(2,2-диметил-пропиониламино)-
бензиловый эфир;

и их фармацевтические приемлемые соли.

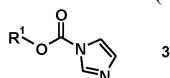
Способы получения соединений формулы (I), как раскрыто в данном изобретении, также являются объектом изобретения.

Получение соединений формулы (I) по настоящему изобретению может быть выполнено последовательными или конвергентными путями синтеза. Синтезы по изобретению представлены на приведенных ниже общих схемах. Навыки, необходимые для проведения реакции и очистки полученных в результате продуктов, известны специалистам в данной области техники. В том случае, когда в процессе реакции получают смесь энантиомеров или диастереоизомеров, эти энантиомеры или диастереоизомеры можно разделить способами, раскрытыми в данном изобретении, или известными специалистам в данной области техники, такими как, например, (хиральная) хроматография или кристаллизация. Заместители и индексы, используемые в настоящем описании способов, имеют значение, приведенное в данном описании.

Соединения общей формулы (I) можно синтезировать из аминного предшественника 1 и соответствующих реагентов, используя способы, хорошо известные в данной области техники



Например, амин 1 подвергают взаимодействию с подходящим сложным эфиром хлорформиа том формулы $R^1-O-C(O)-Cl$ (2) или со сложным эфиром имидазол-1-карбоксилатом формулы (3) с получением соединения формулы (I), где Y представляет собой $-OC(O)-$



Эту реакцию проводят в подходящем растворителе, таком как дихлорметан, тетрагидрофуран, N,N-диметилформамид, ацетонитрил, ацетон, вода или их смеси, в присутствии основания, например триэтиламина, диизопропилэтиламина, пиридина, гидрокарбоната калия, карбоната калия, при температуре от 0°C до температуры кипения растворителя или смеси растворителей.

Сложные эфиры хлорформиа ты 2 имеются в продаже или их можно синтезировать из соответст-

вующего спирта формулы $R^1\text{-OH}$ путем взаимодействия с фосгеном или эквивалентом фосгена (например, с дифосгеном, трифосгеном), как описано в литературе.

Сложные эфиры имидазол-1-карбоксилаты 3 синтезируют из соответствующих спиртов формулы $R^1\text{-OH}$ путем взаимодействия с 1,1'-карбонилдиимидазолом. Эту реакцию проводят при комнатной температуре в растворителе, таком как дихлорметан, тетрагидрофуран или ацетонитрил. Сложные эфиры имидазол-1-карбоксилаты 3 в характерном случае не выделяют, а непосредственно подвергают взаимодействию с аминами 1, как описано выше.

Спирты формулы $R^1\text{-OH}$ имеются в продаже или могут быть получены способами, раскрытыми в данном изобретении или известными в данной области техники.

Альтернативно амин 1 подвергают взаимодействию с подходящим N-(хлоркарбонил)амином формулы $R^1\text{-N}(R^7)\text{-C(O)-Cl}$ (4), или в случае, где R^5 представляет собой H, с изоцианатом формулы $R^1\text{-NCO}$ (5) с получением соединений формулы (I), где Y представляет собой $\text{-NR}^5\text{C(O)-}$.

N-(Хлоркарбонил)амины (4) синтезируют из соответствующих аминов формулы $R^1\text{-N}(R^5)\text{H}$ путем взаимодействия с фосгеном или эквивалентом фосгена, как описано в литературе.

Изоцианаты 5 имеются в продаже или могут быть получены из соответствующих аминов формулы $R^1\text{-NH}_2$ путем взаимодействия с фосгеном или эквивалентом фосгена (например, с дифосгеном, трифосгеном, 1,1'-карбонилдиимидазолом) с использованием условий, описанных в литературе.

Альтернативно амин 1 подвергают взаимодействию с подходящей карбоновой кислотой формулы $R^1\text{-COOH}$ (6) с получением соединения формулы (I), где Y представляет собой -C(O)- . Эту реакцию проводят в присутствии агента сочетания, такого как 1,1'-карбонилдиимидазол, N,N'-дициклогексилкарбодиимид, 1-(3-диметиламинопропил)-3-этил-карбодиимида гидрохлорид, O-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат, O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат или бром-трис-пирролидино-фосфония гексафторфосфат, в апротонных растворителях, таких как дихлорметан, тетрагидрофуран, N,N-диметилформамид, N-метилпирролидин и их смеси, при температуре от -40 до 80°C в присутствии или в отсутствие основания, такого как триэтиламин, диизопропилэтиламин, 4-метилморфолин и/или 4-(диметиламино)пиридин.

Амин 1 можно также подвергать взаимодействию с подходящими ацилирующими реагентами, такими как хлорангидриды формулы $R^1\text{-COCl}$ (7) с получением соединений формулы (I), где Y представляет собой -C(O)- . Эту реакцию проводят в растворителе, таком как дихлорметан, тетрагидрофуран или N,N-диметилформамид, в присутствии основания, такого как триэтиламин или 4-метилморфолин, при температуре от 0 до 80°C .

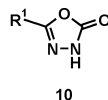
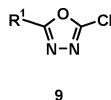
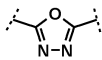
Карбоновые кислоты (6) и ацилгалогениды (7) имеются в продаже или могут быть получены, как раскрыто в данном изобретении или описано в литературе.

Альтернативно амин 1 подвергают взаимодействию с подходящим сульфонилхлоридом формулы $R^1\text{-SO}_2\text{Cl}$ (8) с получением соединений формулы (I), где Y представляет собой $\text{-S(O)}_2\text{-}$. Эту реакцию проводят в подходящем растворителе, таком как дихлорметан, тетрагидрофуран, N,N-диметилформамид, ацетонитрил, ацетон, вода или их смеси, в присутствии основания, например триэтиламина, диизопропилэтиламина, пиридина, гидрокарбоната калия, карбоната калия, при температуре от 0°C до температуры кипения растворителя или смеси растворителей.

Сульфонилхлориды (8) имеются в продаже или их можно синтезировать, как раскрыто в данном изобретении или описано в литературе.

Альтернативно амин 1 подвергают взаимодействию с подходящим хлор-оксадиазольным реагентом общей формулы 9 или с оксадиазолоновым реагентом 10 с получением соединения формулы (I), где Y

представляет собой



В случае, где соединения формулы (I) получают из амина 1 и хлор-оксадиазола 9, эту реакцию проводят в присутствии основания, например карбоната калия, триэтиламина или 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ена, в растворителе, таком как толуол, этанол, N,N-диметилформамид или 1,4-диоксан, при температуре от 20 до 150°C .

В случае, где соединения формулы (I) получают из амина 1 и оксадиазолон 10, эту реакцию проводят в присутствии агента сочетания, например бензотриазол-1-ил-окси-трис-(диметиламино)фосфония гексафторфосфата, и основания, например диизопропилэтиламина или 4-метилморфолина, в растворителе, таком как N,N-диметилформамид, при температуре от 20 до 100°C , как описано в литературе.

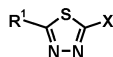
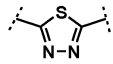
Оксадиазолон 10 имеются в продаже или могут быть получены, как описано в литературе.

Хлороксадиазолы 9 имеются в продаже или могут быть получены из соответствующих оксадиазолонов путем взаимодействия с подходящим галогенирующим реагентом, например с оксихлоридом фосфора и/или пентахлоридом фосфора, при температуре от 60 до 120°C .

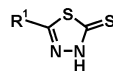
Альтернативно амин 1 подвергают взаимодействию с подходящим галогениадиазольным реагентом

том общей формулы 11 (X - Cl или Br) или с тиазолтионовым реагентом 12 с получением соединений (I),

где Y представляет собой



11



12

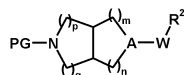
В случае, где соединения формулы (I) получают из амина 1 и галоген-тиадиазола 11, эту реакцию проводят в присутствии основания, например карбоната калия, триэтиламина или 1,8-диазобисцикло[5.4.0]ундец-7-ена, в растворителе, таком как толуол, этанол, N,N-диметилформамид или 1,4-диоксан, при температуре от 20 до 150°C.

В случае, где соединения формулы (I) получают из амина 1 и тиадиазолтиона 12, эту реакцию проводят в растворителе, таком как этанол или N,N-диметилформамид, при температуре от 20 до 100°C, как описано в литературе.

Тиадиазолтионы 12 имеются в продаже или могут быть получены, как описано в литературе.

Галогентиадиазолы 11 имеются в продаже или могут быть получены, как описано в литературе.

Амины общей формулы 1 синтезируют из соответствующим образом защищенных предшественников 13



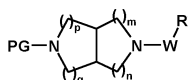
13

Подходящими защитными группами (PG; от англ. "protective groups") являются трет-бутоксикарбонил, бензилоксикарбонил и замещенный бензилоксикарбонил, такой как 3,5-дихлорбензилоксикарбонил. Удаление защиты промежуточных соединений 13 может быть выполнено, используя способы и реагенты, известные в данной области техники.

Например, в случае, где PG представляет собой необязательно замещенный бензилоксикарбонил, удаление защиты может быть выполнено путем гидрогенизации при давлении от 1 до 100 бар в присутствии подходящего катализатора, такого как палладий на активированном угле, при температуре от 20 до 150°C в растворителях, таких как метанол или этанол.

Альтернативно в случае, где PG представляет собой трет-бутоксикарбонил, удаление защиты может быть выполнено в присутствии подходящей кислоты, например соляной кислоты или трифторуксусной кислоты, в растворителе, таком как вода, 2-пропанол, дихлорметан или 1,4-диоксан, при температуре от 0 до 30°C.

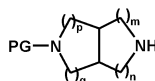
Промежуточные соединения 13, где A представляет собой N, представлены общей структурой 13A



13A

PG представляет собой подходящую защитную группу, например трет-бутоксикарбонил, бензилоксикарбонил и замещенный бензилоксикарбонил, такой как 3,5-дихлорбензилоксикарбонил.

Промежуточные соединения 13A могут быть получены из аминных предшественников общей формулы 14 путем взаимодействия с подходящими реагентами, используя способы, хорошо известные в данной области техники



14

Например, соединение 14 подвергают взаимодействию с алкилирующими агентами общей формулы X-CR³R⁴-R² (15), где X представляет собой уходящую группу, такую как Cl, Br, I или OSO₂CH₃, с получением соединения 13A, где W представляет собой -CR³R⁴-. Эту реакцию проводят в растворителе, таком как тетрагидрофуран или N,N-диметилформамид, в присутствии основания, например триэтиламина или карбоната калия, при температуре от 0 до 100°C.

Альтернативно для соединений формулы 13A, где W представляет собой -CR³R⁴-, R⁴ представляет собой атом водорода, алкил или циклоалкил, и R³ представляет собой H, амин 14 подвергают взаимодействию с альдегидами или кетонами общей формулы R⁴-C(O)-R² (16) в реакции восстановительного аминирования, приводящей к соединениям 13A. Эту реакцию проводят в присутствии подходящего восстановляющего агента, например боргидрида натрия или триацетоксиборгидрида натрия, в растворителе, таком как метанол, уксусная кислота, тетрагидрофуран, 1,2-дихлорэтан или их смеси, при температуре от 0 до 50°C.

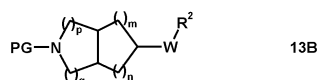
Альтернативно амин 14 подвергают взаимодействию с подходящей карбоновой кислотой формулы R²-COOH (17) с получением соединений формулы 13A, где W представляет собой -C(O)-. Эту реакцию проводят в присутствии агента сочетания, такого как 1,1'-карбонилдиимидазол, N,N'-дициклогексилкарбодиимид, 1-(3-диметиламинопропил)-3-этил-карбодиимида гидрохлорид, О-

(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуруния гексафторфосфат, O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуруния гексафторфосфат или бром-трис-пирролидино-фосфония гексафторфосфат, в апротонных растворителях, таких как дихлорметан, тетрагидрофуран, N,N-диметилформамид, N-метилпирролидинон и их смеси, при температуре от -40 до 80°C в присутствии или в отсутствие основания, такого как триэтиламин, диизопропилэтиламин, 4-метилморфолин и/или 4-(диметиламино)пиридин.

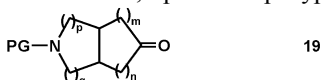
Альтернативно амин 14 подвергают взаимодействию с подходящим сульфонилхлоридом формулы R^2-SO_2Cl (18) с получением соединений формулы 13A, где W представляет собой $-S(O_2)-$. Эту реакцию проводят в подходящем растворителе, таком как дихлорметан, тетрагидрофуран, N,N-диметилформамид, ацетонитрил, ацетон, вода или их смеси, в присутствии основания, например триэтиламина, диизопропилэтиламина, пиридина, гидрокарбоната калия, карбоната калия, при температуре от 0°C до температуры кипения растворителя или смеси растворителей.

Амины 14, алкилирующие агенты 15, альдегиды/кетоны 16, карбоновые кислоты 17, сульфонилхлориды 18 и амины 22 имеются в продаже или их можно синтезировать, как описано в литературе или в экспериментальном разделе.

Промежуточные соединения 13, где A представляет собой C-H, представлены общей формулой 13B, где PG представляет собой подходящую защитную группу, например трет-бутоксикарбонил, бензилоксикарбонил и замещенный бензилоксикарбонил, такой как 3,5-дихлорбензилоксикарбонил

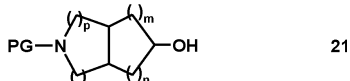


Соединение 13B, где W представляет собой $-NR^6-$, получают из кетона 19 путем взаимодействия с амином формулы $HN(R^6)R^2$ (20) в присутствии подходящего восстанавливающего агента, например боргидрида натрия или триацетоксиборгидрида натрия, в растворителе, таком как метанол, уксусная кислота, тетрагидрофуран, 1,2-дихлорэтан или их смеси, при температуре от 0 до 50°C.



Кетоны 19 и амины 20 имеются в продаже или могут быть получены, как описано в литературе.

Соединение 13B, где W представляет собой $-O-$ или $-S-$, получают из спирта 21, используя способы и реагенты, известные в данной области техники



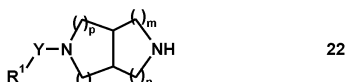
Например, спирт 24 подвергают взаимодействию при комнатной температуре с фенолом $HO-R^2$ или тиофенолом $HS-R^2$ в присутствии трифенилфосфина и диалкилазодикарбоксилата, например диизопропилазодикарбоксилата или диэтилазодикарбоксилата, в растворителе, таком как толуол, дихлорметан или тетрагидрофуран, с получением 13B, где W представляет собой $-O-$ или $-S-$.

Альтернативно спирт 21 преобразуют в соответствующий метансульфонат, используя метансульфонилхлорид в присутствии основания, например триэтиламин, в растворителе, таком как дихлорметан или тетрагидрофуран, при температуре от -20 до +30°C, и в результате обработки промежуточного метансульфоната фенолом $HO-R^2$ или тиофенолом $HS-R^2$ в присутствии основания, например карбоната калия, в растворителе, таком как N,N-диметилформамид или ацетонитрил, при температуре от 20 до 100°C получают соединение 13B, где W представляет собой $-O-$ или $-S-$.

Соединение 13B, где W представляет собой $-SO_2-$, получают из соединения 13B, где W представляет собой $-S-$, путем окисления подходящим реагентом, например пероксидом водорода или 3-хлорпербензойной кислотой, в растворителе, таком как муравьиная кислота, уксусная кислота или дихлорметан, при температуре от 0 до 50°C.

Спирты 21 получают из кетонов 19 с использованием подходящего восстанавливающего агента, например боргидрида натрия, в растворителе, таком как метанол, при температуре от 0 до 50°C.

Соединения формулы (I), где A представляет собой N, могут быть получены из аминных предшественников общей формулы 22 путем взаимодействия с подходящими реагентами с использованием способов, известных в данной области техники



Например, амин формулы 22 подвергают взаимодействию с алкилирующими агентами общей формулы $X-CR^3R^4-R^2$ (15), где X представляет собой уходящую группу, такую как Cl, Br, I или OSO_2CH_3 , с получением соединений формулы (I), где A представляет собой N, и W представляет собой $-CR^3R^4-$. Эту реакцию проводят в растворителе, таком как тетрагидрофуран или N,N-диметилформамид, в присутствии основания, например триэтиламина или карбоната калия, при температуре от 0 до 100°C.

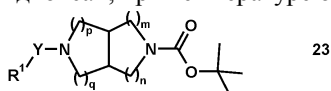
Альтернативно амин формулы 22 подвергают взаимодействию с альдегидами или кетонами общей

формулы $R^4-C(O)-R^2$ (16) в реакции восстановительного аминирования, приводящей к соединениям формулы (I), где А представляет собой N, W представляет собой $-CR^3R^4-$, R^4 представляет собой атом водорода, алкил или циклоалкил, и R^3 представляет собой H. Эту реакцию проводят в присутствии подходящего восстанавливающего агента, например боргидрида натрия или триацетоксиборгидрида натрия, в растворителе, таком как метанол, уксусная кислота, тетрагидрофуран, 1,2-дихлорэтан или их смеси, при температуре от 0 до 50°C.

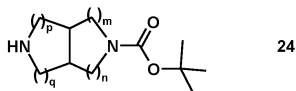
Альтернативно амин 22 подвергают взаимодействию с подходящей карбоновой кислотой формулы R^2-COOH (17) с получением соединений формулы (I), где А представляет собой N, и W представляет собой $-C(O)-$. Эту реакцию проводят в присутствии агента сочетания, такого как 1,1'-карбонилдиимидазол, N,N'-дициклогексилкарбодиимид, 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида гидрохлорид, O-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуруния гексафторфосфат, O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуруния гексафторфосфат или бром-трис-пирролидино-фосфония гексафторфосфат, в апротонных растворителях, таких как дихлорметан, тетрагидрофуран, N,N-диметилформамид, N-метилпирролидинон и их смеси, при температуре от -40 до 80°C в присутствии или в отсутствие основания, такого как триэтиламин, диизопропилэтиламин, 4-метилморфолин и/или 4-(диметиламино)пиридин.

Альтернативно амин 22 подвергают взаимодействию с подходящим сульфонилхлоридом формулы R^2-SO_2Cl (18) с получением соединений (I), где А представляет собой N, и W представляет собой $-S(O_2)-$. Эту реакцию проводят в подходящем растворителе, таком как дихлорметан, тетрагидрофуран, N,N-диметилформамид, ацетонитрил, ацетон, вода или их смеси, в присутствии основания, например триэтиламина, диизопропилэтиламина, пиридина, гидрокарбоната калия, карбоната калия, при температуре от 0°C до температуры кипения растворителя или смеси растворителей.

Амины 22 можно синтезировать из их трет-бутилкарбаматных производных формулы 23 путем удаления защитной группы карбамата. Удаление защиты может быть выполнено в присутствии подходящей кислоты, например соляной кислоты или трифторуксусной кислоты, в растворителе, таком как вода, 2-пропанол, дихлорметан или 1,4-диоксан, при температуре от 0 до 30°C



трет-Бутилкарбаматы 23 можно синтезировать из аминных предшественников формулы 24 и подходящих реагентов с использованием способов, хорошо известных в данной области техники



Например, амин формулы 24 подвергают взаимодействию с подходящим сложным эфиром хлорформиатом формулы $R^1-O-C(O)-Cl$ (2) или со сложным эфиром имидазол-1-карбоксилатом формулы (3) с получением соединений формулы 23, где Y представляет собой $-OC(O)-$. Эту реакцию проводят в подходящем растворителе, таком как дихлорметан, тетрагидрофуран, N,N-диметилформамид, ацетонитрил, ацетон, вода или их смеси, в присутствии или в отсутствие основания, например триэтиламина, диизопропилэтиламина, пиридина, гидрокарбоната калия, карбоната калия, при температуре от 0°C до температуры кипения растворителя или смеси растворителей.

Альтернативно амин формулы 24 подвергают взаимодействию с подходящим N-(хлоркарбонил)амином формулы $R^1-N(R^7)-C(O)-Cl$ (4) с получением соединений формулы 23, где Y представляет собой $-NR^7C(O)-$, или с изоцианатом формулы R^1-NCO (5) с получением соединений формулы 28, где Y представляет собой $-NR^7C(O)-$, и R^5 представляет собой H.

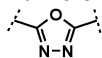
Альтернативно амин 24 подвергают взаимодействию с подходящей карбоновой кислотой формулы R^1-COOH (6) с получением соединений формулы 23, где Y представляет собой $-C(O)-$. Эту реакцию проводят в присутствии агента сочетания, такого как 1,1'-карбонилдиимидазол, N,N'-дициклогексилкарбодиимид, 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида гидрохлорид, O-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуруния гексафторфосфат, O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуруния гексафторфосфат или бром-трис-пирролидино-фосфония гексафторфосфат, в апротонных растворителях, таких как дихлорметан, тетрагидрофуран, N,N-диметилформамид, N-метилпирролидинон и их смеси, при температуре от -40 до 80°C в присутствии или в отсутствие основания, такого как триэтиламин, диизопропилэтиламин, 4-метилморфолин и/или 4-(диметиламино)пиридин.

Амин 24 можно также подвергать взаимодействию с подходящими ацилирующими агентами, такими как хлорангидриды формулы R^1-COCl (7), с получением соединений формулы 23, где Y представляет собой $-C(O)-$. Эту реакцию проводят в растворителе, таком как дихлорметан, тетрагидрофуран или N,N-диметилформамид, в присутствии основания, такого как триэтиламин или 4-метилморфолин, при температуре от 0 до 80°C.

Альтернативно амин 24 подвергают взаимодействию с подходящим сульфонилхлоридом формулы R^1-SO_2Cl (8) с получением соединений формулы 23, где Y представляет собой $-S(O_2)-$. Эту реакцию про-

водят в подходящем растворителе, таком как дихлорметан, тетрагидрофуран, N,N-диметилформамид, ацетонитрил, ацетон, вода или их смеси, в присутствии основания, например триэтиламина, диизопропиламина, пиридина, гидрокарбоната калия, карбоната калия, при температуре от 0°C до температуры кипения растворителя или смеси растворителей.

Альтернативно амин 24 подвергают взаимодействию с подходящим хлор-оксадиазольным реагентом общей формулы 9 или с оксадиазолоновым реагентом 10 с получением соединений формулы 23, где

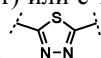


Y представляет собой

В случае, где соединение 23 получают из амина 24 и хлор-оксадиазола 9, эту реакцию проводят в присутствии основания, например карбоната калия, триэтиламина или 1,8-диазабисцикло[5.4.0]ундец-7-ена, в растворителе, таком как толуол, этанол, N,N-диметилформамид или 1,4-диоксан, при температуре от 20 до 150°C.

В случае, где соединение 23 получают из амина 24 и оксадиазолона 10, эту реакцию проводят в присутствии агента сочетания, например бензотриазол-1-ил-окси-трис-(диметиламино)-фосфония гексафторфосфата, и основания, например диизопропиламина или 4-метилморфолина, в растворителе, таком как N,N-диметилформамид, при температуре от 20 до 100°C, как описано в литературе.

Альтернативно амин 24 подвергают взаимодействию с подходящим галоген-тиадиазольным реагентом общей формулы 11 (X представляет собой Cl или Br) или с тиазолтионовым реагентом 12 с получением соединений формулы 23, где Y представляет собой



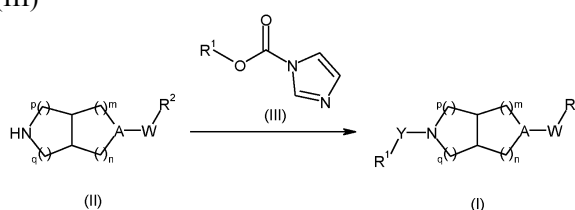
В случае, где соединение 23 получают из амина 24 и галоген-тиадиазола 11, эту реакцию проводят в присутствии основания, например карбоната калия, триэтиламина или 1,8-диазабисцикло[5.4.0]ундец-7-ена, в растворителе, таком как толуол, этанол, N,N-диметилформамид или 1,4-диоксан, при температуре от 20 до 150°C.

В случае, где соединение 23 получают из амина 24 и тиазолтиона 12, эту реакцию проводят в растворителе, таком как этанол или N,N-диметилформамид, при температуре от 20 до 100°C, как описано в литературе.

Альтернативно амин 24 ацилируют галогеналканойлгалогенидом, например бромацетилхлоридом, в присутствии основания, например триэтиламина, в растворителе, таком как дихлорметан или тетрагидрофуран, при температуре от -78 до +20°C с получением соответствующего галогеналканамидного промежуточного соединения, которое в присутствии основания, например карбоната калия или карбоната цезия, в растворителе, таком как N,N-диметилформамид, претерпевает реакцию нуклеофильного замещения с замещенным фенолом с получением соединений формулы 28, где Y представляет собой -C(O)-, и R¹ представляет собой замещенный феноксиалкил.

Амины формулы 24 имеются в продаже или могут быть получены, как описано в литературе или в экспериментальном разделе.

Воплощение настоящего изобретения также представляет собой способ получения соединения формулы (I), как определено выше, включающий взаимодействие соединения формулы (II) в присутствии соединения формулы (III)



где R¹, R², A, W, m, n, p и q являются такими, как определено выше, Y представляет собой -OC(O)-, в частности, в присутствии агента сочетания, такого как O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат, в растворителе, таком как N,N-диметилформамид, в присутствии основания, такого как 4-метилморфолин, и при температуре, составляющей от -78°C до температуры образования флегмы, в частности от -10°C до комнатной температуры.

Объектом настоящего изобретения также является соединение согласно формуле (I), как раскрыто в данном изобретении, применяемое в качестве терапевтически активного вещества.

Объектом настоящего изобретения также является фармацевтическая композиция, содержащая соединение согласно формуле (I), как раскрыто в данном изобретении, и терапевтически инертный носитель.

Объектом изобретения является применение соединения согласно формуле (I), как раскрыто в данном изобретении, для лечения или профилактики патологических состояний почек, патологических состояний печени, воспалительных состояний, патологических состояний нервной системы, патологических состояний дыхательной системы, сосудистых и сердечно-сосудистых патологических состояний, фибротических заболеваний, рака, глазных патологических состояний, метаболических патологических состояний, холестатического зуда и других форм хронического зуда и острого и хронического отторже-

ния трансплантата органа.

Патологические состояния почек включают без ограничения острое повреждение почки и хроническое заболевание почек с протеинурией и без протеинурии, включающее терминальную стадию почечной недостаточности (ESRD; от англ. "end-stage renal disease"). Более подробно эти состояния включают сниженный клиренс креатинина и сниженную скорость клубочковой фильтрации, микроальбуминурию, альбуминурию и протеинурию, гломерулосклероз с расширением ретикулярного мезангиального матрикса со значительным повышенным содержанием паренхиматозных клеток или без повышенного содержания паренхиматозных клеток (в частности, диабетическую нефропатию и амилоидоз), фокальный тромбоз клубочковых капилляров (в частности, тромботические микроангиопатии), обширный фибриноидный некроз, ишемические повреждения, злокачественный нефросклероз (такой как ишемическая ретракция, сниженное почечное кровообращение и почечная артериопатия), набухание и пролиферацию интракапиллярных (эндотелиальных и мезангиальных) и/или экстракапиллярных клеток (серповидных клеток), как при нозологических формах гломерулонефрита, фокальный сегментарный гломерулосклероз, IgA-нефропатию, васкулиты/системные заболевания, а также острое и хроническое отторжение трансплантата почки.

Патологические состояния печени включают без ограничения цирроз печени, застойную гепатопатию, холестатическое заболевание печени, включающее зуд, неалкогольный стеатогепатит, а также острое и хроническое отторжение трансплантата печени.

Воспалительные состояния включают без ограничения артрит, остеоартрит, рассеянный склероз, системную красную волчанку, воспалительное заболевание кишечника, нарушение эвакуации и тому подобное, а также воспалительные заболевания дыхательных путей, такие как идиопатический легочный фиброз (IPF; от англ. "idiopathic pulmonary fibrosis"), хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ) или хроническую бронхиальную астму.

Кроме того, патологические состояния дыхательной системы включают без ограничения другие диффузные заболевания легочной паренхимы различных этиологии, включающие ятрогенный фиброз, вызванный лекарственными средствами, профессиональный фиброз и/или фиброз, вызванный внешними условиями, системные заболевания и васкулиты, гранулематозные заболевания (саркоидоз, аллергический альвеолит), коллагеноз сосудов, альвеолярный протеиноз, гранулематоз клеток Лангерганса, лимфангиолейомиоматоз, наследственные заболевания (синдром Германского-Пудлака, туберозный склероз, нейрофиброматоз, расстройства метаболического накопления, семейное интерстициальное заболевание легких), фиброз, вызванный облучением, силикоз, легочный фиброз, вызванный асбестозом, или острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС).

Патологические состояния нервной системы включают без ограничения нейропатическую боль, шизофрению, воспаление нервов (например, астроглиоз), периферические и/или автономные (диабетические) нейропатии и тому подобное.

Сосудистые патологические состояния включают без ограничения атеросклероз, тромботическое сосудистое заболевание, а также тромботические микроангиопатии, пролиферативную артериопатию (такую как набухшие миоинтимальные клетки, окруженные слизееобразующим внеклеточным матриксом и узелковыми утолщениями), атеросклероз, сниженную податливость сосудов (такую как ригидность, сниженную податливость желудочков и сниженную податливость сосудов), эндотелиальную дисфункцию и тому подобное.

Сердечно-сосудистые патологические состояния включают без ограничения острый коронарный синдром, коронарную болезнь сердца, инфаркт миокарда, артериальную и легочную гипертензию, сердечную аритмию, такую как фибрилляция предсердий, удар и другое повреждение сосудов.

Фибротические заболевания включают без ограничения фиброз миокарда и сосудов, фиброз почки, фиброз печени, фиброз легких, фиброз кожи, склеродерму и инкапсулирующий перитонит.

В конкретном воплощении изобретения соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли и сложные эфиры можно применять для лечения или профилактики фиброза органа или кожи.

В другом воплощении изобретения фибротическое заболевание представляет собой тубулоинтерстициальный фиброз или гломерулосклероз почки.

В другом воплощении изобретения фибротическое заболевание представляет собой неалкогольный стеатоз печени, фиброз печени или цирроз печени.

В другом воплощении изобретения фибротическое заболевание представляет собой идиопатический легочный фиброз.

Рак и метастазы рака включают без ограничения рак молочной железы, рак яичника, рак легкого, рак предстательной железы, мезотелиому, глиому, печеночно-клеточный рак, желудочно-кишечные раки и их прогрессирование и метастатическую агрессивность.

Глазные патологические состояния включают, но не ограничены ими, пролиферативную и не пролиферативную (диабетическую) ретинопатию, сухую и влажную возрастную макулярную дегенерацию (ВМД), отек макулы, окклюзию центральной артерии/вены сетчатки, травматическое повреждение, глаукому и тому подобное.

Метаболические патологические состояния включают, но не ограничены ими, ожирение и диабет.

В другом воплощении изобретения соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли и сложные эфиры можно применять для лечения или профилактики холестатического или не холестатического хронического зуда.

Настоящее изобретение также относится к применению соединения согласно формуле (I), как раскрыто в данном изобретении, для лечения или профилактики патологических состояний почек, патологических состояний печени, воспалительных состояний, патологических состояний нервной системы, фибротических заболеваний и острого и хронического отторжения трансплантата органа.

Настоящее изобретение также относится к применению соединения согласно формуле (I), как раскрыто в данном изобретении, для лечения или профилактики патологических состояний почек, патологических состояний печени и фибротических заболеваний.

Конкретное воплощение настоящего изобретения представляет собой соединение согласно формуле (I), как раскрыто в данном изобретении, для лечения или профилактики патологических состояний почек, патологических состояний печени, воспалительных состояний, патологических состояний нервной системы, фибротических заболеваний и острого и хронического отторжения трансплантата органа.

Конкретное воплощение настоящего изобретения представляет собой соединение согласно формуле (I), для лечения или профилактики патологических состояний почек, патологических состояний печени и фибротических заболеваний.

Настоящее изобретение также относится к применению соединения согласно формуле (I), как раскрыто в данном изобретении, для получения лекарственного средства для лечения или профилактики патологических состояний почек, патологических состояний печени, воспалительных состояний, патологических состояний нервной системы, фибротических заболеваний и острого и хронического отторжения трансплантата органа.

Настоящее изобретение также относится к применению соединения согласно формуле (I), как раскрыто в данном изобретении, для получения лекарственного средства для лечения или профилактики патологических состояний почек, патологических состояний печени и фибротических заболеваний.

Объектом изобретения также является способ лечения или профилактики патологических состояний почек, патологических состояний печени, воспалительных состояний, патологических состояний нервной системы, фибротических заболеваний и острого и хронического отторжения трансплантата органа, где данный способ включает введение эффективного количества соединения согласно формуле (I), как раскрыто в данном изобретении.

Объектом изобретения также является способ лечения или профилактики патологических состояний почек, патологических состояний печени и фибротических заболеваний, где данный способ включает введение эффективного количества соединения согласно формуле (I), как раскрыто в данном изобретении.

В конкретном воплощении изобретения патологическое состояние почек выбрано из группы, состоящей из острого повреждения почек, хронического заболевания почек, диабетической нефропатии, острого отторжения трансплантата почки и хронической аллотрансплантантной нефропатии.

В другом конкретном воплощении изобретения патологическое состояние почек представляет собой острое повреждение почки.

В другом конкретном воплощении изобретения патологическое состояние почек представляет собой хроническое заболевание почек.

В дополнительном конкретном воплощении изобретения патологическое состояние почек представляет собой диабетическую нефропатию.

В другом конкретном воплощении изобретения патологическое состояние почек представляет собой острое отторжение трансплантата почки.

В другом конкретном воплощении изобретения патологическое состояние почек представляет собой хроническую аллотрансплантантную нефропатию.

В конкретном воплощении изобретения патологическое состояние печени представляет собой острое и хроническое отторжение трансплантата печени.

В конкретном воплощении изобретения воспалительное состояние представляет собой артрит.

В конкретном воплощении изобретения патологическое состояние нервной системы представляет собой нейропатическую боль.

В другом воплощении изобретения фибротическое заболевание представляет собой инкапсулирующий перитонит.

В другом воплощении изобретения фибротическое заболевание представляет собой идиопатический легочный фиброз.

В другом воплощении изобретения фибротическое заболевание представляет собой неалкогольный стеатоз печени, фиброз печени или цирроз печени.

Воплощение настоящего изобретения также представляет собой соединения формулы (I), как раскрыто в данном изобретении, полученные согласно любому из раскрытых способов.

Методы анализа.

Получение полноразмерного АТХ человека с His-меткой и без His-метки.

Клонирование аутотаксина (АТХ - ENPP2).

кДНК получали из коммерческой суммарной РНК гемопоэтических клеток человека и использовали в качестве матрицы в перекрывающейся полимеразной цепной реакции (ПЦР) для получения полно-размерной открытой рамки считывания (ОРС) ENPP2 человека, включающей или не включающей метку 3'-6xHis. Эти полноразмерные вставки клонировали в векторе pcDNA3.1V5-His TOPO (Invitrogen). Были подтверждены последовательности ДНК нескольких отдельных клонов. ДНК из корректного полнораз-мерного клона использовали для трансфекции клеток Hek293 для подтверждения экспрессии белка. По-следовательность кодируемого белка ENPP2 соответствует последовательности из базы данных Swissprot, номер входа Q13822, включающей или не включающей дополнительную С-концевую метку 6xHis.

Ферментация АТХ.

Рекомбинантный белок продуцировали путем крупномасштабной транзientной трансфекции в биореакторах объемом 20 л с контролируемым механическим перемешиванием (Sartorius). В процессе роста и трансфекции клеток температуру, скорость мешалки, pH и концентрацию растворенного кисло-рода поддерживали при 37°C, 120 об/мин, 7,1 и 30% растворенного кислорода (DO) соответственно. Клетки FreeStyle 293-F (Invitrogen) культивировали в суспензии в среде FreeStyle 293 (Invitrogen) и трансфицировали приблизительно при $1-1,5 \times 10^6$ клеток/мл описанными выше плазмидными ДНК, ис-пользуя X-tremeGENE Ro-1539 (коммерческий препарат, Roche Diagnostics) в качестве агента комплек-сообразования. Клетки подпитывали концентрированным питательным раствором (J Immunol Methods 194 (1996), 19, 1-199 (page 193)), индуцировали бутиратом натрия (2 мМ) через 72 ч после трансфекции и собирали через 96 ч после трансфекции. Экспрессию анализировали с помощью вестерн-блоттинга, фер-ментативного анализа и/или аналитической аффинной хроматографии на иммобилизованных ионах ме-таллов (IMAC; от англ. "Immobilized Metal Affinity Chromatography"). После охлаждения суспензии кле-ток до 4°C в проточном теплообменнике отделение клеток и стерильное фильтрование супернатанта проводили путем фильтрования через фильтрующие устройства Zeta Plus 60M02 E16 (Cuno) и Sartopore 2 XLG (Sartorius). До очистки супернатант хранили при 4°C.

Очистка АТХ.

20 л супернатанта культуры кондиционировали для ультрафильтрации путем добавления Бридж 35 до конечной концентрации 0,02% и путем доведения pH до 7,0, используя 1 М HCl. Затем супернатант сначала подвергали микрофильтрации через полиэфирсульфоновый (ПЭС) фильтр с открытыми канала-ми 0,2 мкм Ultran-Pilot (Whatman), а затем концентрировали до 1 л через сетчатый ПЭС фильтр Ultran-Pilot Screen Channel PES с порогом отсека молекулярной массы 30 кДа (Whatman). Перед хромато-графией IMAC добавляли NiSO₄ до конечной концентрации 1 мМ. Затем осветленный супернатант нано-сили на колонку HisTrap (GE Healthcare), предварительно уравновешенную в следующем буфере: 50 мМ Na₂HPO₄ pH 7,0, 0,5 М NaCl, 10% глицерин, 0,3% 3-[(3-холанидопропил)диметиламмоний]-1-пропансульфонат (CHAPS; от англ. "3-[(3-cholandiopropyl)dimethylammonio]-1-propanesulphonate"), 0,02% NaN₃. Колонку промывали ступенчато тем же буфером, содержащим 20, 40 и 50 мМ имидазола соотв-ственно. После этого белок элюировали с использованием линейного градиента до 0,5 М имидазола в 15 объемах колонки. Фракции, содержащие АТХ, объединяли и концентрировали, используя ячейку Amicon, оборудованную фильтрационной ПЭС мембраной 30 кДа. Белок дополнительно очищали экс-клюдозонной хроматографией на препаративной колонке Superdex S-200 (ХК 26/100) (GE Healthcare) в следующем буфере: 20 мМ бисин pH 8,5, 0,15 М NaCl, 10% глицерин, 0,3% CHAPS, 0,02% NaN₃. Конеч-ный выход белка после очистки составлял 5-10 мг АТХ на литр супернатанта культуры. Белок хранили при -80°C.

Анализ ингибирования фермента АТХ человека.

Ингибирование АТХ измеряли с помощью анализа с тушением флуоресценции, используя специ-фично меченый аналог субстрата (субстрат MR121). Для получения данного субстрата MR121 BOC- и TBS-защищенный (R)-3-({2-[3-(2-{2-[2-(2-аминоэтокс)этокс]этокс}пропиониламино)эток-си}гидроксифосфорилокси)-2-гидроксипропиловый эфир 6-аминогексановой кислоты (Ferguson et al., Org Lett 2006, 8 (10), 2023) метили флуорофором MR121 (CAS 185308-24-1, 1-(3-карбоксипропил)-11-этил-1,2,3,4,8,9,10,11-октагидродипиридо[3,2-b:2',3'-i]феноксазин-13-иум) со стороны свободного амина, представляющего собой этаноламин, а затем после удаления защиты последовательно метили триптофа-ном со стороны аминоксепановой кислоты.

Рабочие растворы для анализа готовили, как описано ниже:

аналитический буфер (50 мМ Трис-HCl, 140 мМ NaCl, 5 мМ KCl, 1 мМ CaCl₂, 1 мМ MgCl₂, 0,01% Тритон-X-100, pH 8,0;

раствор АТХ: исходный раствор АТХ (человека, His-меченый) (1,08 мг/мл в буфере: 20 мМ бисин, pH 8,5, 0,15 М NaCl, 10% глицерин, 0,3% CHAPS, 0,02% NaN₃), разведенный до 1,4-2,5× конечной кон-центрации в аналитическом буфере;

раствор субстрата MR121: исходный раствор субстрата MR121 (800 мкМ субстрат MR121 в диме-тилсульфоксиде (ДМСО)), разведенный до 1,4-2,5× конечной концентрации в аналитическом буфере.

Тестируемые соединения (10 мМ исходный раствор в ДМСО, 8 мкл) получали в 384-луночных планшетах для образцов (Corning Costar #3655) и разводили 8 мкл ДМСО. Серийные разведения по рядам готовили путем перенесения 8 мкл раствора соединения в следующий ряд вплоть до ряда О планшета. Растворы соединения и контроля перемешивали пять раз, и 2 мкл переносили в 384-луночные аналитические планшеты (Corning Costar # 3702). Затем добавляли 15 мкл 41,7 нМ раствора АТХ (конечная концентрация 30 нМ), перемешивали пять раз, а затем инкубировали в течение 15 мин при 30°C. Добавляли 10 мкл MR121 раствора субстрата MR121 (конечная концентрация 1 мкМ), перемешивали 30 раз, а затем инкубировали в течение 15 мин при 30°C. Затем измеряли флуоресценцию каждые 2 мин в течение 1 ч (мультимодальное считывающее устройство видимого света для планшетов Perkin Elmer; интенсивность света: 2,5%; время экспозиции: 1,4 с, фильтр: Fluo_630/690 нм), и значения IC₅₀ вычисляли на основании результатов считывания.

Значения IC₅₀ для примеров данного изобретения приведены в таблице ниже:

Пример	IC50 (мкМ)
1	1,156
1.01	0,293
1.02	0,444
1.03	0,007
1.04	0,008
1.05	0,004
1.06	0,255
1.07	6,108
1.08	1,1995
1.09	0,118
1.10	0,002
1.11	0,001
1.12	0,44
1.13	0,001
1.14	0,064
1.15	0,0585
1.16	0,001
1.17	0,025
1.18	0,013
1.19	0,004
1.20	0,019
1.21	0,118
1.22	0,007
1.23	0,004
1.24	0,012
1.25	0,002
1.26	0,01
2	0,342
2.01	1,5
3	0,031
4	0,573
5	1,3445
6	0,6225
7	0,0145
7.01	0,001
7.02	0,003
7.03	0,004
8	0,0085
8.01	0,0075
8.02	0,014
8.03	0,0055
8.04	0,1665
8.05	0,093
8.06	0,003
8.07	0,001
8.08	0,0015
8.09	0,001
9A	0,004
9B	0,005

Соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли или сложные эфиры, как раскрыто в данном изобретении, имеют значения IC₅₀ от 0,00001 до 1000 мкМ, конкретные соединения имеют значения IC₅₀ от 0,0005 до 500 мкМ, более конкретные соединения имеют значения IC₅₀ от 0,0005 до 50 мкМ, более конкретные соединения имеют значения IC₅₀ от 0,0005 до 5 мкМ. Эти результаты получены путем использования описанного выше ферментативного анализа.

Соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли можно применять в качестве лекарственных средств (например, в форме фармацевтических препаратов). Эти фармацевтические препара-

раты можно вводить внутрь, как, например, перорально (например, в форме таблеток, таблеток с покрытием, драже, твердых и мягких желатиновых капсул, растворов, эмульсий или суспензий), назально (например, в форме назальных спреев) или ректально (например, в форме суппозиториев). Тем не менее, введение может быть также выполнено парентерально, например внутримышечно или внутривенно (например, в форме инъекционных растворов).

Соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли можно обрабатывать с фармацевтически инертными, неорганическими или органическими адъювантами для получения таблеток, таблеток с покрытием, драже и твердых желатиновых капсул. В качестве таких адъювантов для таблеток, драже и твердых желатиновых капсул можно использовать, например, лактозу, кукурузный крахмал или его производные, тальк, стеариновую кислоту или ее соли и т.д.

Подходящими адъювантами для мягких желатиновых капсул являются, например, растительные масла, воски, жиры, полутвердые и жидкие полиолы и т.д.

Подходящими адъювантами для получения растворов и сиропов являются, например, вода, полиолы, сахароза, инвертный сахар, глюкоза и т.д.

Подходящими адъювантами для инъекционных растворов являются, например, вода, спирты, полиолы, глицерин, растительные масла и т.д.

Подходящими адъювантами для суппозиториев являются, например, натуральные или отвержденные масла, воски, жиры, полутвердые или жидкие полиолы и т.д.

Кроме того, фармацевтические препараты могут содержать консерванты, солюбилизаторы, вещества, увеличивающие вязкость, стабилизаторы, увлажняющие агенты, эмульгаторы, подсластители, красители, корригенты, соли для варьирования осмотического давления, буферы, маскирующие агенты или антиоксиданты. Эти препараты могут также содержать другие терапевтически значимые вещества.

Дозировка может варьировать в широких пределах и будет, конечно, отрегулирована по индивидуальным потребностям в каждом конкретном случае. Как правило, в случае перорального введения целесообразна суточная дозировка от приблизительно 0,1 до 20 мг на кг массы тела, предпочтительно от приблизительно 0,5 до 4 мг на кг массы тела (например, приблизительно 300 мг на человека), предпочтительно разделенная на 1-3 отдельные дозы, которые могут состоять, например, из одинаковых количеств. Тем не менее, понятно, что верхний предел, приведенный в настоящем изобретении, может быть превышен, когда это считают показанным.

Далее изобретение проиллюстрировано примерами, не имеющими ограничивающего характера.

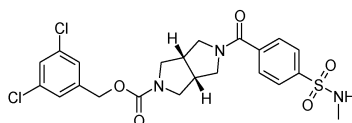
В том случае, когда препаративные примеры получают в виде смеси энантиомеров, чистые энантиомеры можно разделить способами, раскрытыми в настоящем изобретении, или способами, известными специалистами в данной области техники, такими как, например, хиральная хроматография или кристаллизация.

Примеры осуществления изобретения

Все примеры и промежуточные соединения были получены в атмосфере азота, если не указано иное.

Сокращения: aq. - водный раствор; CAS-RN - регистрационный номер в журнале Кемикал Абстрактс (от англ. "Chemical Abstracts Service Registry Number"); MC - масс-спектр; sat. - насыщенный раствор.

Пример 1. (3aR,6aS)-3,5-Дихлорбензил-5-(4-(N-метилсульфамоил)бензоил)гексагидропирроло[3,4-c]пиррол-2(1H)-карбоксилат



К раствору (3aR,6aS)-3,5-дихлорбензилгексагидропирроло[3,4-c]пиррол-2(1H)-карбоксилата гидрохлорида (промежуточное соединение 1; 40 мг, 114 мкмоль), 4-метилморфолина (57,5 мг, 569 мкмоль) и 4-(N-метилсульфамоил)бензойной кислоты (24,5 мг, 114 мкмоль) в N,N-диметилформамиде (2 мл) добавляли O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурион гексафторфосфата (43,3 мг, 114 мкмоль) при 0°C, затем реакционной смеси давали возможность достичь комнатной температуры в течение 16 ч. После распределения между этилацетатом и насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия органический слой промывали водой и соляным раствором, высушивали над сульфатом магния, фильтровали и выпаривали. В результате хроматографии (силикагель; градиент этилацетат-метанол) получили соединение, указанное в заголовке (58 мг, 99%). Белая пена, MC: 512,3 (M+H)⁺.

Следующие примеры были получены в соответствии с примером 1 путем замены (3aR,6aS)-3,5-дихлорбензил-гексагидропирроло[3,4-c]пиррол-2(1H)-карбоксилата гидрохлорида соответствующим амином и 4-(N-метилсульфамоил)бензойную кислоту соответствующей карбоновой кислотой.

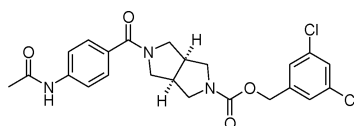
Пр.	Систематическое название	Амин/карбоновая кислота	MC, m/e
1.01	(3aR,6aS)-3,5-дихлорбензил-5-(5-гидроксипиколиноил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат	(3aR,6aS)-3,5-дихлорбензил-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилата гидрохлорид (промежуточное соединение 1)/5-гидроксипиколиновая кислота	436,2 (M+H) ⁺
1.02	(3aR,6aS)-3,5-дихлорбензил-5-(4-гидроксibenzoил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат	(3aR,6aS)-3,5-дихлорбензил-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилата гидрохлорид (промежуточное соединение 1)/4-гидроксibenzoиная кислота	435,2 (M+H) ⁺
1.03	транс-3,5-дихлорбензил-2-(4-сульфамойлbenzoил)гексагидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-5(6H)-карбоксилат	(3aS,7aS)-3,5-дихлорбензил-гексагидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-5(6H)-карбоксилата гидрохлорид (промежуточное соединение 1.1)/4-сульфамойлbenzoиная кислота	512,5 (M+H) ⁺
1.04	(3aR,6aS)-3,5-дихлорбензил-5-(5-сульфамойлтиофен-2-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат	(3aR,6aS)-3,5-дихлорбензил-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилата гидрохлорид (промежуточное соединение 1)/5-сульфамойлтиофен-2-карбоновая кислота	504,3 (M+H) ⁺
1.05	(3aR,6aS)-3,5-дихлорбензил-5-(4-сульфамойлbenzoил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат	(3aR,6aS)-3,5-дихлорбензил-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилата гидрохлорид (промежуточное соединение 1)/4-сульфамойлbenzoиная кислота	498,3 (M+H) ⁺
1.06	(3aR,6aS)-3,5-дихлорбензил-5-(4-аминоbenzoил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат	(3aR,6aS)-3,5-дихлорбензил-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилата гидрохлорид (промежуточное соединение 1)/4-аминоbenzoиная кислота	434,4 (M+H) ⁺
1.07	(3aR,6aS)-3,5-дихлорбензил-5-(5-аминопиколиноил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат	(3aR,6aS)-3,5-дихлорбензил-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилата гидрохлорид (промежуточное соединение 1)/5-аминопиколиновой кислоты гидрохлорид	435,4 (M+H) ⁺

1.08	(3aR,6aS)-3,5-дихлорбензил-5-(4-цианобензоил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат	(3aR,6aS)-3,5-дихлорбензил гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилата гидрохлорид (промежуточное соединение 1)/4-цианобензойная кислота	444,2 (M+H) ⁺
1.09	(3aR,6aS)-3,5-дихлорбензил 5-(4-(метоксикарбонил)бензоил) гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат	(3aR,6aS)-3,5-дихлорбензил гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилата гидрохлорид (промежуточное соединение 1)/4-(метоксикарбонил)-бензойная кислота	477,2 (M+H) ⁺
1.10	4-((3aS,8aR)-6-((E)-3-(4-трифторметокси-фенил)-акрилоил)-октагидро-пирроло[3,4-d]азепин-2-карбонил)-бензолсульфонамид	(E)-1-((3aR,8aS)-октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)-3-(4-(трифторметокси)фенил) проп-2-ен-1-она гидрохлорид (промежуточное соединение 2)/4-сульфамоилбензойная кислота	538,5 (M+H) ⁺
1.11	(3aS,6aS)-5-(3-фтор-4-сульфамоил-бензоил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-трифторметокси-бензильовый эфир	(3aS,6aS)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-трифторметокси-бензильового эфира гидрохлорид (промежуточное соединение 1.2)/3-фтор-4-сульфамоил-бензойная кислота (CAS-RN 244606-37-9)	532,5 (M+H) ⁺
1.12	(3aS,6aS)-5-(6-оксо-1,6-дигидро-пиридин-3-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-трифторметокси-бензильовый эфир	(3aS,6aS)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-трифторметокси-бензильового эфира гидрохлорид (промежуточное соединение 1.2)/6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновая кислота	452,5 (M+H) ⁺
1.13	(3aS,6aS)-5-(5-сульфамоил-пиридин-2-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-трифторметокси-бензильовый эфир	(3aS,6aS)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-трифторметокси-бензильового эфира гидрохлорид (промежуточное соединение 1.2)/5-сульфамоилпиридиновая кислота (CAS-RN 1308677-67-9)	515,5 (M+H) ⁺
1.14	(3aS,6aS)-5-(1-метил-4-сульфамоил-1H-пиррол-2-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-трифторметокси-бензильовый эфир	(3aS,6aS)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-трифторметокси-бензильового эфира гидрохлорид (промежуточное соединение 1.2)/1-метил-4-сульфамоил-1H-пиррол-2-карбоновая кислота (CAS-RN 878218-38-3)	517,5 (M+H) ⁺
1.15	(3aS,6aS)-5-(1-метил-5-сульфамоил-1H-пиррол-2-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-трифторметокси-бензильовый эфир	(3aS,6aS)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-трифторметокси-бензильового эфира гидрохлорид (промежуточное соединение 1.2)/1-метил-5-сульфамоил-1H-пиррол-2-карбоновая кислота (CAS-RN 306936-62-9)	517,5 (M+H) ⁺

1.16	(3aS,6aS)-5-(6-сульфамойл-пиридин-3-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-трифторметокси-бензиловый эфир		(3aS,6aS)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-трифторметокси-бензинового эфира гидрохлорид (промежуточное соединение 1.2)/6-сульфамойлникотиновая кислота (CAS-RN 285135-56-0)	515,6 (M+H) ⁺
1.17	(3aS,6aS)-5-(5-гидрокси-пиридин-2-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-трифторметокси-бензиловый эфир		(3aS,6aS)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-трифторметокси-бензинового эфира гидрохлорид (промежуточное соединение 1.2)/5-гидроксипиколиновая кислота	452,4 (M+H) ⁺
1.18	(3aS,6aS)-5-(4-гидрокси-бензоил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-трифторметокси-бензиловый эфир		(3aS,6aS)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-трифторметокси-бензинового эфира гидрохлорид (промежуточное соединение 1.2)/4-гидроксibenзойная кислота	451,4 (M+H) ⁺
1.19	(3aS,6aS)-5-(2-фтор-4-сульфамойл-бензоил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-трифторметокси-бензиловый эфир		(3aS,6aS)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-трифторметокси-бензинового эфира гидрохлорид (промежуточное соединение 1.2)/2-фтор-4-сульфамойлбензойная кислота (CAS-RN 714968-42-0)	530,3 (M-H)
1.20	Амид 5-((3aR,6aR)-5-[3-(4-трифторметокси-фенил)-пропионил]-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)-пиридин-2-сульфоновой кислоты		1-((3aS,6aS)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)-3-(4-(трифторметокси)фенил)пропан-1-она дигидрохлорид (промежуточное соединение 2.2)/6-сульфамойлникотиновая кислота (CAS-RN 285135-56-0)	513,3 (M+H) ⁺
1.21	5-((3aS,6aS)-5-(4-этоксигинолин-2-карбонил)октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)пиридин-2-сульфонамид		(4-этоксигинолин-2-ил)((3aS,6aS)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона гидрохлорид (промежуточное соединение 2.1)/6-сульфамойлникотиновая кислота (CAS-RN 285135-56-0)	496,2 (M+H) ⁺
1.22	(3aS,6aS)-5-(3-фтор-4-сульфамойл-бензоил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-циано-2-(2,2-диметил-пропиониламино)-бензиловый эфир		(3aS,6aS)-4-циано-2-пиваламидобензил гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилата гидрохлорид (промежуточное соединение 1.3)/3-фтор-4-сульфамойлбензойная кислота (CAS-RN 244606-37-9)	570,3 (M-H)
1.23	(3aS,6aS)-5-(6-сульфамойл-пиридин-3-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-циано-2-(2,2-диметил-пропиониламино)-бензиловый эфир		(3aS,6aS)-4-циано-2-пиваламидобензил гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилата гидрохлорид (промежуточное соединение 1.3)/6-сульфамойлникотиновая кислота (CAS-RN 285135-56-0)	553,3 (M-H)
1.24	(3aS,6aS)-5-(4-сульфамойл-бензоил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-циано-2-(2,2-диметил-пропиониламино)-бензиловый эфир		(3aS,6aS)-4-циано-2-пиваламидобензил гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилата гидрохлорид (промежуточное соединение 1.3)/4-сульфамойлбензойная кислота	552,3 (M-H)

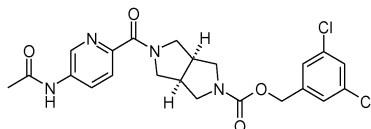
1.25	(3aS,6aS)-5-(2-фтор-4-сульфамойл-бензоил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-циано-2-(2,2-диметил-пропиониламино)-бензиловый эфир	(3aS,6aS)-4-циано-2-пиваламидобензил-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилата гидрохлорид (промежуточное соединение 1.3)/2-фтор-4-сульфамойлбензойная кислота (CAS-RN 714968-42-0)	570,4 (M-H)
1.26	(3aS,6aS)-5-(5-сульфамойл-пиридин-2-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-циано-2-(2,2-диметил-пропиониламино)-бензиловый эфир	(3aS,6aS)-4-циано-2-пиваламидобензил-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилата гидрохлорид (промежуточное соединение 1.3)/5-сульфамойлпиридиновая кислота (CAS-RN 1308677-67-9)	553,3 (M-H)

Пример 2. (3aR,6aS)-3,5-Дихлорбензил 5-(4-ацетамидобензоил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат



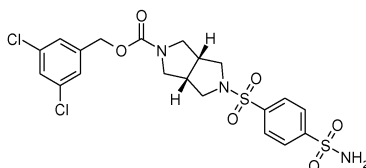
Ацетилхлорид (8,7 мг, 110 мкмоль) добавляли при 0°C к суспензии (3aR,6aS)-3,5-дихлорбензил-5-(4-аминобензоил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилата (пример 1.06; 40 мг, 92,1 мкмоль) и триэтиламина (28,0 мг, 276 мкмоль) в дихлорметане (1 мл). Ледяную баню удаляли, затем через 90 мин добавляли другую часть ацетилхлорида (5,8 мг, 73 мкмоль), затем еще через 2 ч реакцию смесь распределяли между дихлорметаном и соляным раствором. Органический слой высушивали над сульфатом магния, фильтровали и выпаривали. В результате хроматографии (силикагель; градиент этилацетат-метанол) получили соединение, указанное в заголовке (27 мг, 61%). Белая пена, МС: 476,4 (M+H)⁺.

Пример 2.1. (3aR,6aS)-3,5-Дихлорбензил 5-(5-ацетамидопиколиноил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат



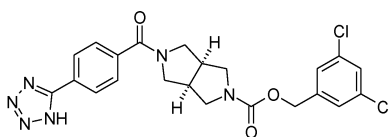
Соединение, указанное в заголовке, было получено по аналогии с примером 2 путем замены (3aR,6aS)-3,5-дихлорбензил-5-(4-аминобензоил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилата (3aR,6aS)-3,5-дихлорбензил-5-(5-аминопиколиноил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилатом (пример 1.07). Белое твердое вещество, МС: 477,4 (M+H)⁺.

Пример 3. (3aR,6aS)-3,5-Дихлорбензил 5-(4-сульфамойлфенилсульфонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат



К суспензии (3aR,6aS)-3,5-дихлорбензил-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилата гидрохлорида (промежуточное соединение 1; 50 мг, 142 мкмоль) и пиридина (112 мг, 1,42 ммоль) в тетрагидрофуране (1 мл) добавляли раствор 4-сульфамойлбензол-1-сульфонилхлорид (32,7 мг, 128 мкмоль) в тетрагидрофуране (1 мл) при 0°C, затем реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После распределения между этилацетатом и насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия органический слой промывали соляным раствором, высушивали над сульфатом магния, фильтровали и выпаривали. Остаток растирали в этилацетате с получением соединения, указанного в заголовке (45 мг, 59%). Желтое твердое вещество, МС: 532,1 (M-H)⁺.

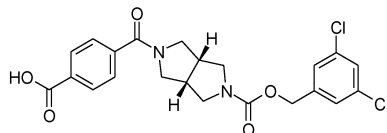
Пример 4. (3aR,6aS)-3,5-Дихлорбензил-5-(4-(1H-тетразол-5-ил)бензоил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат



К раствору (3aR,6aS)-3,5-дихлорбензил-5-(4-цианобензоил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилата (пример 1.08; 83 мг, 187 мкмоль) в 2-пропанол (4 мл) и воде (5 мл) добавляли азид натрия

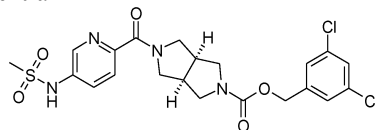
(24,3 мг, 374 мкмоль) и бромид цинка (21,0 мг, 93,4 мкмоль). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 16 ч, затем добавляли другую часть азида натрия (24,3 мг, 374 мкмоль) и бромида цинка (21,0 мг, 93,4 мкмоль), затем еще через 14 ч реакционную смесь распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой промывали водой и соляным раствором, высушивали над сульфатом магния, фильтровали и выпаривали. В результате хроматографии (силикагель; градиент дихлорметан - дихлорметан/метанол 4:1) получили соединение, указанное в заголовке (46 мг, 51%). Белая пена, МС: 487,4 (М+Н)⁺.

Пример 5. 4-((3aR,6aS)-5-((3,5-Дихлорбензилокси)карбонил)октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)бензойная кислота



К раствору (3aR,6aS)-3,5-дихлорбензил-5-(4-(метоксикарбонил)бензоил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилата (пример 1.09; 82 мг, 172 мкмоль) в тетрагидрофуране (1,5 мл) добавляли 2 М водный раствор гидроксида натрия (515 мкл, 1,03 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем нагревали при 50°C в течение 3 ч, затем распределяли между этилацетатом и 1 М водным раствором соляной кислоты. Органический слой промывали водой и соляным раствором, высушивали над сульфатом магния, фильтровали и выпаривали с получением соединения, указанного в заголовке (74 мг, 93%). Белое твердое вещество, МС: 463,6 (М-Н)⁻.

Пример 6. (3aR,6aS)-3,5-Дихлорбензил-5-(5-(метилсульфонамидо)пиколиноил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат



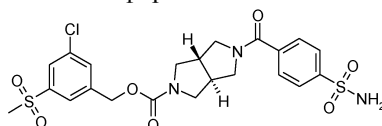
Стадия 1. (3aR,6aS)-3,5-Дихлорбензил-5-(5-(N-(метилсульфонил)метилсульфонамидо)пиколиноил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат.

Раствор метансульфонилхлорида (21 мг, 184 мкмоль) в дихлорметане (0,5 мл) добавляли по каплям при 0°C к раствору (3aR,6aS)-3,5-дихлорбензил-5-(5-аминопиколиноил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилата (пример 1.07; 40 мг, 91,9 мкмоль) и триэтиламина (27,9 мг, 276 мкмоль) в дихлорметане (1 мл). Ледяную баню удаляли, затем через 18 ч реакционную смесь распределяли между дихлорметаном и водой. Органический слой промывали соляным раствором, высушивали над сульфатом магния, фильтровали и выпаривали. В результате хроматографии (силикагель; градиент дихлорметан/метанол/25% водный раствор аммиака 95:5:0.25) получили соединение, указанное в заголовке (42 мг, 77%). Белая пена, МС: 591,4 (М+Н)⁺.

Стадия 2. (3aR,6aS)-3,5-Дихлорбензил-5-(5-(метилсульфонамидо)пиколиноил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат.

К раствору (3aR,6aS)-3,5-дихлорбензил-5-(5-(N-(метилсульфонил)метилсульфонамидо)пиколиноил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилата (36 мг, 60,9 мкмоль) в тетрагидрофуране (0,5 мл) добавляли 1 М водный раствор гидроксида натрия (122 мкл, 122 мкмоль), затем через 1 ч реакционную смесь распределяли между этилацетатом и насыщенным водным раствором хлорида аммония. Органический слой промывали водой и соляным раствором, высушивали над сульфатом магния, фильтровали и выпаривали с получением соединения, указанного в заголовке (29 мг, 93%). Белая пена, МС: 513,4 (М+Н)⁺.

Пример 7. (3aS,6aS)-5-(4-Сульфамойлбензоил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 3-хлор-5-метансульфонил-бензиловый эфир



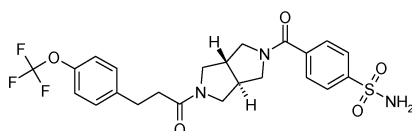
К раствору (3-хлор-5-(метилсульфонил)фенил)метанола (промежуточное соединение 5; 23,3 мг, 105 мкмоль) в ацетонитриле (4 мл) добавляли N,N'-карбонилдимидазол (18,0 мг, 111 мкмоль) при комнатной температуре, затем через 2 ч добавляли триэтиламин (53,4 мг, 527 мкмоль) и 4-((3aR,6aR)-октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)бензолсульфонамида гидрохлорид (промежуточное соединение 4; 35 мг, 105 мкмоль), и реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 15 ч. После охлаждения реакционную смесь распределяли между этилацетатом и насыщенным водным раствором хлорида аммония. Водный слой подвергали обратной экстракции этилацетатом, затем объединенные органические слои промывали соляным раствором, высушивали над сульфатом магния, фильтровали и выпаривали. Остаток растирали в трет-бутилметилом эфире с получением соединения, указанного в заголовке (26 мг, 46%). Белое твердое вещество, МС: 542,5 (М+Н)⁺.

Следующие примеры были получены в соответствии с примером 7 путем замены 4-((3aR,6aR)-

октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)бензолсульфонамида гидрохлорида соответствующим амином и (3-хлор-5-(метилсульфонил)фенил)метанола соответствующим спиртом.

Пр.	Систематическое название	Амин/спирт	МС, m/e
7.0 1	(3aR,6aS)-5-(4-сульфамойл-бензоил)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 2-фтор-4-трифторметокси-бензиловый эфир	4-((3aR,6aS)-октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)-бензолсульфонамида гидрохлорид (промежуточное соединение 4.1)/(2-фтор-4-(трифторметокси)-фенил)метанол	532,5 (M+H) ⁺
7.0 2	(3aR,6aS)-5-(4-сульфамойл-бензоил)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-трифторметокси-бензиловый эфир	4-((3aR,6aS)-октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)-бензолсульфонамида гидрохлорид (промежуточное соединение 4.1)/(4-(трифторметокси)-фенил)метанол	514,6 (M+H) ⁺
7.0 3	(3aS,6aR)-5-(4-сульфамойл-бензоил)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-трифторметокси-бензиловый эфир	4-((3aR,6aR)-октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)-бензолсульфонамида гидрохлорид (промежуточное соединение 4)/(4-(трифторметокси)-фенил)метанол	514,5 (M+H) ⁺

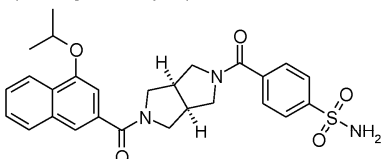
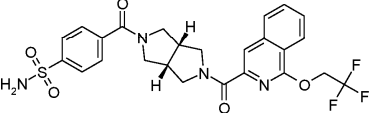
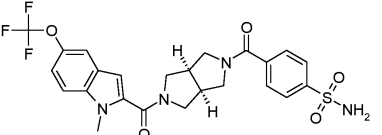
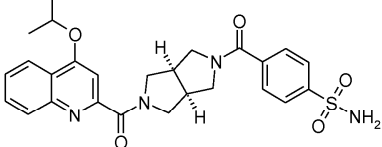
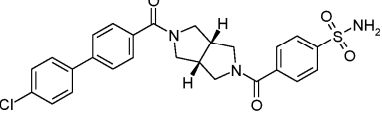
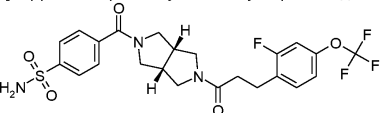
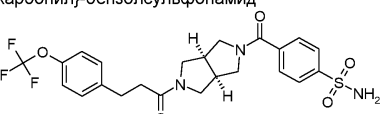
Пример 8. 4-((3aR,6aR)-5-[3-(4-Трифторметоксифенил)пропионил]гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)бензолсульфонамид



К белой суспензии 4-((3aR,6aR)-октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)бензолсульфонамида гидрохлорида (промежуточное соединение 4; 40 мг, 121 мкмоль), N-метилморфолина (61,0 мг, 603 мкмоль) и 3-(4-(трифторметокси)фенил)пропановой кислоты (28,2 мг, 121 мкмоль) в N,N-диметилформамиде (5 мл) добавляли О-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурия гексафторфосфат (45,8 мг, 121 мкмоль) при 0°C, и ледяную баню удаляли через 15 мин. Через 16 ч реакционную смесь распределяли между дихлорметаном и насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида аммония и соляным раствором, высушивали над сульфатом магния, фильтровали и выпаривали. После растирания в трет-бутилметилом эфире осадок собирали фильтрованием с получением соединения, указанного в заголовке (44 мг, 71%). Белое твердое вещество, МС: 512,5 (M+H)⁺.

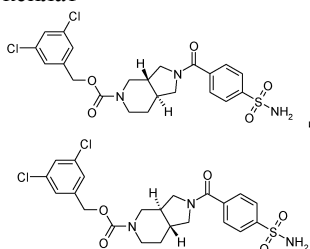
Следующие примеры были получены по аналогии с примером 8 путем замены 4-((3aR,6aR)-октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)бензолсульфонамида гидрохлорида соответствующим амином и 3-(4-(трифторметокси)фенил)пропановой кислоты соответствующей карбоновой кислотой.

Пр.	Систематическое название	Амин/карбоновая кислота	МС, m/e
8.0 1	4-((3aR,6aR)-5-[(E)-3-(4-трифторметокси-фенил)-акрилоил]-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)-бензолсульфонамид	4-((3aR,6aR)-октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)-бензолсульфонамида гидрохлорид (промежуточное соединение 4)/(E)-3-(4-(трифторметокси)-фенил)акриловая кислота	510,5 (M+H) ⁺

8.0 2	4-((3aR,6aS)-5-(4-изопропокси-нафталин-2-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)-бензолсульфонамид 	4-((3aR,6aS)-октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)-бензолсульфонамида гидрохлорид (промежуточное соединение 4.1)/4-изопропокси-2-нафтойная кислота (CAS-RN 1368865-02-4)	508,4 (M+H) ⁺
8.0 3	4-((3aR,6aS)-5-[1-(2,2,2-трифтор-этокси)-изохинолин-3-карбонил]-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)-бензолсульфонамид 	4-((3aR,6aS)-октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)-бензолсульфон амида гидрохлорид (промежуточное соединение 4.1)/1-(2,2,2-трифторэтокси)-изохинолин-3-карбоновая кислота (CAS-RN 1096982-79-4)	549,6 (M+H) ⁺
8.0 4	4-((3aR,6aS)-5-(1-Метил-5-трифторметокси-1H-индол-2-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)-бензолсульфонамид 	4-((3aR,6aS)-октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)-бензолсульфон амида гидрохлорид (промежуточное соединение 4.1)/1-метил-5-(трифторметокси)-1H-индол-2-карбоновая кислота (CAS-RN 1257122-42-1)	537,5 (M+H) ⁺
8.0 5	4-((3aR,6aS)-5-(4-Изопропокси-хинолин-2-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)-бензолсульфонамид 	4-((3aR,6aS)-октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)-бензолсульфон амида гидрохлорид (промежуточное соединение 4.1)/4-изопропокси-хинолин-2-карбоновая кислота (CAS-RN 1406553-19-2)	509,6 (M+H) ⁺
8.0 6	4-((3aS,6aR)-5-(4'-хлор-дифенил-4-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)-бензолсульфонамид 	4-((3aR,6aS)-октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)-бензолсульфон амида гидрохлорид (промежуточное соединение 4.1)/4'-хлордифенил-4-карбоновая кислота (CAS-RN 5748-41-4)	510,5 (M+H) ⁺
8.0 7	4-((3aS,6aR)-5-[3-(2-фтор-4-трифторметокси-фенил)-пропионил]-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)-бензолсульфонамид 	4-((3aR,6aS)-октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)-бензолсульфон амида гидрохлорид (промежуточное соединение 4.1)/3-(2-фтор-4-(трифторметокси)-фенил)пропановая кислота (CAS-RN 1240257-16-2)	530,3 (M+H) ⁺
8.0 8	4-((3aS,6aR)-5-[3-(4-трифторметокси-фенил)-пропионил]-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)-бензолсульфонамид 	4-((3aR,6aS)-октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)-бензолсульфон амида гидрохлорид (промежуточное соединение 4.1)/3-(4-(трифторметокси)фенил)-пропановая кислота	512,3 (M+H) ⁺

8.0 9	4-((3aR,6aR)-5-(3-(2-фтор-4-(трифторметокси)фенил)пропаноил)октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)бензолсульфонамид	4-((3aR,6aR)-октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)-бензолсульфон амида гидрохлорид (промежуточное соединение 4)/3-(2-фтор-4-(трифторметокси)фенил)-пропановая кислота (CAS-RN 1240257-16-2)	530,5 (M+H) ⁺
----------	--	---	-----------------------------

Примеры 9А и 9В. (-)-транс-3,5-Дихлорбензил-2-(4-сульфамойлбензоил)гексагидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-5(6Н)-карбоксилат и (+)-транс-3,5-дихлорбензил-2-(4-сульфамойлбензоил)гексагидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-5(6Н)карбоксилат



Рацемат, транс-3,5-дихлорбензил-2-(4-сульфамойлбензоил)гексагидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-5(6Н)-карбоксилат (пример 1.03; 60 мг, 117 мкмоль), разделяли с помощью препаративной ВЭЖХ, используя в качестве стационарной фазы колонку Reprosil Chiral-NR, а в качестве подвижной фазы смесь гептан/этанол 3:2. В результате получили (-)-энантиомер, элюирующий быстрее (пример 9А; 23 мг, 38%; белое твердое вещество, МС: 512,4 (M+H)⁺), и (+)-энантиомер, элюирующий медленнее (пример 9В; 22 мг, 36%; оранжевая пена, МС: 512,4 (M+H)⁺).

Промежуточные соединения.

Промежуточное соединение 1. (3aR,6aS)-3,5-Дихлорбензилгексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1Н)-карбоксилата гидрохлорид.

Стадия 1. (3aR,6aS)-2-трет-Бутил-5-(3,5-дихлорбензил)тетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-2,5(1Н,3Н)дикарбоксилат.

К светло-коричневому раствору (3,5-дихлорфенил)метанола (425 мг, 2,35 ммоль) в дихлорметане (7 мл) добавляли N,N'-карбонилдиимидазол (401 мг, 2,47 ммоль). Этот раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, затем добавляли (3aR,6aS)-трет-бутил-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1Н)-карбоксилат (CAS-RN 250275-15-1; 526 мг, 2,35 ммоль), затем через 15 ч реакционную смесь распределяли между 1 М водным раствором соляной кислоты и дихлорметана. Органический слой промывали соляным раствором, высушивали над сульфатом магния, фильтровали и выпаривали с получением соединения, указанного в заголовке (972 мг, 99%). Светло-коричневое вязкое масло, МС: 359,2 (M-C(CH₃)₃+H)⁺.

Стадия 2. (3aR,6aS)-3,5-Дихлорбензилгексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1Н)карбоксилата гидрохлорид.

К раствору (3aR,6aS)-2-трет-бутил-5-(3,5-дихлорбензил)тетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-2,5(1Н,3Н)-дикарбоксилат (962 мг, 2,32 ммоль) в 2-пропанол (4 мл) добавляли соляную кислоту (5-6 М в 2-пропанол) (11,6 мл, 57,9 ммоль), затем через 3 ч реакционную смесь выпаривали. Остаток растворяли в этилацетате и добавляли несколько капель этанола, затем осадок собирали фильтрованием с получением соединения, указанного в заголовке (738 мг, 91%). Белое твердое вещество, МС: 315,3 (M+H)⁺.

Следующие промежуточные соединения были получены в соответствии с промежуточным соединением 1 путем замены (3aR,6aS)-трет-бутил-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1Н)-карбоксилата соответствующим амином и (3,5-дихлорфенил)метанола соответствующим спиртом.

No.	Систематическое название	Спирт	Спирт	МС, m/e
1.1	транс-3,5-дихлорбензилгексагидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-5(6Н)-карбоксилат гидрохлорид	транс-трет-бутил-гексагидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-2(3Н)-карбоксилат (CAS-RN 1251014-37-5)	(3,5-дихлорфенил)-метанол	329,4 (M+H) ⁺
1.2	(3aS,6aS)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-трифторметокси-бензильовый эфир гидрохлорид	(3aR,6aR)-трет-бутил-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1Н)-карбоксилат (промежуточное соединение 3.1)	(4-(трифторметокси)-фенил)-метанол	331,5 (M+H) ⁺

Промежуточное соединение 2. (Е)-1-((3aR,8aS)-Октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7Н)-ил)-3-(4-(трифторметокси)фенил)проп-2-ен-1-она гидрохлорид.

Стадия 1. (3aR,8aS)-трет-бутил 6-((Е)-3-(4-(трифторметокси)фенил)акрилоил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-2(1Н)-карбоксилат.

К раствору (3aR,8aS)-трет-бутил-октагидропирроло[3,4-d]азепин-2(1H)карбоксилата гидрохлорида (CAS-RN 1251013-07-6; 1,5 г, 5,42 ммоль), 4-метилморфолина (2,19 г, 21,7 ммоль) и (E)-3-(4-(трифторметокси)фенил)акриловой кислоты (1,26 г, 5,42 ммоль) в N,N-диметилформамиде (30 мл) добавляли O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафтор-фосфат (2,06 г, 5,42 ммоль) при 0°C. Через 60 мин ледяную баню удаляли, затем через 16 ч реакционную смесь распределяли между этилацетатом и насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида аммония, водой и соляным раствором, высушивали над сульфатом магния, фильтровали и выпаривали. Остаток растирали в смеси гептан/этилацетат 9:1 с получением соединения, указанного в заголовке (2,20 г, 89%). Белое твердое вещество, МС: 399,5 (М-изобутен+Н)⁺.

Стадия 2. (E)-1-((3aR,8aS)-Октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)-3-(4-(трифторметокси)-фенил)проп-2-ен-1-она гидрохлорид.

Соединение, указанное в заголовке, было получено по аналогии с промежуточным соединением 1, стадия 2, из (3aR,8aS)-трет-бутил-6-((E)-3-(4-(трифторметокси)фенил)акрилоил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-2(1H)карбоксилата. Белое твердое вещество, МС: 355,5 (М+Н)⁺.

Следующие промежуточные соединения были получены в соответствии с промежуточным соединением 2 путем замены (3aR,8aS)-трет-бутил-октагидропирроло[3,4-d]азепин-2(1H)карбоксилата гидрохлорида соответствующим амином и (E)-3-(4-(трифторметокси)фенил)акриловой кислоты соответствующей карбоновой кислотой.

№	Систематическое название	Амин	Карбоновая кислота	МС, m/e
2.1	(4-этоксихинолин-2-ил)((3aS,6aS)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанон гидрохлорид	(3aR,6aR)-трет-бутил-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат (промежуточное соединение 3.1)	4-этоксихинолин-2-карбоновая кислота (CAS-RN 40609-78-7)	312,2 (М+Н) ⁺
2.2	1-((3aS,6aS)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)-3-(4-(трифторметокси)фенил)пропан-1-она дигидрохлорид	(3aR,6aR)-трет-бутил-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат (промежуточное соединение 3.1)	3-(4-(трифторметокси)-фенил)-пропановая кислота	329,5 (М+Н) ⁺

Промежуточное соединение 3. (3aS,6aS)трет-бутил-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат.

Стадия 1. (3R,4R)-трет-бутил-3,4-бис-((метилсульфонилокси)метил)пирролидин-1-карбоксилат.

К раствору (3R,4R)-трет-бутил-3,4-бис-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоксилата (CAS-RN 895245-32-6; 2,97 г, 12,8 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (9,96 г, 77,0 ммоль) в дихлорметане (70 мл) добавляли по каплям раствор метансульфонилхлорида (4,41 г, 38,5 ммоль) в дихлорметане (5 мл) при 0°C, затем через 1 ч реакционную смесь обрабатывали насыщенным водным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и соляным раствором, высушивали над сульфатом магния, фильтровали и выпаривали. В результате хроматографии (силикагель; градиент гептан-этилацетат) получили соединение, указанное в заголовке (4,22 г, 85%). Светло-желтое масло, МС: 332,4 (М-изобутен+Н)⁺.

Стадия 2. (3aS,6aS)-трет-бутил-5-бензилгексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат.

К раствору (3R,4R)-трет-бутил-3,4-бис-((метилсульфонилокси)метил)пирролидин-1-карбоксилата (4,22 г, 10,9 ммоль) в ацетонитриле (100 мл) добавляли карбонат калия (15,1 г, 109 ммоль) и фенилметанамин (3,5 г, 32,7 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 95°C в течение 45 ч, затем охлаждали до комнатной температуры и распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида аммония, насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и соляным раствором, высушивали над сульфатом магния, фильтровали и выпаривали. В результате хроматографии (силикагель; градиент этилацетат-метанол) получили соединение, указанное в заголовке (2,23 г, 68%). Желтое твердое вещество, МС: 303,5 (М+Н)⁺.

Стадия 3. (3aS,6aS)-трет-бутил-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)карбоксилат.

К раствору (3aS,6aS)-трет-бутил-5-бензилгексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилата (2,22 г, 7,34 ммоль, экв.: 1,00) в метаноле (20 мл) добавляли палладий (10% на углероде, 220 мг, 7,34 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода (1 бар) при комнатной температуре в течение 24 ч, затем нерастворимое вещество удаляли фильтрованием через диатомовую землю. Фильтрат концентрировали с получением соединения, указанного в заголовке (1,60 г, 100%). Белое восковое твердое вещество, МС: 213,5 (М+Н)⁺.

Промежуточное соединение 3.1. (3aR,6aR)-трет-бутил-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат.

Соединение, указанное в заголовке, было получено по аналогии с промежуточным соединением 3 путем замены (3R,4R)-трет-бутил-3,4-бис-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоксилата (3S,4S)-трет-бутил-3,4-бис-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоксилатом (CAS-RN 895245-30-4). Белое восковое твердое вещество, МС: 213,3 (М+Н)⁺.

Промежуточное соединение 4. 4-((3aR,6aR)-Октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)бензол-

сульфонамида гидрохлорид.

Стадия 1. (3aS,6aS)-трет-бутил-5-(4-сульфамойлбензоил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат.

К раствору (3aS,6aS)-трет-бутил-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилата (промежуточное соединение 3; 206 мг, 970 мкмоль), N-метилморфолина (294 мг, 2,91 ммоль) и 4-сульфамойлбензойной кислоты (203 мг, 970 мкмоль) в N,N-диметилформамиде (10 мл) добавляли O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурион гексафтор-фосфат (369 мг, 970 мкмоль) при 0°C, затем через 10 мин ледяную баню удаляли. Через 16 ч реакционную смесь распределяли между дихлорметаном и насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида аммония и соляным раствором, высушивали над сульфатом магния, фильтровали и выпаривали. После растирания в трет-бутилметилом эфире осадок собирали фильтрованием с получением соединения, указанного в заголовке (348 мг, 91%). Желтое твердое вещество, МС: 396,6 (M+H)⁺.

Стадия 2. 4-((3aR,6aR)-Октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)бензолсульфонамида гидрохлорид (промежуточное соединение 4).

Соединение, указанное в заголовке, было получено по аналогии с промежуточным соединением 1, стадия 2, из (3aS,6aS)-трет-бутил-5-(4-сульфамойлбензоил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилата. Желтое твердое вещество, МС: 296,5 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 5. (3-Хлор-5-(метилсульфонил)фенил)метанол.

К раствору 3-хлор-5-(метилсульфонил)бензойной кислоты (CAS-RN 151104-63-1; 500 мг, 2,13 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) медленно добавляли раствор комплекса боран-тетрагидрофуран (1 М раствор в тетрагидрофуране, 5,33 мл, 5,33 ммоль) при 0°C, затем через 3 ч ледяную баню удаляли, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем реакционную смесь осторожно обрабатывали метанолом (3 мл) и выпаривали. Остаток распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой промывали соляным раствором, высушивали над сульфатом магния, фильтровали и выпаривали. В результате хроматографии (силикагель; градиент гептан-этилацетат) получили соединение, указанное в заголовке (428 мг, 91%). Белое твердое вещество, МС: 221,3 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 6. N-(5-Циано-2-(гидроксиметил)фенил)пиваламид.

Стадия 1. Метил-4-циано-2-пиваламидобензоат.

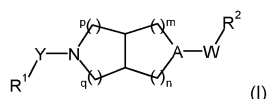
К раствору метил-2-амино-4-цианобензоата (CAS-RN 159847-83-3; 776 мг, 4,4 ммоль) в пиридине (6 мл) добавляли по каплям пивалоилхлорид (637 мг, 5,29 ммоль) при 0°C, затем через 2 ч реакционную смесь распределяли между 1 М водным раствором соляной кислоты и смесью этилацетат/2-метилтетрагидрофуран. Органический слой промывали водой, 2 М водным раствором карбоната натрия и соляным раствором, высушивали над сульфатом магния, фильтровали и выпаривали. Остаток растирали в этилацетате с получением соединения, указанного в заголовке (819 мг). Маточный раствор выпаривали и растирали в трет-бутилметилом эфире с получением второй партии продукта (148 мг). Объединенный выход: 967 мг (84%). Белое твердое вещество, МС: 261,1 (M-H)⁻.

N-(5-циано-2-(гидроксиметил)фенил)пиваламид.

Суспензию хлорида кальция (592 мг, 5,33 ммоль) в этаноле (15 мл) добавляли при комнатной температуре к раствору метил-4-циано-2-пиваламидобензоата (694 мг, 2,67 ммоль) в тетрагидрофуране (15 мл), затем добавляли боргидрид натрия (403 мг, 10,7 ммоль). Через 2 ч реакционную смесь наливали на ледяную воду и насыщенный раствор хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали соляным раствором, высушивали над сульфатом магния, фильтровали и выпаривали. Остаток растирали в трет-бутилметилом эфире с получением соединения, указанного в заголовке (293 мг). Маточный раствор выпаривали и очищали хроматографией (градиент дихлорметан-метанол) с получением другой партии продукта (240 мг). Объединенный выход: 533 мг; (86%). Белое твердое вещество, МС: 231,1 (M-H)⁻.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединения формулы (I)



где

R¹ представляет собой замещенный фенил, замещенный фенил-C₁-C₄-алкил, замещенный фенил-C₂-C₄-алкенил, замещенный нафтил, замещенный хинолил, замещенный изохинолил или замещенный 1H-индол-2-ил, где замещенный фенил, замещенный фенил-C₁-C₄-алкил, замещенный фенил-C₂-C₄-алкенил, замещенный нафтил, замещенный хинолил, замещенный изохинолил и замещенный 1H-индол-2-ил замещены R⁷, R⁸ и R⁹;

R² представляет собой замещенный фенил, замещенный пиридинил, замещенный пирролил, оксодигидропиридинил или замещенный тиофенил, где замещенный фенил, замещенный пиридинил, заме-

щенный пирролил и замещенный тиофенил замещены R^{10} , R^{11} и R^{12} ;

Y представляет собой -OC(O)- или -C(O)-;

A представляет собой -N-;

W представляет собой -C(O)- или -S(O)₂-;

R^7 , R^8 и R^9 независимо выбраны из H, C₁-C₄-алкила, C₁-C₄-алкокси, галоген-C₁-C₄-алкокси, фенила, замещенного одним атомом галогена, атома галогена, циано, C₁-C₄-алкилсульфонил и замещенного амина, где замещенный амин замещен на атоме азота заместителями в количестве от одного до двух, независимо выбранными из H и C₁-C₄-алкилкарбонила, где по меньшей мере один из R^7 , R^8 и R^9 не представляет собой H;

R^{10} представляет собой замещенный аминосульфони, C₁-C₄-алкоксикарбонил, C₁-C₄-алкилкарбониламино, C₁-C₄-алкилсульфониламино, замещенный амин, карбокси, циано, гидроксид или тетразолил, где замещенный амин замещен на атоме азота заместителями в количестве от одного до двух, независимо выбранными из H и C₁-C₄-алкила;

R^{11} и R^{12} независимо выбраны из H, C₁-C₄-алкила, и атома галогена;

m, n, p и q независимо выбраны из 1 или 2;

или их фармацевтически приемлемые соли.

2. Соединение по п.1, где R^1 представляет собой фенил-C₁-C₄-алкил, замещенный R^7 , R^8 и R^9 .

3. Соединение по любому из пп.1 и 2, где R^1 представляет собой 3,5-дихлорбензил, 4-трифторметоксибензил или 4-трифторметоксифенилэтил.

4. Соединение по любому из пп.1-3, где R^2 представляет собой замещенный фенил или замещенный пиридинил, где замещенный фенил и замещенный пиридинил замещены R^{10} , R^{11} и R^{12} .

5. Соединение по любому из пп.1-4, где R^2 представляет собой фенил, замещенный R^{10} , R^{11} и R^{12} .

6. Соединение по любому из пп.1-5, где R^2 представляет собой 4-аминосульфонилафенил, 3-фтор-4-аминосульфонилафенил, 3-аминосульфонилапиридин-6-ил или 2-аминосульфонилапиридин-5-ил.

7. Соединение по любому из пп.1-6, где W представляет собой -C(O)-.

8. Соединение по любому из пп.1-7, где R^7 , R^8 и R^9 независимо выбраны из H, C₁-C₄-алкокси, галоген-C₁-C₄-алкокси, атома галогена, C₁-C₄-алкилсульфонил и фенила, замещенного одним атомом галогена, и где по меньшей мере один из R^7 , R^8 и R^9 не представляет собой H.

9. Соединение по любому из пп.1-8, где R^7 представляет собой C₁-C₄-алкокси, галоген-C₁-C₄-алкокси, атом галогена или фенил, замещенный одним атомом галогена.

10. Соединение по любому из пп.1-9, где R^7 представляет собой галоген-C₁-C₄-алкокси или атом галогена.

11. Соединение по любому из пп.1-10, где R^8 представляет собой H, атом галогена или C₁-C₄-алкилсульфонила.

12. Соединение по любому из пп.1-11, где R^8 представляет собой H или атом галогена.

13. Соединение по любому из пп.1-12, где R^9 представляет собой H.

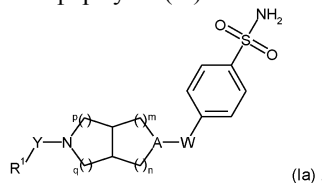
14. Соединение по любому из пп.1-13, где R^{10} представляет собой аминосульфонила.

15. Соединение по любому из пп.1-14, где R^{11} и R^{12} независимо выбраны из H и атома галогена.

16. Соединение по любому из пп.1-15, где m и n равны 1.

17. Соединение по любому из пп.1-16, где m, n, p и q равны 1.

18. Соединение по любому из пп.1-17 формулы (Ia)



19. Соединение по любому из пп.1-17, выбранное из следующих соединений:

(3aR,6aS)-3,5-дихлорбензил-5-(4-(N-метилсульфамоил)бензоил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат;

(3aR,6aS)-3,5-дихлорбензил-5-(5-гидроксипиколиноил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат;

(3aR,6aS)-3,5-дихлорбензил-5-(4-гидроксибензоил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат;

транс-3,5-дихлорбензил-2-(4-сульфамоилбензоил)гексагидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-5(6H)-карбоксилат;

(3aR,6aS)-3,5-дихлорбензил-5-(5-сульфамоилтиофен-2-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат;

(3aR,6aS)-3,5-дихлорбензил-5-(4-сульфамоилбензоил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат;

(3aR,6aS)-3,5-дихлорбензил-5-(4-аминобензоил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат;

(3aR,6aS)-3,5-дихлорбензил-5-(5-аминопиколиноил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат;

(3aR,6aS)-3,5-дихлорбензил-5-(4-цианобензоил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат;

(3aR,6aS)-3,5-дихлорбензил-5-(4-(метоксикарбонил)бензоил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат;

4-{(3aS,8aR)-6-[(E)-3-(4-трифторметоксифенил)акрилоил]октагидропирроло[3,4-d]азепин-2-карбонил}бензолсульфонамид;

(3aS,6aS)-5-(3-фтор-4-сульфамоилбензоил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-трифторметоксибензиловый эфир;

(3aS,6aS)-5-(6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-трифторметоксибензиловый эфир;

(3aS,6aS)-5-(5-сульфамоилпиридин-2-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-трифторметоксибензиловый эфир;

(3aS,6aS)-5-(1-метил-4-сульфамоил-1H-пиррол-2-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-трифторметоксибензиловый эфир;

(3aS,6aS)-5-(1-метил-5-сульфамоил-1H-пиррол-2-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-трифторметоксибензиловый эфир;

(3aS,6aS)-5-(6-сульфамоилпиридин-3-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-трифторметоксибензиловый эфир;

(3aS,6aS)-5-(5-гидроксипиридин-2-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-трифторметоксибензиловый эфир;

(3aS,6aS)-5-(4-гидроксибензоил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-трифторметоксибензиловый эфир;

(3aR,6aS)-3,5-дихлорбензил-5-(4-ацетамидобензоил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат;

(3aR,6aS)-3,5-дихлорбензил-5-(5-ацетамидопиколиноил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат;

(3aR,6aS)-3,5-дихлорбензил-5-(4-сульфамоилфенилсульфонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат;

(3aR,6aS)-3,5-дихлорбензил-5-(4-(1H-тетразол-5-ил)бензоил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат;

4-((3aR,6aS)-5-((3,5-дихлорбензилокси)карбонил)октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)бензойная кислота;

(3aR,6aS)-3,5-дихлорбензил-5-(5-(метилсульфонамидо)пиколиноил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат;

(3aS,6aS)-5-(4-сульфамоилбензоил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 3-хлор-5-метансульфонилбензиловый эфир;

(3aR,6aS)-5-(4-сульфамоилбензоил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 2-фтор-4-трифторметоксибензиловый эфир;

(3aR,6aS)-5-(4-сульфамоилбензоил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-трифторметоксибензиловый эфир;

(3aS,6aS)-5-(4-сульфамоилбензоил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-трифторметоксибензиловый эфир;

4-{(3aR,6aR)-5-[3-(4-трифторметоксифенил)пропионил]гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил}бензолсульфонамид;

4-{(3aR,6aR)-5-[(E)-3-(4-трифторметоксифенил)акрилоил]гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил}бензолсульфонамид;

4-[(3aR,6aS)-5-(4-изопропоксинафталин-2-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил]бензолсульфонамид;

4-{(3aR,6aS)-5-[1-(2,2,2-трифторэтокси)изохинолин-3-карбонил]гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил}бензолсульфонамид;

4-[(3aR,6aS)-5-(1-метил-5-трифторметокси-1H-индол-2-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил]бензолсульфонамид;

4-[(3aR,6aS)-5-(4-изопропоксихинолин-2-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил]бензолсульфонамид;

4-[(3aS,6aR)-5-(4'-хлордифенил-4-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил]бензолсульфонамид;

4-{(3aS,6aR)-5-[3-(2-фтор-4-трифторметоксифенил)пропионил]гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил}бензолсульфонамид;

4-{(3aS,6aR)-5-[3-(4-трифторметоксифенил)пропионил]гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил}бензолсульфонамид;

- 4-((3aR,6aR)-5-(3-(2-фтор-4-(трифторметокси)фенил)пропаноил)октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)бензолсульфонамид;
- (+)-транс-3,5-дихлорбензил-2-(4-сульфамоилбензоил)гексагидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-5(6H)-карбоксилат;
- (-)-транс-3,5-дихлорбензил-2-(4-сульфамоилбензоил)гексагидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-5(6H)-карбоксилат;
- (3aS,6aS)-5-(2-фтор-4-сульфамоилбензоил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-трифторметоксибензиловый эфир;
- амид 5-((3aR,6aR)-5-[3-(4-трифторметоксифенил)пропионил]гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)пиридин-2-сульфоновой кислоты;
- 5-((3aS,6aS)-5-(4-этоксихинолин-2-карбонил)октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)пиридин-2-сульфонамид;
- (3aS,6aS)-5-(3-фтор-4-сульфамоилбензоил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-циано-2-(2,2-диметилпропиониламино)бензиловый эфир;
- (3aS,6aS)-5-(6-сульфамоилпиридин-3-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-циано-2-(2,2-диметилпропиониламино)бензиловый эфир;
- (3aS,6aS)-5-(4-сульфамоилбензоил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-циано-2-(2,2-диметилпропиониламино)бензиловый эфир;
- (3aS,6aS)-5-(2-фтор-4-сульфамоилбензоил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-циано-2-(2,2-диметилпропиониламино)бензиловый эфир;
- (3aS,6aS)-5-(5-сульфамоилпиридин-2-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-циано-2-(2,2-диметилпропиониламино)бензиловый эфир;
- и его фармацевтически приемлемые соли.
20. Соединение по любому из пп.1-19, выбранное из следующих соединений:
- (3aR,6aS)-3,5-дихлорбензил-5-(4-сульфамоилбензоил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат;
- (3aS,6aS)-5-(3-фтор-4-сульфамоилбензоил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-трифторметоксибензиловый эфир;
- (3aS,6aS)-5-(5-сульфамоилпиридин-2-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-трифторметоксибензиловый эфир;
- (3aS,6aS)-5-(6-сульфамоилпиридин-3-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-трифторметоксибензиловый эфир;
- (3aS,6aS)-5-(4-сульфамоилбензоил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-трифторметоксибензиловый эфир;
- 4-((3aR,6aR)-5-[3-(4-трифторметоксифенил)пропионил]гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)бензолсульфонамид;
- (3aS,6aS)-5-(5-сульфамоилпиридин-2-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-циано-2-(2,2-диметилпропиониламино)бензиловый эфир;
- и его фармацевтически приемлемые соли.
21. Соединение по любому из пп.1-19, представляющее собой (3aS,6aS)-5-(2-фтор-4-сульфамоилбензоил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-трифторметоксибензиловый эфир.
22. Применение соединения по любому из пп.1-21 в качестве ингибитора активности аутоксина и/или биологической активности лизофосфатидной кислоты (ЛФК).
23. Применение соединения по любому из пп.1-21 для лечения или профилактики патологических состояний почек, патологических состояний печени, воспалительных состояний, патологических состояний нервной системы, фибротических заболеваний и острого и хронического отторжения трансплантата органа.
24. Применение соединения по любому из пп.1-21 для получения лекарственного средства для лечения или профилактики патологических состояний почек, патологических состояний печени, воспалительных состояний, патологических состояний нервной системы, фибротических заболеваний и острого и хронического отторжения трансплантата органа.
25. Способ лечения или профилактики патологических состояний почек, патологических состояний печени, воспалительных состояний, патологических состояний нервной системы, фибротических заболеваний и острого и хронического отторжения трансплантата органа, включающий введение эффективного количества соединения по любому из пп.1-21.

