

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202191057 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.10.07

(22) Дата подачи заявки
2019.12.27

(51) Int. Cl. A61P 27/02 (2006.01)
C07D 213/40 (2006.01)
C07D 263/32 (2006.01)
A61K 31/4164 (2006.01)
A61K 31/4409 (2006.01)

(54) СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ И/ИЛИ ПРЕДОТВРАЩЕНИИ НЕЙРОРЕТИНАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

(31) 16/235,543

(32) 2018.12.28

(33) US

(86) PCT/US2019/068759

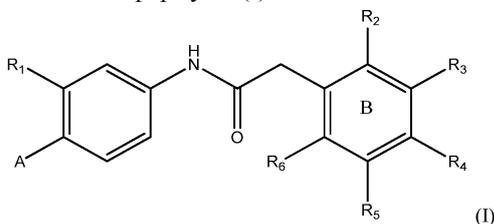
(87) WO 2020/140043 2020.07.02

(71) Заявитель:
ЭНДОГЕНА ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК.
(US)

(72) Изобретатель:
Штегер Маттиас, Мюллер Алекс,
Мариго Мауро (CH), Фашинг Бернард
(FR), Мокади Дафна (CA)

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(57) Изобретение относится к соединению формулы (I)



или его фармацевтически приемлемой соли, где А представляет собой 5-оксазолилный остаток или пиридин-4-ильный остаток, R₁ выбран из группы, состоящей из фтора и хлора; R₂, R₃, R₄, R₅ и R₆ в фенильном кольце В независимо друг от друга выбраны из группы, состоящей из водорода, линейного или разветвленного алкила, содержащего от 1 до 4 атомов углерода, трифторметила, 2,2,2-трифторэтила, метилсульфанила, этилсульфанила, метилсульфонила, этилсульфонила, дифторметокси, трифторметокси, фтора, брома, хлора, метокси, этокси, пропокси, бутокси, гидроксид и амино; и по меньшей мере два из R₂, R₃, R₄, R₅ и R₆ представляют собой атомы водорода при условии, что, если R₁ представляет собой хлор, R₅ не является метокси. Указанные соединения применимы в качестве терапевтически активных веществ при лечении и/или предотвращении нейроретинальных заболеваний и, в частности, при лечении и/или предотвращении нейроретинальных заболеваний, ведущих к потере фоторецепторов или дегенерации наружных слоев сетчатки.

A1

202191057

202191057

A1

СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ И/ИЛИ ПРЕДОТВРАЩЕНИИ НЕЙРОРЕТИНАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Настоящее изобретение относится к соединениям для применения в качестве терапевтически активных веществ при лечении и/или предотвращении нейроретинальных заболеваний, и, в частности, при лечении и/или предотвращении нейроретинальных заболеваний, ведущих к потере фоторецепторов или дегенерации наружных слоев сетчатки.

Основной особенностью нейродегенеративных заболеваний является нарастающая потеря нервных клеток, приводящая к появлению различных неврологических симптомов. Такие заболевания могут возникать в разные периоды жизни, протекать диффузно или генерализованно и вызывать специфические типы повреждения.

Особенно важными являются нейродегенеративные заболевания глаза. Дегенерация сетчатки представляет собой разрушение сетчатки, которое в конечном итоге может привести к гибели клеток сетчатки. Одной из наиболее важных форм дегенерации сетчатки является так называемый пигментный ретинит (RP), также называемый пигментной ретинопатией. Основная функция сетчатки состоит в преобразовании света в нервные импульсы с помощью палочек и колбочек. Пигментный ретинит представляет собой хроническую дегенерацию сетчатки, при которой ухудшение сопровождается аномальными отложениями пигмента в палочках сетчатки. Указанное заболевание вызывает прогрессирующее снижение периферического зрения, что приводит к нарушению функции бокового зрения. В конечном итоге человек с пигментным ретинитом может видеть только прямо перед собой, вследствие чего пациент испытывает состояние, известное как «туннельное зрение».

Терапевтические стратегии лечения потери зрения, вызванной повреждением клеток сетчатки, различаются, но все они направлены на борьбу с болезнью, вызывающей повреждение, а не на обращение вспять вызванного болезнью повреждения путем восстановления или регенерации клеток сетчатки.

В WO 2016/073931 описан способ лечения пигментного ретинита у человека, включающий введение человеку терапевтически эффективного количества амида N-ацетилцистеина (NACA), который уменьшает гибель колбочковых клеток в глазу.

В EP 2734202 описана фармацевтическая композиция, содержащая 4-бром-N-(имидазолидин-2-илиден)-1H-бензимидазол-5-амин в качестве активного ингредиента для модуляции альфа-2-адренергических рецепторов. Было показано, что указанное

соединение уменьшало повреждение, вызванное синим светом, а также защищало сетчатку от указанного повреждения.

В US 2015/290215 описана композиция, содержащая клозапин, н-десметил-клозапин, оланзапин или их производные, для лечения заболевания сетчатки, вызванного окислительным стрессом.

US 2016/0213671 относится к фармацевтической композиции для лечения или профилактики нейродегенеративного заболевания, которое не основано на нарушении сворачивания белка, содержащей в качестве активного агента ингибитор валозинсодержащего белка (ингибитор VCP).

В WO 2014/079850 описаны как замещенные гетероциклические соединения, которые, как предполагали, стимулируют взрослые нейрональные стволовые клетки, так и то, что указанные соединения можно использовать для лечения множества различных заболеваний. Однако, хотя нейрональные стволовые клетки обладают способностью дифференцироваться с образованием нескольких типов клеток, невозможно предсказать, можно ли указанные новые типы клеток стимулировать с помощью этих же соединений. Однако значительное количество соединений, которые стимулируют нейрональные стволовые клетки, не обладают или обладают только слабой активностью в отношении других типов клеток, таких как клетки-предшественники сетчатки.

В US 6117675 описаны стволовые клетки, выделенные из сетчатки млекопитающих, и клетки сетчатки, полученные путем дифференцирования указанных стволовых клеток, а также способ получения клеток из слоя пигментного эпителия сетчатки млекопитающего.

В настоящее время не существует способа обратить вспять необратимое повреждение сетчатки и восстановить зрение. Медикаментозное лечение направлено на лечение болезни и ее симптомов с целью предотвращения дальнейшего повреждения сетчатки. Существует необходимость в реверсировании повреждения сетчатки и восстановлении зрения путем эндогенного продуцирования новых клеток сетчатки или трансплантации клеток сетчатки.

В этом контексте термин «клетки-предшественники» включает любую форму пролиферативных и непролиферативных клеток, таких как стволовые клетки сами по себе и клетки-предшественники, которые могут образовывать дополнительные дифференцированные функциональные ткани глаза. Такие клетки-предшественники включают, в частности, клетки-предшественники сетчатки.

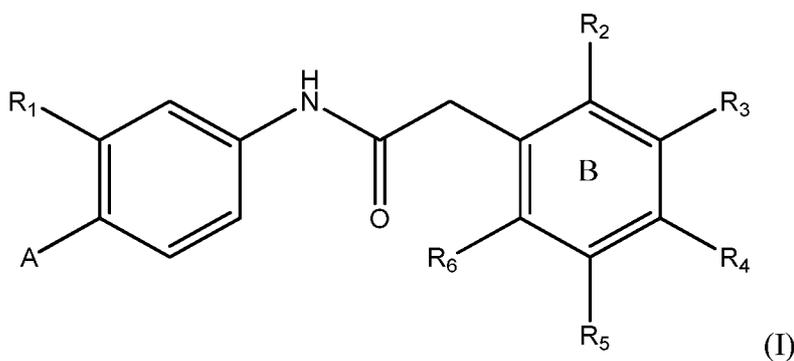
Таким образом, задача настоящего изобретения состоит в обеспечении новых

соединений, стимулирующих пролиферацию клеток-предшественников сетчатки.

Указанную задачу решают с помощью соединений формулы (I) и (Ia). Дополнительные предпочтительные варианты реализации являются объектом зависимых пунктов формулы изобретения.

Было показано, что соединения формулы (I) и (Ia) стимулируют продуцирование клеток-предшественников сетчатки у млекопитающих. Избирательная активация эндогенных клеток-предшественников позволяет осуществлять контролируемое восстановление и регенерацию сетчатки. Таким образом, можно восстановить зрение путем эндогенного продуцирования новых клеток-предшественников с помощью соединения согласно настоящему изобретению. Следовательно, указанное соединение применимо в качестве терапевтически активного вещества при лечении нейроретинальных заболеваний, то есть в качестве лекарственного средства.

Таким образом, настоящее изобретение относится к соединению формулы (I)



или его фармацевтически приемлемой соли,

где:

A представляет собой 5-оксазолильный остаток или пиридин-4-ильный остаток

R₁ выбран из группы, состоящей из фтора и хлора;

R₂, R₃, R₄, R₅ и R₆ в фенильном кольце B независимо друг от друга выбраны из группы, состоящей из водорода, линейного или разветвленного алкила, содержащего от 1 до 4 атомов углерода, трифторметила, 2,2,2-трифторэтила, метилсульфанила, этилсульфанила, метилсульфонила, этилсульфонила, дифторметокси, трифторметокси, фтора, брома, хлора, метокси, этокси, пропокси, бутокси, гидроксид и амино; и

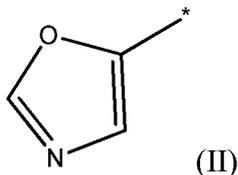
по меньшей мере два из R₂, R₃, R₄, R₅ и R₆ представляют собой атомы водорода при условии, что, если R₁ представляет собой хлор, R₅ не является метокси.

Термин «фармацевтически приемлемая соль» означает терапевтически активные, нетоксичные формы кислой соли, способные образовывать соединение согласно настоящему изобретению.

Термин «алкил» в качестве группы относится к прямой или разветвленной

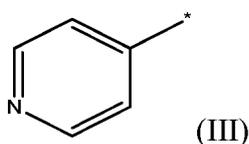
углеводородной цепи, содержащей от 1 до 4 атомов углерода. В настоящем документе примеры «алкила» включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил и трет-бутил.

Остаток А может представлять собой 5-оксазолильную группу формулы (II)



где «*» указывает место присоединения к остальной части молекулы.

Альтернативно, остаток А может представлять собой пиридиновую группу формулы (III)



где «*» указывает место присоединения к остальной части молекулы.

Фенильное кольцо В в соединении согласно настоящему изобретению предпочтительно является монозамещенным или дизамещенным, но также возможно, что все R₂, R₃, R₄, R₅ и R₆ представляют собой водород. Термин «монозамещенный» означает, что один из R₂, R₃, R₄, R₅ и R₆ не является атомом водородом. Термин «дизамещенный» означает, что два из R₂, R₃, R₄, R₅ и R₆ не являются атомами водорода.

В соединении согласно настоящему изобретению R₁ предпочтительно представляет собой хлор. Указанные соединения проявляют исключительную биологическую активность.

Согласно одному из вариантов реализации настоящего изобретения R₁ представляет собой остаток, определенный выше, при этом фенильное кольцо В не содержит заместителей, то есть все R₂, R₃, R₄, R₅ и R₆ представляют собой атомы водорода.

Согласно другому варианту реализации настоящего изобретения R₁ представляет собой остаток, определенный выше, при этом фенильное кольцо В является монозамещенным, то есть один из R₂, R₃, R₄, R₅ и R₆ не является водородом.

Если фенильное кольцо В является монозамещенным, R₂ предпочтительно выбран из группы, состоящей из метила, трифторметила, метилсульфанила, метилсульфонила, дифторметокси, фтора, брома, хлора, метокси и этокси, наиболее предпочтительно дифторметокси и хлора, при этом R₃, R₄, R₅ и R₆ представляют собой водород. Такое монозамещенное фенильное кольцо В с объемным остатком R₂ способствует особенно

хорошей стимуляции клеток-предшественников сетчатки.

Альтернативно, если фенильное кольцо В является монозамещенным, R₂ представляет собой водород, и один из R₃, R₄, R₅ и R₆ предпочтительно выбран из группы, состоящей из трифторметила, дифторметокси, метокси, предпочтительно трифторметила и дифторметокси.

Согласно другому варианту реализации настоящего изобретения фенильное кольцо В является дизамещенным, то есть два из R₂, R₃, R₄, R₅ и R₆ не являются атомами водорода. Замещение двумя группами может представлять собой орто-, мета- или пара-замещение.

R₂ предпочтительно выбран из группы, состоящей из фтора, брома и хлора, при этом один из R₃, R₄ или R₅ выбран из группы, состоящей из фтора, брома и хлора. Оба остатка, отличные от водорода, могут быть одинаковыми или отличаться друг от друга. R₂ предпочтительно представляет собой хлор и R₅ представляет собой фтор, что приводит к пара-замещению, или оба R₂ и R₄ представляют собой фтор, что приводит к мета-замещению.

Соединение формулы (I) предпочтительно выбрано из группы, состоящей из соединений формулы (I), где А, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ и R₆ представляют собой

Таблица 1						
А	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
5-оксазолил	Cl	Cl	H	H	H	H
5-оксазолил	Cl	H	Cl	H	H	H
5-оксазолил	Cl	H	H	Cl	H	H
5-оксазолил	Cl	H	H	H	Cl	H
5-оксазолил	Cl	F	H	H	H	H
5-оксазолил	Cl	H	F	H	H	H
5-оксазолил	Cl	H	H	F	H	H
5-оксазолил	Cl	H	H	H	F	H
5-оксазолил	Cl	Br	H	H	H	H
5-оксазолил	Cl	H	Br	H	H	H
5-оксазолил	Cl	H	H	Br	H	H
5-оксазолил	Cl	H	H	H	Br	H
5-оксазолил	Cl	CF ₃	H	H	H	H
5-оксазолил	Cl	H	CF ₃	H	H	H

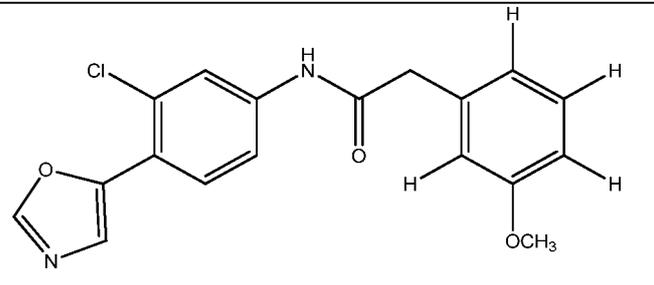
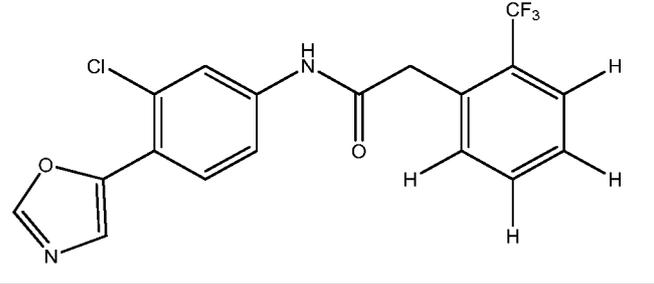
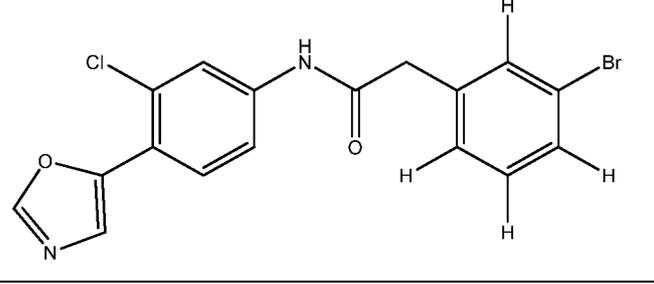
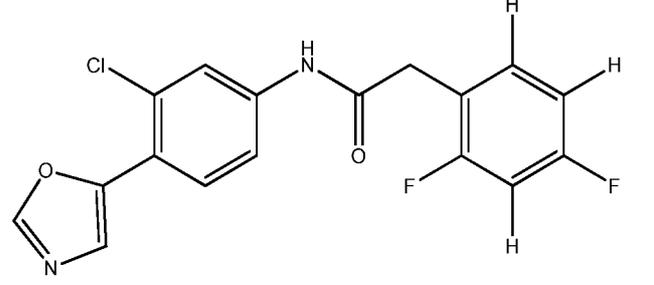
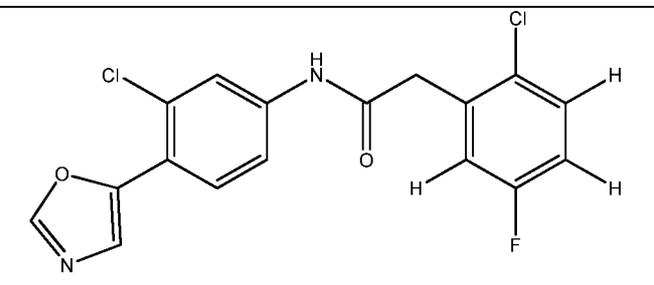
5-оксазолил	Cl	H	H	CF ₃	H	H
5-оксазолил	Cl	H	H	H	CF ₃	H
5-оксазолил	Cl	OCH ₃	H	H	H	H
5-оксазолил	Cl	H	OCH ₃	H	H	H
5-оксазолил	Cl	H	H	OCH ₃	H	H
5-оксазолил	Cl	H	H	H	OCH ₃	H
5-оксазолил	Cl	CH ₃	H	H	H	H
5-оксазолил	Cl	H	CH ₃	H	H	H
5-оксазолил	Cl	H	H	CH ₃	H	H
5-оксазолил	Cl	H	H	H	CH ₃	H
5-оксазолил	Cl	OCHF ₂	H	H	H	H
5-оксазолил	Cl	H	OCHF ₂	H	H	H
5-оксазолил	Cl	H	H	OCHF ₂	H	H
5-оксазолил	Cl	H	H	H	OCHF ₂	H
5-оксазолил	Cl	SO ₂ CH ₃	H	H	H	H
5-оксазолил	Cl	H	SO ₂ CH ₃	H	H	H
5-оксазолил	Cl	H	H	SO ₂ CH ₃	H	H
5-оксазолил	Cl	H	H	H	SO ₂ CH ₃	H
5-оксазолил	F	Cl	H	H	H	H
5-оксазолил	F	H	Cl	H	H	H
5-оксазолил	F	H	H	Cl	H	H
5-оксазолил	F	H	H	H	Cl	H
5-оксазолил	F	F	H	H	H	H
5-оксазолил	F	H	F	H	H	H
5-оксазолил	F	H	H	F	H	H
5-оксазолил	F	H	H	H	F	H
5-оксазолил	F	Br	H	H	H	H
5-оксазолил	F	H	Br	H	H	H
5-оксазолил	F	H	H	Br	H	H
5-оксазолил	F	H	H	H	Br	H
5-оксазолил	F	CF ₃	H	H	H	H
5-оксазолил	F	H	CF ₃	H	H	H
5-оксазолил	F	H	H	CF ₃	H	H

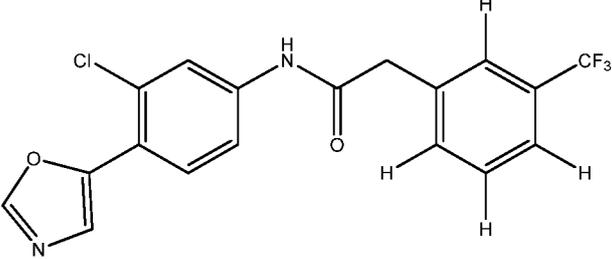
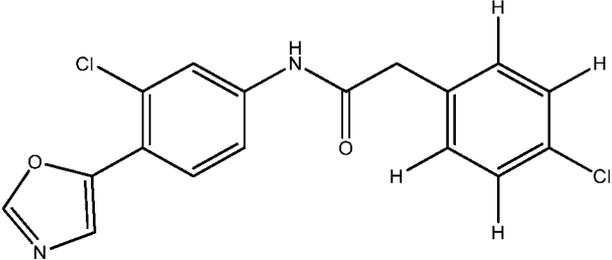
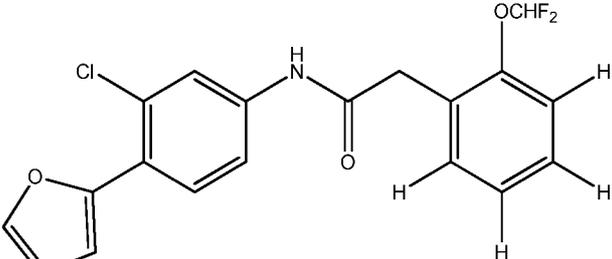
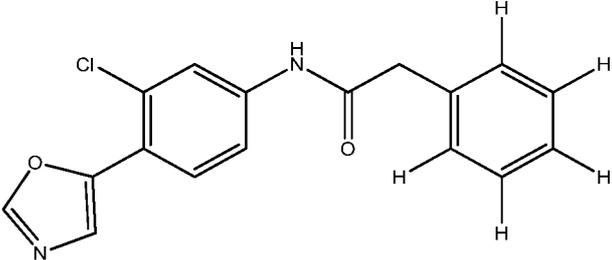
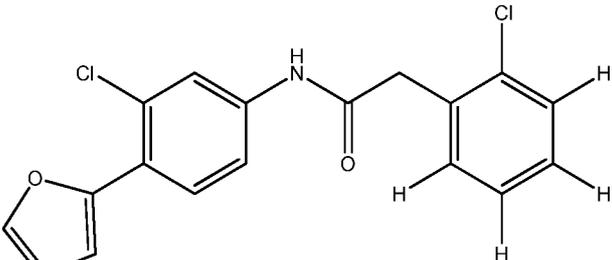
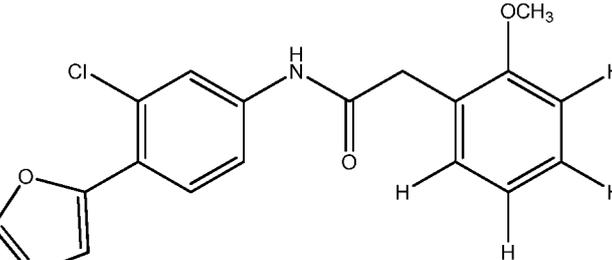
5-оксазолил	F	H	H	H	CF ₃	H
5-оксазолил	F	OCH ₃	H	H	H	H
5-оксазолил	F	H	OCH ₃	H	H	H
5-оксазолил	F	H	H	OCH ₃	H	H
5-оксазолил	F	H	H	H	OCH ₃	H
5-оксазолил	F	CH ₃	H	H	H	H
5-оксазолил	F	H	CH ₃	H	H	H
5-оксазолил	F	H	H	CH ₃	H	H
5-оксазолил	F	H	H	H	CH ₃	H
5-оксазолил	F	OCHF ₂	H	H	H	H
5-оксазолил	F	H	OCHF ₂	H	H	H
5-оксазолил	F	H	H	OCHF ₂	H	H
5-оксазолил	F	H	H	H	OCHF ₂	H
5-оксазолил	F	SO ₂ CH ₃	H	H	H	H
5-оксазолил	F	H	SO ₂ CH ₃	H	H	H
5-оксазолил	F	H	H	SO ₂ CH ₃	H	H
5-оксазолил	F	H	H	H	SO ₂ CH ₃	H
5-оксазолил	F	F	H	F	H	H
5-оксазолил	F	F	H	H	F	H
5-оксазолил	F	F	H	Cl	H	H
5-оксазолил	F	F	H	H	Cl	H
5-оксазолил	Cl	F	H	F	H	H
5-оксазолил	Cl	F	H	H	F	H
5-оксазолил	Cl	F	H	Cl	H	H
5-оксазолил	Cl	F	H	H	Cl	H
пиридин-4-ил	Cl	Cl	H	H	H	H
пиридин-4-ил	Cl	H	Cl	H	H	H
пиридин-4-ил	Cl	H	H	Cl	H	H
пиридин-4-ил	Cl	H	H	H	Cl	H
пиридин-4-ил	Cl	F	H	H	H	H
пиридин-4-ил	Cl	H	F	H	H	H
пиридин-4-ил	Cl	H	H	F	H	H
пиридин-4-ил	Cl	H	H	H	F	H

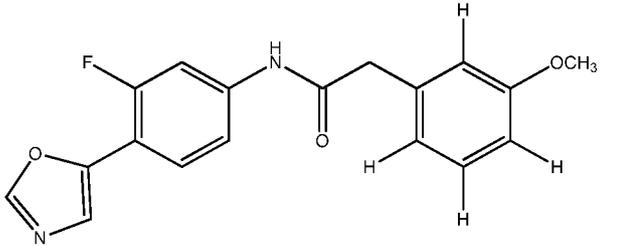
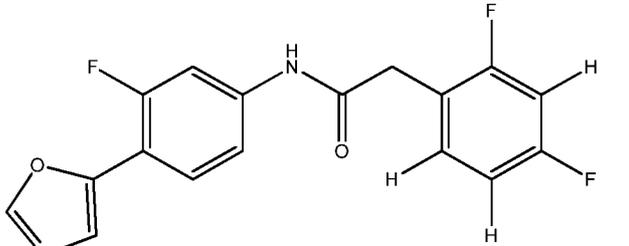
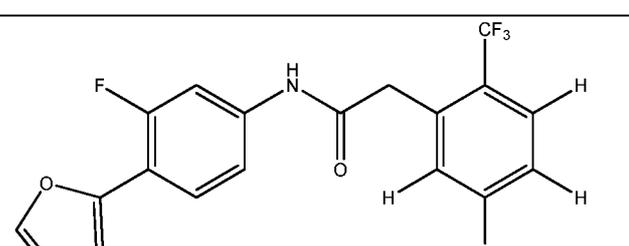
пиридин-4-ил	Cl	Br	H	H	H	H
пиридин-4-ил	Cl	H	Br	H	H	H
пиридин-4-ил	Cl	H	H	Br	H	H
пиридин-4-ил	Cl	H	H	H	Br	H
пиридин-4-ил	Cl	CF ₃	H	H	H	H
пиридин-4-ил	Cl	H	CF ₃	H	H	H
пиридин-4-ил	Cl	H	H	CF ₃	H	H
пиридин-4-ил	Cl	H	H	H	CF ₃	H
пиридин-4-ил	Cl	OCH ₃	H	H	H	H
пиридин-4-ил	Cl	H	OCH ₃	H	H	H
пиридин-4-ил	Cl	H	H	OCH ₃	H	H
пиридин-4-ил	Cl	CH ₃	H	H	H	H
пиридин-4-ил	Cl	H	CH ₃	H	H	H
пиридин-4-ил	Cl	H	H	CH ₃	H	H
пиридин-4-ил	Cl	H	H	H	CH ₃	H
пиридин-4-ил	Cl	OCHF ₂	H	H	H	H
пиридин-4-ил	Cl	H	OCHF ₂	H	H	H
пиридин-4-ил	Cl	H	H	OCHF ₂	H	H
пиридин-4-ил	Cl	H	H	H	OCHF ₂	H
пиридин-4-ил	Cl	SO ₂ CH ₃	H	H	H	H
пиридин-4-ил	Cl	H	SO ₂ CH ₃	H	H	H
пиридин-4-ил	Cl	H	H	SO ₂ CH ₃	H	H
пиридин-4-ил	Cl	H	H	H	SO ₂ CH ₃	H
пиридин-4-ил	F	Cl	H	H	H	H
пиридин-4-ил	F	H	Cl	H	H	H
пиридин-4-ил	F	H	H	Cl	H	H
пиридин-4-ил	F	H	H	H	Cl	H
пиридин-4-ил	F	F	H	H	H	H
пиридин-4-ил	F	H	F	H	H	H
пиридин-4-ил	F	H	H	F	H	H
пиридин-4-ил	F	H	H	H	F	H
пиридин-4-ил	F	Br	H	H	H	H
пиридин-4-ил	F	H	Br	H	H	H

пиридин-4-ил	F	H	H	Br	H	H
пиридин-4-ил	F	H	H	H	Br	H
пиридин-4-ил	F	CF ₃	H	H	H	H
пиридин-4-ил	F	H	CF ₃	H	H	H
пиридин-4-ил	F	H	H	CF ₃	H	H
пиридин-4-ил	F	H	H	H	CF ₃	H
пиридин-4-ил	F	OCH ₃	H	H	H	H
пиридин-4-ил	F	H	OCH ₃	H	H	H
пиридин-4-ил	F	H	H	OCH ₃	H	H
пиридин-4-ил	F	H	H	H	OCH ₃	H
пиридин-4-ил	F	CH ₃	H	H	H	H
пиридин-4-ил	F	H	CH ₃	H	H	H
пиридин-4-ил	F	H	H	CH ₃	H	H
пиридин-4-ил	F	H	H	H	CH ₃	H
пиридин-4-ил	F	OCHF ₂	H	H	H	H
пиридин-4-ил	F	H	OCHF ₂	H	H	H
пиридин-4-ил	F	H	H	OCHF ₂	H	H
пиридин-4-ил	F	H	H	H	OCHF ₂	H
пиридин-4-ил	F	SO ₂ CH ₃	H	H	H	H
пиридин-4-ил	F	H	SO ₂ CH ₃	H	H	H
пиридин-4-ил	F	H	H	SO ₂ CH ₃	H	H
пиридин-4-ил	F	H	H	H	SO ₂ CH ₃	H
пиридин-4-ил	F	F	H	F	H	H
пиридин-4-ил	F	F	H	H	F	H
пиридин-4-ил	F	F	H	Cl	H	H
пиридин-4-ил	F	F	H	H	Cl	H
пиридин-4-ил	Cl	F	H	F	H	H
пиридин-4-ил	Cl	F	H	H	F	H
пиридин-4-ил	Cl	F	H	Cl	H	H
пиридин-4-ил	Cl	F	H	H	Cl	H

Особенно хорошие результаты можно получить с помощью следующих соединений согласно настоящему изобретению:

Таблица 2		
№ соединения	Химическая структура	Пролиферация клеток в течение одной недели [%]
1		203
2		142
3		143
4		157
5		121

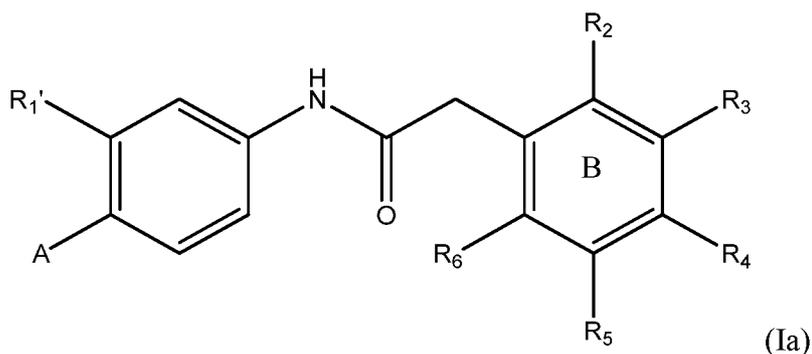
6	 <chem>Clc1ccc(cc1N2C=CN=C2)c3cc(Cl)cc(C(=O)CC4=C(C(F)(F)F)C=CC=C4)c3</chem>	134
7	 <chem>Clc1ccc(cc1N2C=CN=C2)c3cc(Cl)cc(C(=O)CC4=C(Cl)C=CC=C4)c3</chem>	133
8	 <chem>Clc1ccc(cc1N2C=CN=C2)c3cc(Cl)cc(C(=O)CC4=C(OC(F)F)C=CC=C4)c3</chem>	135
9	 <chem>Clc1ccc(cc1N2C=CN=C2)c3cc(Cl)cc(C(=O)CC4=C(O)C=CC(O)=C4)c3</chem>	149
10	 <chem>Clc1ccc(cc1N2C=CN=C2)c3cc(Cl)cc(C(=O)CC4=C(Cl)C=CC=C4)c3</chem>	158
11	 <chem>Clc1ccc(cc1N2C=CN=C2)c3cc(Cl)cc(C(=O)CC4=C(OC)C=CC=C4)c3</chem>	128

18		127
19		140
20		118
C*	---	100

C* = Контрольный эксперимент (отсутствие соединения согласно настоящему изобретению)

В частности, соединения формулы (1), (10), (4), (9), (3) и (2) показывают отличные результаты в отношении стимуляции клеток-предшественников и, в частности, клеток-предшественников сетчатки. В течение одной недели соединение формулы (1) показало увеличение пролиферации клеток на 103%, соединение формулы (10) на 58%, соединение формулы (4) на 57%, соединение формулы (9) на 49%, соединение формулы (3) на 43% и соединение формулы (2) на 42%.

Согласно дополнительному варианту реализации настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей фармацевтически приемлемый носитель и/или адъювант; и соединение формулы (Ia)



или его фармацевтически приемлемую соль, где

A представляет собой 5-оксазолильный остаток или пиридин-4-ильный остаток

R₁' выбран из группы, состоящей из метокси, водорода, фтора и хлора;

R₂, R₃, R₄, R₅ и R₆ в фенильном кольце B независимо друг от друга выбраны из группы, состоящей из водорода, линейного или разветвленного алкила, содержащего от 1 до 4 атомов углерода, трифторметила, 2,2,2-трифторэтила, метилсульфанила, этилсульфанила, метилсульфонила, этилсульфонила, дифторметокси, трифторметокси, фтора, брома, хлора, метокси, этокси, пропокси, бутокси, гидроксид и амино; и

по меньшей мере два из R₂, R₃, R₄, R₅ и R₆ представляют собой атомы водорода при условии, что, если R₁' представляет собой водород или метокси, A представляет собой пиридин-4-ильный остаток,

в качестве терапевтически активного вещества.

Определение соединения формулы (Ia) отличается от определения соединения формулы (I) тем, что R₁' выбран из группы, состоящей из метокси, водорода, фтора и хлора, вместо R₁, который был выбран только из группы состоящий из фтора и хлора.

Термин «предотвращение» относится к предотвращению или уменьшению признаков и симптомов, связанных с нейроретинальными заболеваниями, в частности, с первичными нейроретинальными заболеваниями, ведущими к потере фоторецепторов или дегенерации фоторецепторного слоя сетчатки у субъектов, подверженных риску развития такого заболевания. У указанных субъектов может сохраняться предрасполагающий фактор, но признаки и/или симптомы заболевания не проявляются или развиваются значительно дольше. Кроме того, данный термин также включает предотвращение дальнейшего ухудшения симптомов после возникновения заболевания.

В настоящем документе термин «фармацевтическая композиция» означает композицию, подходящую для введения пациентам-людям для лечения заболеваний. Указанная фармацевтическая композиция эффективно стимулирует у пациента пролиферацию, миграцию или как пролиферацию, так и миграцию эндогенных клеток-предшественников сетчатки.

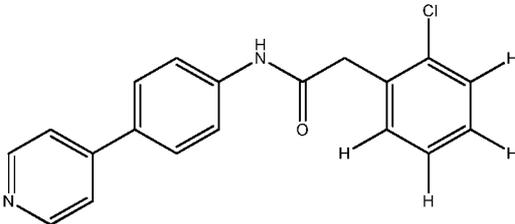
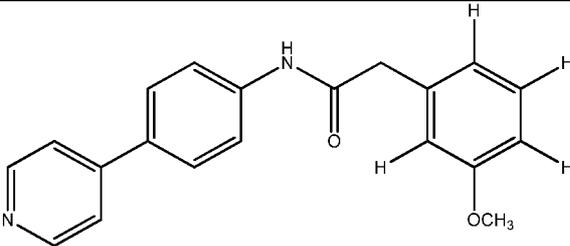
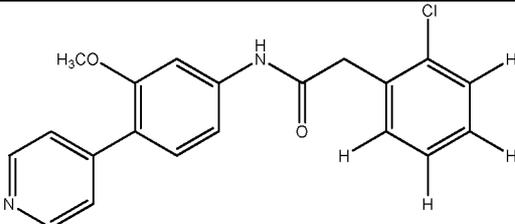
Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения предложенная фармацевтическая композиция включает фармацевтически приемлемый носитель и/или адъювант; и соединение формулы (I), определенное выше, и, в частности, соединение формулы (I), приведенное в таблице 1 и/или таблице 2.

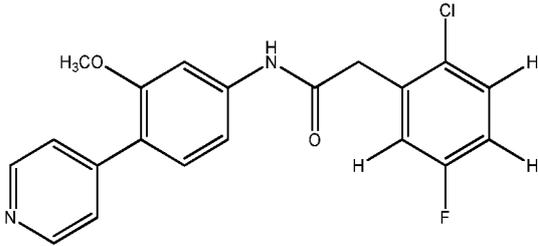
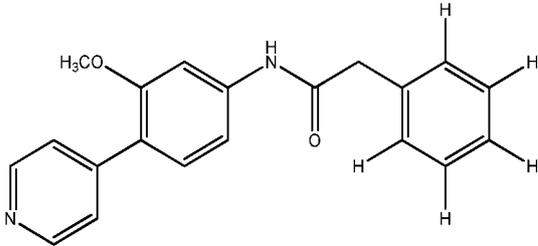
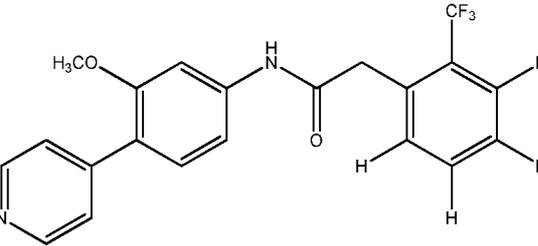
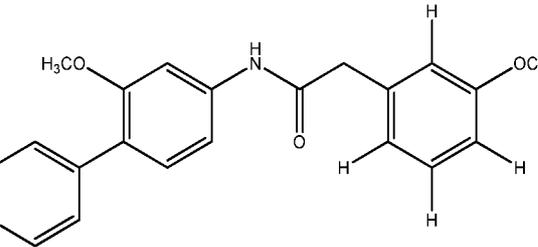
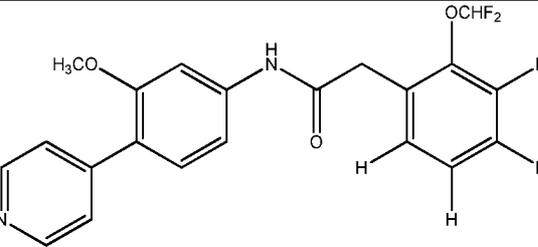
Согласно другому варианту реализации настоящего изобретения фармацевтическая композиция содержит соединение формулы (Ia), где R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ и R₆ представляют собой

Таблица 3						
A	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
пиридин-4-ил	OCH ₃	Cl	H	H	H	H
пиридин-4-ил	OCH ₃	H	Cl	H	H	H
пиридин-4-ил	OCH ₃	H	H	Cl	H	H
пиридин-4-ил	OCH ₃	H	H	H	Cl	H
пиридин-4-ил	OCH ₃	F	H	H	H	H
пиридин-4-ил	OCH ₃	H	F	H	H	H
пиридин-4-ил	OCH ₃	H	H	F	H	H
пиридин-4-ил	OCH ₃	H	H	H	F	H
пиридин-4-ил	OCH ₃	Br	H	H	H	H
пиридин-4-ил	OCH ₃	H	Br	H	H	H
пиридин-4-ил	OCH ₃	H	H	Br	H	H
пиридин-4-ил	OCH ₃	H	H	H	Br	H
пиридин-4-ил	OCH ₃	CF ₃	H	H	H	H
пиридин-4-ил	OCH ₃	H	CF ₃	H	H	H
пиридин-4-ил	OCH ₃	H	H	CF ₃	H	H
пиридин-4-ил	OCH ₃	H	H	H	CF ₃	H
пиридин-4-ил	OCH ₃	OCH ₃	H	H	H	H
пиридин-4-ил	OCH ₃	H	OCH ₃	H	H	H
пиридин-4-ил	OCH ₃	H	H	OCH ₃	H	H
пиридин-4-ил	OCH ₃	H	H	H	OCH ₃	H
пиридин-4-ил	OCH ₃	CH ₃	H	H	H	H
пиридин-4-ил	OCH ₃	H	CH ₃	H	H	H
пиридин-4-ил	OCH ₃	H	H	CH ₃	H	H

пиридин-4-ил	OCH ₃	H	H	H	CH ₃	H
пиридин-4-ил	OCH ₃	OCHF ₂	H	H	H	H
пиридин-4-ил	OCH ₃	H	OCHF ₂	H	H	H
пиридин-4-ил	OCH ₃	H	H	OCHF ₂	H	H
пиридин-4-ил	OCH ₃	H	H	H	OCHF ₂	H
пиридин-4-ил	OCH ₃	SO ₂ CH ₃	H	H	H	H
пиридин-4-ил	OCH ₃	H	SO ₂ CH ₃	H	H	H
пиридин-4-ил	OCH ₃	H	H	SO ₂ CH ₃	H	H
пиридин-4-ил	OCH ₃	H	H	H	SO ₂ CH ₃	H
пиридин-4-ил	OCH ₃	F	H	F	H	H
пиридин-4-ил	OCH ₃	F	H	H	F	H
пиридин-4-ил	OCH ₃	F	H	Cl	H	H
пиридин-4-ил	OCH ₃	F	H	H	Cl	H

Особенно хорошие результаты можно получить с помощью следующих соединений согласно настоящему изобретению:

21		144
22		135
23		148

24		134
25		130
26		113
27		140
28		121

В частности, соединения формулы (23), (21) (22), (24) и (27) показывают отличные результаты в отношении стимуляции клеток-предшественников и, в частности, клеток-предшественников сетчатки. В течение одной недели соединение формулы (23) показало увеличение пролиферации клеток на 48%, соединение формулы (21) на 44%, соединение формулы (22) на 35%, соединение формулы (24) на 34% и соединение формулы (27) на 40%.

Как уже упоминалось, можно показать, что соединения согласно настоящему изобретению и композиции согласно настоящему изобретению стимулируют пролиферацию клеток-предшественников сетчатки. Соответственно, они подходят для

лечения и/или профилактики нейроретинальных заболеваний, в частности, первичных нейроретинальных заболеваний, ведущих к потере фоторецепторов или дегенерации фоторецепторного слоя сетчатки.

Соединения и композиции согласно настоящему изобретению подходят для применения при лечении и/или предотвращении заболевания, выбранного из группы, состоящей из наследственных дистрофий сетчатки, в том числе пигментного ретинита (RP), в том числе синдромных и не синдромных форм, X-сцепленных, рецессивных, доминантных и спорадических форм, палочко-конусных дистрофий, синдрома Ашера, болезни Штаргардта, колбочко-палочковых дистрофий, колбочковых дистрофий, ахроматопсии, монохромности синего конуса, синдрома расширенного S-конуса, палочковых дистрофий, хороидеремии, врожденного амавроза Лебера, ювенильного X-сцепленного ретиношизиса, белоточечного глазного дна, точечной белой дегенерации сетчатки, пятнистой сетчатки Кандори, кристаллической дистрофии сетчатки Биетти, окончатой блестящей макулярной дистрофии, приобретенной фовеомакулярной вителиформной дистрофии, болезни Баттена, врожденной стационарной куриной слепоты, семейной экссудативной витреоретинопатии (FEVR), глазного альбинизма, окулокутанного альбинизма, фовеолярной гипоплазии, абеталипопротеинемии, синдрома Стиклера и дистрофии сетчатки (по типу Ботния). Соединение согласно настоящему изобретению наиболее предпочтительно используют при лечении пигментного ретинита (RP), в том числе синдромных и не синдромных форм, X-сцепленных, рецессивных, доминантных и спорадических форм.

Соединения и композиции согласно настоящему изобретению подходят для применения при лечении и/или предотвращении приобретенной дегенерации, выбранной из группы, состоящей из кристаллической макулопатии (лекарственной, гипероксалурии, цистиноза, синдрома Шегрена-Ларссона), западноафриканской кристаллической макулопатии, лучевой ретинопатии, тальковой ретинопатии, диабетической ретинопатии, серповидно-клеточной ретинопатии, макулярной телеангиэктазии, болезни Илза, отслоения сетчатки, диализа сетчатки, периферического ретиношизиса.

Соединения и композиции согласно настоящему изобретению подходят для применения при лечении и/или предотвращении васкулярной дегенерации сетчатки, выбранной из группы, состоящей из окклюзии центральной артерии/ветки артерии сетчатки (CRAO/BRAO), окклюзии центральной вены/ветки вены сетчатки (CRVO/BRVO), геморрагического окклюзионного ретинального васкулита (HORV).

Соединения и композиции согласно настоящему изобретению подходят для

применения при лечении и/или предотвращении макулопатий, вызванных действием лекарственного средства, выбранного из группы, состоящей из хлорохина, гидроксихлорохина, фенотиазина, сульфата хинина, тиоридазина, клофазимина, холопромазина, дефероксамина, производных хлорохина, цисплатина, кармустина, хлофазимина и вигабатрина, а также макулопатий, вызванных действием кристаллов, в том числе вызванных тамоксифеном, тальком, кантаксантином, метоксифлураном, нитрофурантоином, кистозного макулярного отека (СМЕ), в том числе вызванного адреналином, латанопростом и никотиновой кислотой.

Соединения и композиции согласно настоящему изобретению подходят для применения при лечении и/или предотвращении инфекционных и/или воспалительных глазных заболеваний, выбранных из группы, состоящей из прогрессирующего некроза наружных слоев сетчатки (PORN), острого некроза сетчатки (ARN), цитомегаловирусного ретинита, саркоидоза, острого сифилитического заднего плакоидного хориоретинита, туберкулезного хориоретинита, токсоплазматического ретинохориоидита, заднего увеита и ретинального васкулита, интермедиарного увеита, парспланита +/- СМЕ, эндофтальмита (переднего и/или заднего), заднего склерита и маскарадных синдромов.

Соединения и композиции согласно настоящему изобретению подходят для применения при лечении и/или предотвращении синдромов белых точек, выбранных из группы, состоящей из мультифокального хориоидита и панuveита (MCP), точечной внутренней хориоидопатии (PIC), дробьевидной ретинохориоидопатии, острой макулярной нейроретинопатии (AMN) и острой зональной оккультной наружной ретинопатии (AZOOR).

Соединение или композицию согласно настоящему изобретению можно вводить пациенту либо отдельно, либо в комбинации с одним или более дополнительными терапевтическими средствами. В настоящем документе «пациент» включает млекопитающих, таких как люди, приматы, не относящиеся к людям, крысы, мыши, кролики, зайцы, собаки, кошки, лошади, коровы и свиньи, предпочтительно люди.

Фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению может содержать одно или более дополнительных терапевтических средств.

Такая фармацевтическая композиция предпочтительно обеспечивает свойства контролируемого высвобождения. В настоящем документе термин «фармацевтические композиции с контролируемым высвобождением» относится к любой композиции или лекарственной форме, содержащей соединение согласно настоящему изобретению и приготовленной таким образом, чтобы обеспечить более продолжительный

фармакологический ответ после введения указанной лекарственной формы, чем ответ, обычно наблюдаемый после введения соответствующей композиции с немедленным высвобождением, содержащей то же лекарственное средство в том же количестве. Контролируемое высвобождение можно продлить до нескольких месяцев в зависимости от применяемой матрицы. Высвобождение соединения согласно настоящему изобретению предпочтительно происходит в течение периода до 12 месяцев, наиболее предпочтительно в течение периода до 6 месяцев. Такой состав с контролируемым высвобождением обеспечивает повышенный комфорт пациента и значительно снижает затраты.

Матричный материал, применяемый для фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению, может содержать гидрофобные агенты, регулирующие высвобождение. Указанный материал предпочтительно выбирают, помимо прочего, из дисперсии поливинилацетата, этилцеллюлозы, ацетата целлюлозы, пропионата целлюлозы (с низкой, средней или высокой молекулярной массой), ацетат-пропионата целлюлозы, ацетат-бутирата целлюлозы, ацетат-фталата целлюлозы, триацетата целлюлозы, поли(метилметакрилата), поли(этилметакрилата), поли(бутилметакрилата), поли(изобутилметакрилата) и поли(гексилметакрилата), поли(изодецилметакрилата), поли(лаурилметакрилата), поли(фенилметакрилата), поли(метилакрилата) поли(изопропилакрилата), поли(изобутилакрилата), поли(октадецилакрилат), восков, таких как пчелиный воск, карнаубский воск, парафиновый воск, микрокристаллический воск и озокерит; жирных спиртов, таких как цетостеариловый спирт, стеариловый спирт, цетиловый спирт и миристиловый спирт, и сложных эфиров жирных кислот, таких как моностеарат глицерина; моноолеата глицерина, ацелированных моноглицеридов, тристеарина, трипальмитина, воска цетиловых эфиров, глицерил пальмитостеарата, глицерил бегената или гидрогенизированных растительных масел.

Соединение согласно настоящему изобретению можно доставить в глаз различными путями, в том числе, но не ограничиваясь ими, путем местного нанесения на глаз или путем внутриглазной инъекции, например, в стекловидное тело или субретинальное (межфоторецепторное) пространство; местно путем введения или инъекции в ткань, окружающую глаз; системно пероральным путем или посредством подкожной, внутривенной или внутримышечной инъекции; или через катетер или имплантат. Наиболее предпочтительно соединение согласно настоящему изобретению доставляют путем внутриглазной инъекции. Соединение согласно настоящему изобретению можно вводить до начала состояния для предотвращения его возникновения,

например, во время офтальмологической операции, сразу после начала патологического состояния или во время возникновения острого или хронического состояния.

В зависимости от предполагаемого способа введения соединение согласно настоящему изобретению можно включить в любую фармацевтически приемлемую лекарственную форму, такую как, например, жидкости, в том числе растворы, суспензии и эмульсии, таблетки, суппозитории, пилюли, капсулы, порошки или т.п., предпочтительно в лекарственные формы, подходящие для однократного введения точных доз, или лекарственные формы с замедленным высвобождением для непрерывного контролируемого введения. Наиболее предпочтительными являются жидкости.

Жидкие фармацевтически вводимые лекарственные формы могут представлять собой, например, раствор, суспензию или эмульсию, предпочтительно раствор, содержащий соединение согласно настоящему изобретению и необязательные фармацевтические адъюванты в носителе, таком как, например, вода, солевой раствор, водная декстроза, глицерин, этанол, ДМСО и т.п., для получения, тем самым, раствора или суспензии. При необходимости предназначенная для введения фармацевтическая композиция может также содержать небольшие количества нетоксичных вспомогательных веществ, таких как смачивающие или эмульгирующие средства, рН-буферные средства и т.п. Типичными примерами таких вспомогательных средств являются ацетат натрия, монолаурат сорбитана, триэтаноламин, ацетат натрия и олеат триэтаноламина.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения нейроретинального заболевания, приводящего к потере фоторецепторов или дегенерации наружных слоев сетчатки, включающему введение пациенту с заболеванием сетчатки соединения формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли для его доставки в глаз такого пациента в количестве, эффективном для лечения заболевания сетчатки. Соединение формулы (Ia) подробно определено выше.

Получение соединений согласно настоящему изобретению

Соединения формулы (I) можно получить с помощью способов, описанных ниже, в сочетании со способами синтеза, известными в области органической химии, или модификациями, известными специалистам в данной области техники. В настоящем документе исходные материалы являются коммерчески доступными или могут быть получены посредством обычных способов, известных в данной области техники, таких

как способы, описанные в стандартных справочниках, таких как «Compendium of Organic Synthetic Methods, Vol. I-XIN» (опубликован Wiley-Interscience, ISSN: 1934-4783). Предпочтительные способы включают, помимо прочего, способы, описанные ниже.

На схемах представлены способы, применяемые при синтезе соединений согласно настоящему изобретению, и вспомогательные примеры. Они никоим образом не должны ограничивать объем изобретения.

Препаративная ВЭЖХ

Исследование методом препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (ВЭЖХ), применяемой для очистки реакционной массы в следующих примерах и способах получения, было проведено согласно приведенному ниже способу, если только он не был модифицирован в конкретных примерах. Прибор для автоматической очистки Waters с колонкой YMC Triart C18 (250 × 21,2 мм, 5 мкм) работал при комнатной температуре при скорости потока 16 мл/мин. Образцы элюировали с применением 20 мМ бикарбоната аммония в воде (подвижная фаза А) и ацетонитриле (подвижная фаза В), при этом профиль градиента вначале составлял 70% А и 30% В, затем через 3 минуты 45% А и 55% В, через 20 минут был доведен до 20% А и 80% В, затем через 21 минуту до 5% А и 95% В, каковой и поддерживали постоянным в течение 2 минут. Чистые фракции концентрировали с получением конечного продукта.

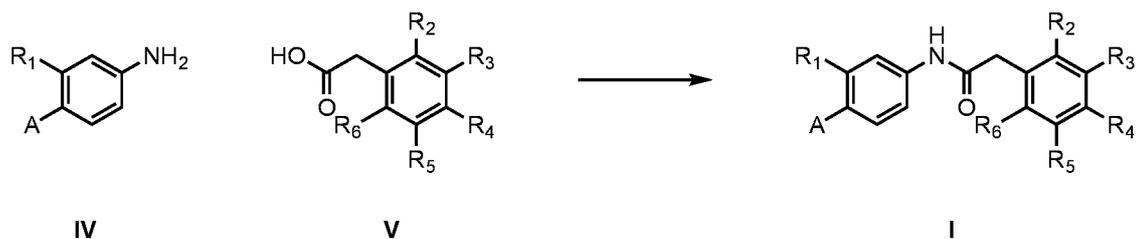
Аналитическая ВЭЖХ

Исследование методом аналитической сверхэффективной жидкостной хроматографии (СВЭЖХ), применяемой в приведенных ниже примерах и способах получения, было проведено согласно приведенному ниже способу, если только он не был модифицирован в конкретных примерах. Колонка Chromegabond WR C18 (3 см × 3,2 мм, 3 мкм) работала при скорости потока 1,5 мл/мин. В качестве подвижных фаз использовали 0,02% ТФУ (трифторуксусную кислоту) в воде (подвижная фаза С) и 0,02% ТФУ в CH₃CN (подвижная фаза D) при градиенте, вначале составляющем 90% С и 10% D, который через 3,0 минуты изменяли до 10% С и 90% D, затем через 4,0 минуты до 90% С и 10% D, каковой и поддерживали постоянным до 5,1 минут.

Общие способы – Синтез

Способ 1:

Схема 1:

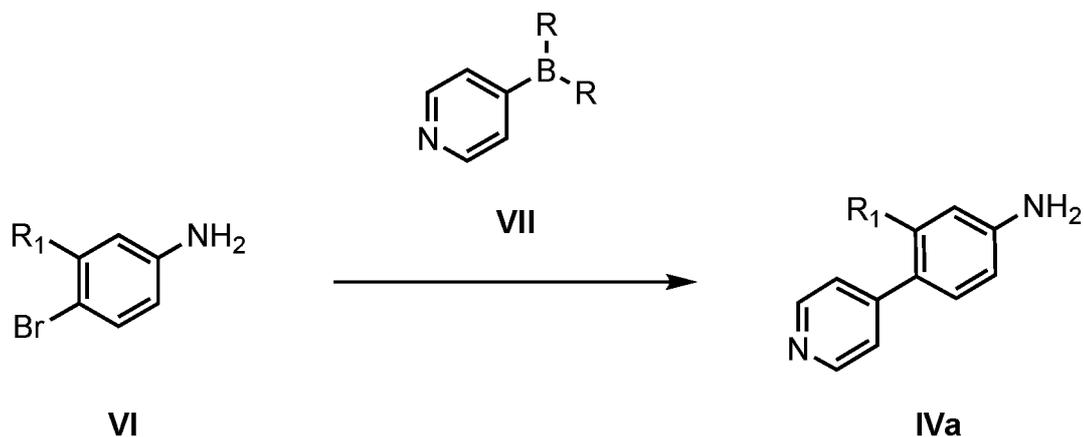


где $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6$ имеют те же значения, что и в формуле I.

Соединения общей формулы I (схема 1) можно получить путем взаимодействия соединений общей формулы IV с карбоновой кислотой общей формулы V с применением процедур, известных химикам, опытным в данной области техники.

Способ 2:

Схема 2:

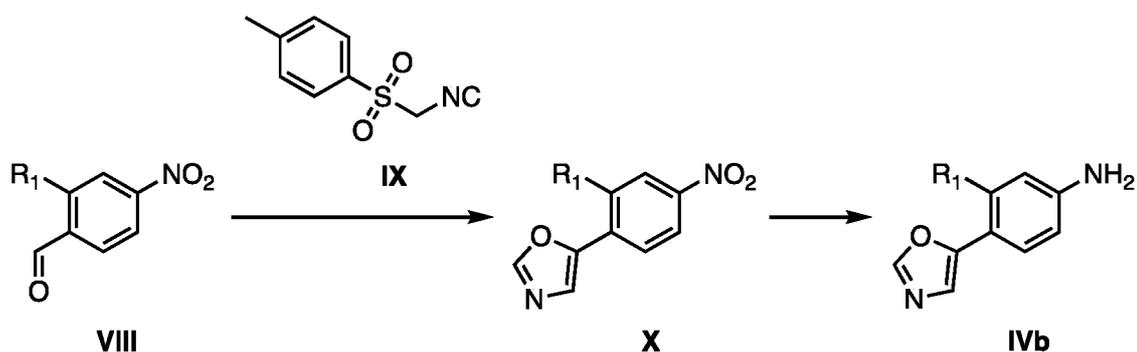


где R_1 имеет то же значение, что и в формуле I, R представляют собой гидроксигруппы или R вместе с атомом бора образуют 4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолановую группу.

Соединения общей формулы IVa (схема 2) можно получить из соединений общих формул VI и VII в присутствии палладиевого катализатора, такого как тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0), и основания, такого как карбонат калия, или с применением других условий реакции сочетания Сузуки-Мияура, известных химикам, опытным в области органического синтеза.

Способ 3:

Схема 3:

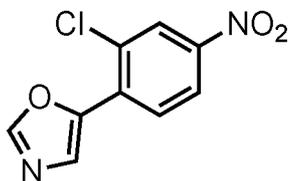


где R₁ имеет то же значение, что и в формуле I.

Соединения общей формулы IVb (схема 3) можно получить путем восстановления нитрогруппы в соединениях общей формулы X с применением процедур, известных химикам, опытным в данной области техники. Соединения общей формулы X можно получить из альдегидов общей формулы VIII посредством реакции в присутствии реагента, такого как (изоцианометан)сульфонил-4-метилбензол (IX), в присутствии основания, такого как карбонат калия.

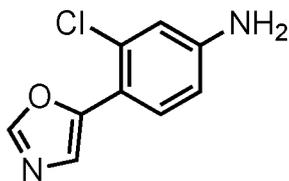
Синтез соединений, содержащих 5-оксазолильный остаток

Промежуточное соединение 1:



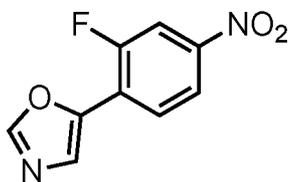
5-(2-хлор-4-нитрофенил)оксазол

К раствору 2-хлор-4-нитробензальдегида (3,00 г, 16,2 ммоль) в метаноле (20 мл) добавляли при перемешивании 1-(изоцианометан)сульфонил-4-метилбензол (3,80 г, 19,5 ммоль), а затем K₂CO₃ (8,00 г 58,0 ммоль), нагревали полученную реакционную смесь до 80 °С и оставляли охлаждаться до комнатной температуры в течение 2 часов. После завершения реакции реакционную массу выливали в насыщенный раствор NaHCO₃ (20 мл) и экстрагировали в этилацетат (3 × 200 мл). Органическую фазу промывали водой, соевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного продукта, который очищали посредством колоночной хроматографии с применением диоксида кремния (100-200) (элюировали 30% этилацетатом в гексане) с получением 5-(2-хлор-4-нитрофенил)-1,3-оксазола (**промежуточное соединение 1**) (2,9 г, 80%) в виде твердого желтого вещества. ЖХМС: 225,2 (M+H).

Промежуточное соединение 2:

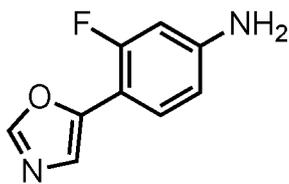
3-хлор-4-(1,3-оксазол-5-ил)анилин

К раствору 5-(2-хлор-4-нитрофенил)-1,3-оксазола (**промежуточное соединение 1**) (3 г, 13,39 ммоль) в EtOH (40 мл) добавляли при перемешивании дигидрат SnCl_2 (12,08 г, 53,57 ммоль) и по каплям концентрированную HCl (5 мл) при 0 °С и перемешивали полученную реакционную смесь в течение 30 минут при 80 °С. После завершения реакции реакционную массу нейтрализовали с помощью раствора 2N NaOH и экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Органическую фазу тщательно промывали водой, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом с получением 3-хлор-4-(1,3-оксазол-5-ил)анилина (**промежуточное соединение 2**) (1,5 г, 57%) в виде твердого желтого вещества. ЖХМС: 195 (M+H).

Промежуточное соединение 3:

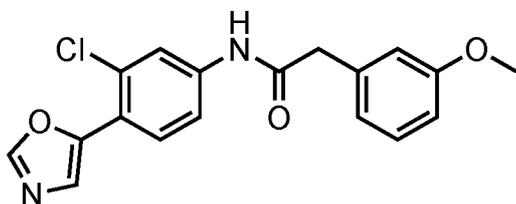
5-(2-фтор-4-нитрофенил)оксазол

К раствору 2-фтор-4-нитробензальдегида (5 г, 29,56 ммоль) и 1-(изоцианометан)сульфонил-4-метилбензола (7,5 г, 38,43 ммоль) в MeOH (35 мл) добавляли при перемешивании K_2CO_3 (16,3 г, 118,27 ммоль) и нагревали реакционную смесь до 80 °С в течение 2 часов. После завершения реакции реакционную массу выливали в насыщенный раствор NaHCO_3 (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Органическую фазу промывали водой, соевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного продукта, который очищали посредством колоночной хроматографии с применением диоксида кремния (100-200) (элюировали 30% этилацетатом в гексане) с получением 5-(2-фтор-4-нитрофенил)-1,3-оксазола (**промежуточное соединение 3**) (2,5 г, 40%) в виде твердого желтого вещества. ЖХМС: 209,2 (M+H).

Промежуточное соединение 4:

3-фтор-4-(оксазол-5-ил)анилин

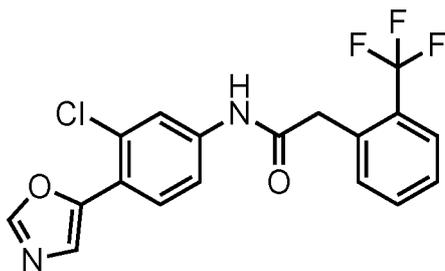
К раствору 5-(2-фтор-4-нитрофенил)-1,3-оксазола (**промежуточное соединение 3**) (700 мг, 3,36 ммоль) в EtOH (35 мл) добавляли при перемешивании дигидрат хлорида олова (II) SnCl₂ (3,03 г, 13,46 ммоль) и по каплям концентрированную HCl (2 мл) при 0 °С и перемешивали полученную реакционную смесь в течение 30 минут при 80 °С. После завершения реакции реакционную массу нейтрализовали с помощью раствора 2N NaOH и экстрагировали этилацетатом (2 × 50 мл). Органическую фазу тщательно промывали водой, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом с получением 3-фтор-4-(1,3-оксазол-5-ил)анилина (**промежуточное соединение 4**) (350 мг, 53%) в виде твердого желтого вещества. ЖХМС: 179 (M+H).

Синтез соединения (1):

N-(3-хлор-4-(оксазол-5-ил)фенил)-2-(3-метоксифенил)ацетамид

К раствору 3-хлор-4-(оксазол-5-ил)анилина (**промежуточное соединение 2**) (100 мг, 0,51 ммоль) и 2-(3-метоксифенил)уксусной кислоты (111 мг, 0,67 ммоль) в ДМФА (1 мл) добавляли при перемешивании DIPEA (диизопропилэтиламин) (0,26 мл) и HATU (1-бис(диметиламино)метиле́н-1Н-1,2,3-триазоло 4,5-в пиридиний-3-оксид-гексафторфосфат) (391,9 мг, 1,03 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали реакцию в течение 16 часов при комнатной температуре. После завершения реакции реакционную массу очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением N-(3-хлор-4-(оксазол-5-ил)фенил)-2-(3-метоксифенил)ацетамида (**соединение (1)**) (46 мг, 26%). Время удерживания СВЭЖХ: 1,50 мин; МС: 343,1 (M+H).

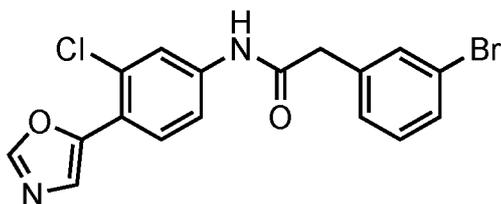
Синтез соединения (2):



N-(3-хлор-4-(оксазол-5-ил)фенил)-2-(2-(трифторметил)фенил)ацетамид

К раствору 3-хлор-4-(оксазол-5-ил)анилина (**промежуточное соединение 2**) (100 мг, 0,51 ммоль) и 2-(2-(трифторметил)фенил)уксусной кислоты (137 мг, 0,67 ммоль) в ДМФА (1 мл) добавляли при перемешивании DIPEA (0,26 мл) и NATU (391,9 мг, 1,03 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали реакцию в течение 16 часов при комнатной температуре. После завершения реакции реакцию массу очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением N-(3-хлор-4-(оксазол-5-ил)фенил)-2-(2-(трифторметил)фенил)ацетамида (**соединение 2**) (68 мг, 35%). Время удерживания СВЭЖХ: 1,74 мин; МС: 381,1 (М+Н).

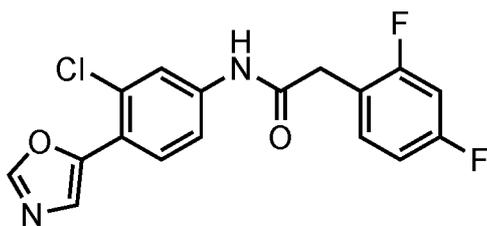
Синтез соединения (3):



2-(3-бромфенил)-N-(3-хлор-4-(оксазол-5-ил)фенил)ацетамид

К раствору 3-хлор-4-(оксазол-5-ил)анилина (**промежуточное соединение 2**) (100 мг, 0,51 ммоль) и (2-хлор-5-фторфенил)уксусной кислоты (144 мг, 0,67 ммоль) в ДМФА (1 мл) добавляли при перемешивании DIPEA (0,26 мл) и NATU (391,9 мг, 1,03 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали реакцию в течение 16 часов при комнатной температуре. После завершения реакции реакцию массу очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением 2-(3-бромфенил)-N-(3-хлор-4-(оксазол-5-ил)фенил)ацетамида (**соединение 3**) (62 мг, 31%). Время удерживания СВЭЖХ: 1,77 мин; МС: 393,1 (М+Н).

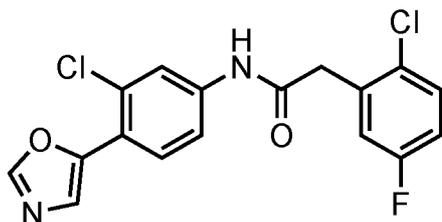
Синтез соединения (4):



N-(3-хлор-4-(оксазол-5-ил)фенил)-2-(2,4-дифторфенил)ацетамид

К раствору 3-хлор-4-(оксазол-5-ил)анилина (**промежуточное соединение 2**) (100 мг, 0,51 ммоль) и (2-хлор-5-фторфенил)уксусной кислоты (115 мг, 0,67 ммоль) в ДМФА (1 мл) добавляли при перемешивании DIPEA (0,26 мл) и NATU (391,9 мг, 1,03 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали реакцию в течение 16 часов при комнатной температуре. После завершения реакции реакционную массу очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением N-(3-хлор-4-(оксазол-5-ил)фенил)-2-(2,4-дифторфенил)ацетамида (**соединение (4)**). (57 мг, 32%). Время удерживания СВЭЖХ: 1,59 мин; МС: 349,1 (M+H).

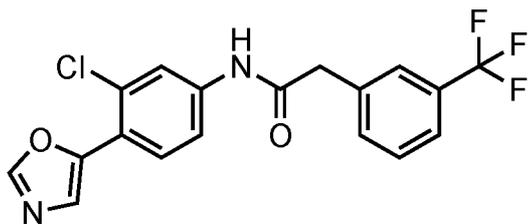
Синтез соединения (5):



N-(3-хлор-4-(оксазол-5-ил)фенил)-2-(2-хлор-5-фторфенил)ацетамид

К раствору 3-хлор-4-(оксазол-5-ил)анилина (**промежуточное соединение 2**) (100 мг, 0,51 ммоль) и (2-хлор-5-фторфенил)уксусной кислоты (126 мг, 0,67 ммоль) в ДМФА (1 мл) добавляли при перемешивании DIPEA (0,26 мл) и NATU (391,9 мг, 1,03 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали реакцию в течение 16 часов при комнатной температуре. После завершения реакции реакционную массу очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением N-(3-хлор-4-(оксазол-5-ил)фенил)-2-(2-хлор-5-фторфенил)ацетамида (**соединение (5)**) (34 мг, 18%). Время удерживания СВЭЖХ: 1,64 мин; МС: 365 (M+H).

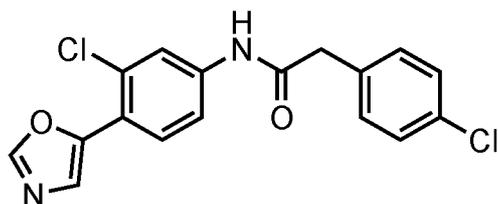
Синтез соединения (6):



N-(3-хлор-4-(оксазол-5-ил)фенил)-2-(3-(трифторметил)фенил)ацетамид

К раствору 3-хлор-4-(оксазол-5-ил)анилина (**промежуточное соединение 2**) (100 мг, 0,51 ммоль) и (3-трифторметилфенил)уксусной кислоты (136 мг, 0,67 ммоль) в ДМФА (1 мл) добавляли при перемешивании DIPEA (0,26 мл) и NATU (392 мг, 1,03 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали реакцию в течение 16 часов при комнатной температуре. После завершения реакции реакционную массу очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением N-(3-хлор-4-(оксазол-5-ил)фенил)-2-(3-(трифторметил)фенил)ацетамида (**соединение (6)**) (26 мг, 13%). Время удерживания СВЭЖХ: 1,76 мин; МС: 381 (М+Н).

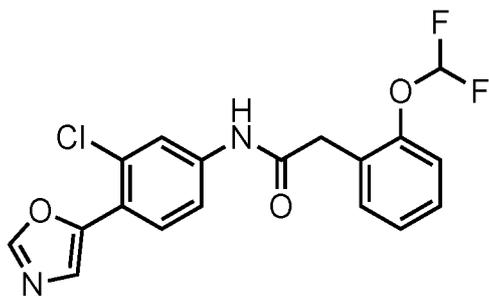
Синтез соединения (7):



N-(3-хлор-4-(оксазол-5-ил)фенил)-2-(4-хлорфенил)ацетамид

К раствору 3-хлор-4-(оксазол-5-ил)анилина (**промежуточное соединение 2**) (100 мг, 0,51 ммоль) и (4-хлорфенил)уксусной кислоты (114 мг, 0,67 ммоль) в ДМФА (1 мл) добавляли при перемешивании DIPEA (0,26 мл) и NATU (391,9 мг, 1,03 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали реакцию в течение 16 часов при комнатной температуре. После завершения реакции реакционную массу очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением N-(3-хлор-4-(оксазол-5-ил)фенил)-2-(4-хлорфенил)ацетамида (**соединение (7)**) (21 мг, 11%). Время удерживания СВЭЖХ: 1,68 мин; МС: 347,2 (М+Н).

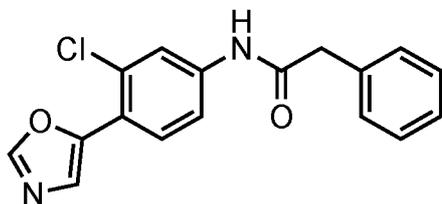
Синтез соединения (8):



N-(3-хлор-4-(оксазол-5-ил)фенил)-2-(2-(дифторметокси)фенил)ацетамид

К раствору 3-хлор-4-(оксазол-5-ил)анилина (**промежуточное соединение 2**) (150 мг, 0,77 ммоль) и 2-(дифторметокси)фенилуксусной кислоты (203 мг, 1 ммоль) в ДМФА (1,5 мл) добавляли при перемешивании DIPEA (0,39 мл) и НАТУ (588 мг, 1,55 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали реакцию в течение 16 часов при комнатной температуре. После завершения реакции реакцию массу очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением N-(3-хлор-4-(оксазол-5-ил)фенил)-2-(2-(дифторметокси)фенил)ацетамида (**соединение 8**) (56 мг, 19%). Время удерживания СВЭЖХ: 1,59 мин; МС: 379,2 (М+Н).

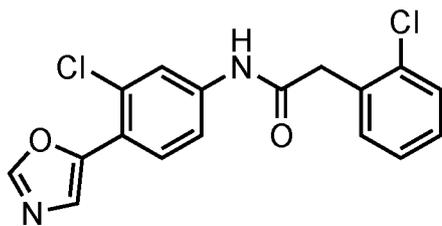
Синтез соединения (9):



N-(3-хлор-4-(оксазол-5-ил)фенил)-2-фенилацетамид

К раствору 3-хлор-4-(оксазол-5-ил)анилина (**промежуточное соединение 2**) (150 мг, 0,77 ммоль) и фенилуксусной кислоты (136,85 мг, 1,00 ммоль) в ДМФА (1,5 мл) добавляли при перемешивании DIPEA (0,39 мл) и НАТУ (588 мг, 1,55 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали реакцию в течение 16 часов при комнатной температуре. После завершения реакции реакцию массу очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением N-(3-хлор-4-(оксазол-5-ил)фенил)-2-фенилацетамида (**соединение 9**) (69 мг, 28%). Время удерживания СВЭЖХ: 1,46 мин; МС: 313,2 (М+Н).

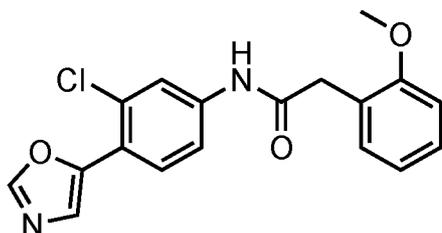
Синтез соединения (10):



N-(3-хлор-4-(оксазол-5-ил)фенил)-2-(2-хлорфенил)ацетамид

К раствору 3-хлор-4-(оксазол-5-ил)анилина (**промежуточное соединение 2**) (150 мг, 0,77 ммоль) и 2-хлорфенилуксусной кислоты (171 мг, 1,00 ммоль) в ДМФА (1,5 мл) добавляли при перемешивании DIPEA (0,39 мл) и NUTU (588 мг, 1,55 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали реакцию в течение 16 часов при комнатной температуре. После завершения реакции реакционную массу очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением N-(3-хлор-4-(оксазол-5-ил)фенил)-2-(2-хлорфенил)ацетамида (**соединение (10)**) (73 мг, 27%). Время удерживания СВЭЖХ: 1,59 мин; МС: 347,1 (М+Н).

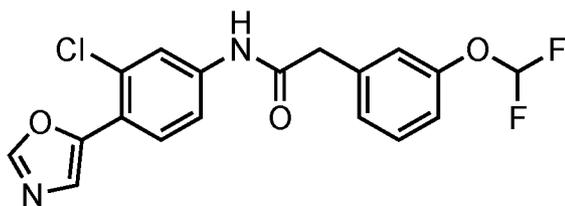
Синтез соединения (11):



N-(3-хлор-4-(оксазол-5-ил)фенил)-2-(2-метоксифенил)ацетамид

К раствору 3-хлор-4-(оксазол-5-ил)анилина (**промежуточное соединение 2**) (150 мг, 0,77 ммоль) и 2-метоксифенилуксусной кислоты (167 мг, 1,00 ммоль) в ДМФА (1,5 мл) добавляли при перемешивании DIPEA (0,39 мл) и NUTU (588 мг, 1,55 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали реакцию в течение 16 часов при комнатной температуре. После завершения реакции реакционную массу очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением N-(3-хлор-4-(оксазол-5-ил)фенил)-2-(2-метоксифенил)ацетамида (**соединение (11)**) (84 мг, 30%). Время удерживания СВЭЖХ: 1,48 мин; МС: 343,2 (М+Н).

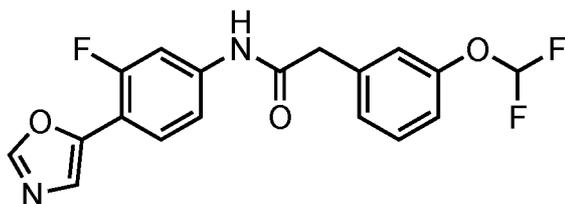
Синтез соединения (12):



N-(3-хлор-4-(оксазол-5-ил)фенил)-2-(3-(дифторметокси)фенил)ацетамид

К раствору 3-хлор-4-(оксазол-5-ил)анилина (**промежуточное соединение 2**) (200 мг, 1,03 ммоль) и 3-(дифторметокси)фенилуксусной кислоты (270,93 мг, 1,34 ммоль) в ДМФА (2 мл) добавляли при перемешивании DIPEA (0,52 мл) и NATU (784 мг, 2,06 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали реакцию в течение 16 часов при комнатной температуре. После завершения реакции реакцию массу очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением N-(3-хлор-4-(оксазол-5-ил)фенил)-2-(3-(дифторметокси)фенил)ацетамида (**соединение (12)**) (34 мг, 18%). Время удерживания СВЭЖХ: 1,66 мин; МС: 379,2 (М+Н).

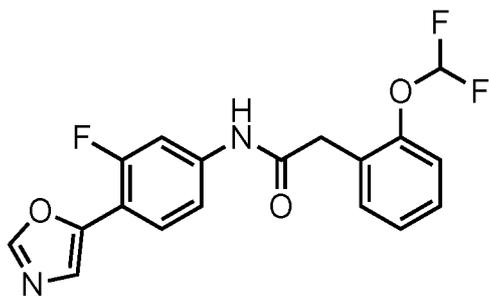
Синтез соединения (13):



2-(3-(дифторметокси)фенил)-N-(3-фтор-4-(оксазол-5-ил)фенил)ацетамид

К раствору 3-фтор-4-(оксазол-5-ил)анилина (**промежуточное соединение 4**) (200 мг, 1,12 ммоль) и 2-(3-(дифторметокси)фенил)уксусной кислоты (295,3 мг, 1,46 ммоль) в ДМФА (2 мл) добавляли при перемешивании DIPEA (0,58 мл) и NATU (854,4 мг, 2,24 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали реакцию в течение 16 часов при комнатной температуре. После завершения реакции реакцию массу очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением 2-(3-(дифторметокси)фенил)-N-(3-фтор-4-(оксазол-5-ил)фенил)ацетамида (**соединение (13)**) (104 мг, 25%). Время удерживания СВЭЖХ: 1,55 мин; МС: 363,2 (М+Н).

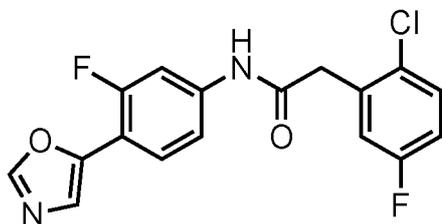
Синтез соединения (14):



2-(2-(дифторметокси)фенил)-N-(3-фтор-4-(оксазол-5-ил)фенил)ацетамид

К раствору 3-фтор-4-(оксазол-5-ил)анилина (**промежуточное соединение 4**) (200 мг, 1,12 ммоль) и 2-(дифторметокси)фенилуксусной кислоты (295,3 мг, 1,46 ммоль) в ДМФА (2 мл) добавляли при перемешивании DIPEA (0,58 мл) и NATU (854,4 мг, 2,24 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали реакцию в течение 16 часов при комнатной температуре. После завершения реакции реакционную массу очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением 2-(2-(дифторметокси)фенил)-N-(3-фтор-4-(оксазол-5-ил)фенил)ацетамида (**соединение (14)**) (147 мг, 36%). Время удерживания СВЭЖХ: 1,50 мин; МС: 363,2 (M+H).

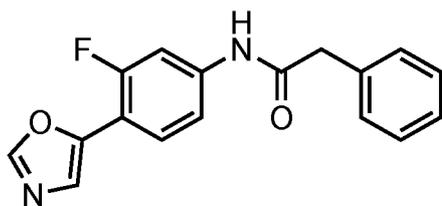
Синтез соединения (15):



2-(2-хлор-5-фторфенил)-N-(3-фтор-4-(оксазол-5-ил)фенил)ацетамид

К раствору 3-фтор-4-(оксазол-5-ил)анилина (**промежуточное соединение 4**) (200 мг, 1,12 ммоль) и (2-хлор-5-фторфенил)уксусной кислоты (275,5 мг, 1,46 ммоль) в ДМФА (2 мл) добавляли при перемешивании DIPEA (0,58 мл) и NATU (854,4 мг, 2,24 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали реакцию в течение 16 часов при комнатной температуре. После завершения реакции реакционную массу очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением 2-(2-хлор-5-фторфенил)-N-(3-фтор-4-(оксазол-5-ил)фенил)ацетамида (**соединение (15)**) (137 мг, 34%). Время удерживания СВЭЖХ: 1,57 мин; МС: 349,2 (M+H).

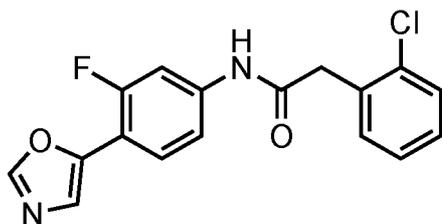
Синтез соединения (16):



N-(3-фтор-4-(оксазол-5-ил)фенил)-2-фенилацетамид

К раствору 3-фтор-4-(оксазол-5-ил)анилина (**промежуточное соединение 4**) (100 мг, 0,56 ммоль) и 2-фенилуксусной кислоты (99,4 мг, 0,73 ммоль) в ДМФА (1 мл) добавляли при перемешивании DIPEA (0,29 мл) и HATU (427 мг, 1,12 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали реакцию в течение 16 часов при комнатной температуре. После завершения реакции реакцию массу очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением N-(3-фтор-4-(оксазол-5-ил)фенил)-2-фенилацетамида (**соединение (16)**) (43 мг, 25%). Время удерживания СВЭЖХ: 1,36 мин; МС: 297,2 (M+H).

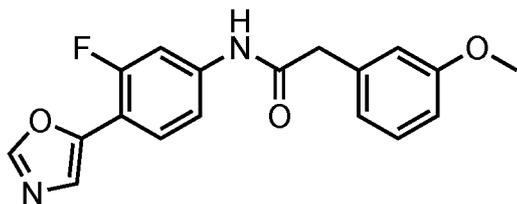
Синтез соединения (17):



2-(2-хлорфенил)-N-(3-фтор-4-(оксазол-5-ил)фенил)ацетамид

К раствору 3-фтор-4-(оксазол-5-ил)анилина (**промежуточное соединение 4**) (150 мг, 0,84 ммоль) и 2-(2-хлорфенил)уксусной кислоты (186,9 мг, 1,09 ммоль) в ДМФА (1,5 мл) добавляли при перемешивании DIPEA (0,44 мл) и HATU (641 мг, 1,68 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали реакцию в течение 16 часов при комнатной температуре. После завершения реакции реакцию массу очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением 2-(2-хлорфенил)-N-(3-фтор-4-(оксазол-5-ил)фенил)ацетамида (**соединение (17)**) (123 мг, 44%). Время удерживания СВЭЖХ: 1,50 мин; МС: 331,2 (M+H).

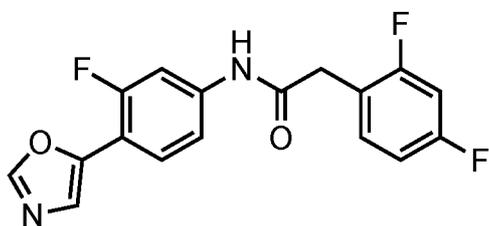
Синтез соединения (18):



N-(3-фтор-4-(оксазол-5-ил)фенил)-2-(3-метоксифенил)ацетамид

К раствору 3-фтор-4-(оксазол-5-ил)анилина (**промежуточное соединение 4**) (150 мг, 0,84 ммоль) и 3-метоксифенилуксусной кислоты (182,1 мг, 1,09 ммоль) в ДМФА (1,5 мл) добавляли при перемешивании DIPEA (0,44 мл) и HATU (641 мг, 1,68 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали реакцию в течение 16 часов при комнатной температуре. После завершения реакции реакцию массу очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением N-(3-фтор-4-(оксазол-5-ил)фенил)-2-(3-метоксифенил)ацетамида (**соединение (18)**) (87 мг, 31%). Время удерживания СВЭЖХ: 1,37 мин; МС: 327,2 (М+Н).

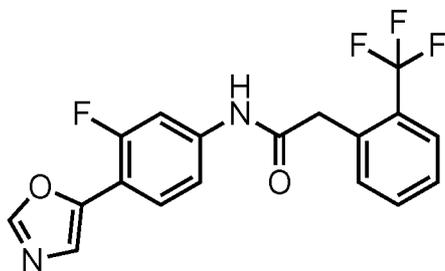
Синтез соединения (19):



2-(2,4-дифторфенил)-N-(3-фтор-4-(оксазол-5-ил)фенил)ацетамид

К раствору 3-фтор-4-(оксазол-5-ил)анилина (**промежуточное соединение 4**) (150 мг, 0,84 ммоль) и 2,4-дифторфенилуксусной кислоты (188,56 мг, 1,09 ммоль) в ДМФА (1,5 мл) добавляли при перемешивании DIPEA (0,44 мл) и HATU (641 мг, 1,68 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали реакцию в течение 16 часов при комнатной температуре. После завершения реакции реакцию массу очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением 2-(2,4-дифторфенил)-N-(3-фтор-4-(оксазол-5-ил)фенил)ацетамида (**соединение (19)**) (125 мг, 44%). Время удерживания СВЭЖХ: 1,52 мин; МС: 333,2 (М+Н).

Синтез соединения (20):



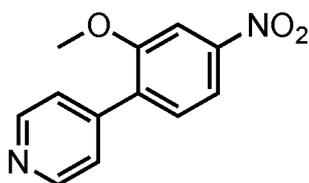
N-(3-фтор-4-(оксазол-5-ил)фенил)-2-(2-(трифторметил)фенил)ацетамид

К раствору 3-фтор-4-(оксазол-5-ил)анилина (**промежуточное соединение 4**) (150 мг, 0,84 ммоль) и 2-(трифторметил)фенилуксусной кислоты (223,6 мг, 1,09 ммоль) в ДМФА (1,5 мл) добавляли при перемешивании DIPEA (0,44 мл) и HATU (641 мг, 1,68

ммоль) при комнатной температуре и перемешивали реакцию в течение 16 часов при комнатной температуре. После завершения реакции реакцию массу очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением N-(3-фтор-4-(оксазол-5-ил)фенил)-2-(2-(трифторметил)фенил)ацетамида (**соединение (20)**) (125 мг, 40%). Время удерживания СВЭЖХ: 1,69 мин; МС: 365 (М+Н).

Синтез соединений, содержащих пиридин-4-ильный остаток

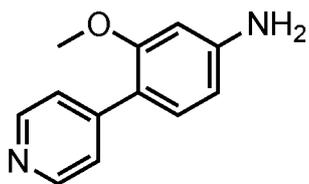
Промежуточное соединение 5:



4-(2-метокси-4-нитрофенил)пиридин

К раствору 1-бром-2-метокси-4-нитробензола (5 г, 21,55 ммоль) в 1,4-диоксане (50 мл) и воде (10 мл) добавляли при перемешивании (пиридин-4-ил)бороновую кислоту (3,97 г 32,32 ммоль) и K_2CO_3 (8,92 г, 64,65 ммоль). После дегазирования азотом в течение 10 минут добавляли $Pd(Ph_3P)_4$ (0,498 г, 0,431 ммоль), снова дегазировали колбу азотом и затем оставляли реакцию смесь перемешиваться при температуре от 85 до 90 °С в течение 12 часов. После завершения реакции реакцию смесь разбавляли этилацетатом (100 мл), а затем этилацетатную фазу последовательно промывали водой (2 × 50 мл) и соевым раствором (2 × 50 мл). Органическую фазу высушивали применением Na_2SO_4 и концентрировали досуха, при этом неочищенную массу очищали посредством колоночной флэш-хроматографии, элюировали 15% этилацетатом-гексаном с получением 4-(2-метокси-4-нитрофенил)пиридина (**промежуточное соединение 5**) (2,5 г, 50,4%) в виде твердого белого вещества. ЖХМС: 230 (М+Н).

Промежуточное соединение 6:

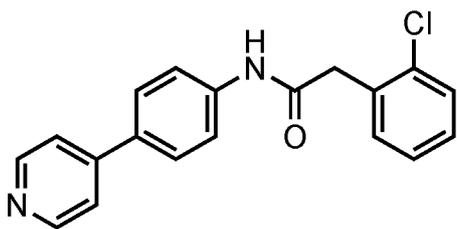


3-метокси-4-(пиридин-4-ил)анилин

Колбу, содержащую 4-(2-метокси-4-нитрофенил)пиридин (**промежуточное соединение 5**) (2,5 г, 10,8 ммоль), промывали с применением N_2 и добавляли 10% Pd/C

(2,3 г, 21,7 ммоль). К полученной смеси добавляли этилацетат (50 мл), подачу N₂ заменяли на H₂ и перемешивали черную суспензию в атмосфере H₂ в течение 5 часов, после чего реакция была завершена. Суспензию фильтровали через целит, промывали этилацетатом и концентрировали под вакуумом с получением 3-метокси-4-(пиридин-4-ил)анилина (**промежуточное соединение 6**) (1,42 г, 65,2%) в виде твердого желтого вещества. ЖХМС: 200 (M+H).

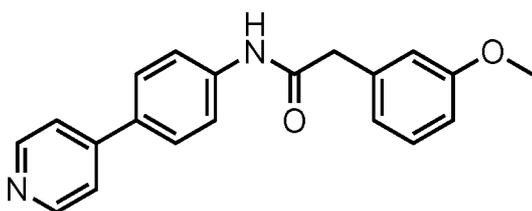
Синтез соединения (21):



2-(2-хлорфенил)-N-(4-(пиридин-4-ил)фенил)ацетамид

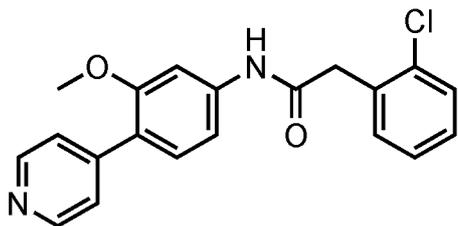
К раствору 4-(пиридин-4-ил)анилина (75 мг, 0,441 ммоль) и 2-(2-хлорфенил)уксусной кислоты (112,5 мг, 0,66 ммоль) в ДМФА (3 мл) добавляли при перемешивании DIPEA (0,169 мл) и HATU (252,7 мг, 0,66 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали реакцию в течение 12 часов при комнатной температуре. После завершения реакции реакционную смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением 2-(2-хлорфенил)-N-(4-(пиридин-4-ил)фенил)ацетамида (**соединение (21)**) (51,3 мг, 36%). %. Время удерживания СВЭЖХ: 0,92 мин; МС: 323,2 (M+H).

Синтез соединения (22):

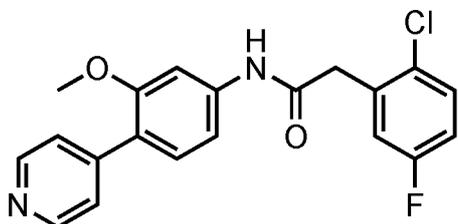


2-(3-метоксифенил)-N-(4-(пиридин-4-ил)фенил)ацетамид

К раствору 4-(пиридин-4-ил)анилина (75 мг, 0,441 ммоль) и 2-(3-метоксифенил)уксусной кислоты (110 мг, 0,66 ммоль) в ДМФА (3 мл) добавляли при перемешивании DIPEA (0,169 мл) и HATU (252,7 мг, 0,66 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали реакцию в течение 12 часов при комнатной температуре. После завершения реакции реакционную смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением 2-(3-метоксифенил)-N-(4-(пиридин-4-ил)фенил)ацетамида (**соединение (22)**) (56 мг, 40%). %. Время удерживания СВЭЖХ: 0,86 мин; МС: 319,2 (M+H).

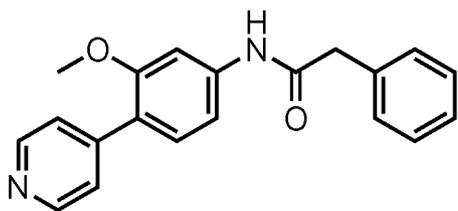
Синтез соединения (23):**2-(2-хлорфенил)-N-(3-метокси-4-(пиридин-4-ил)фенил)ацетамид**

К раствору 3-метокси-4-(пиридин-4-ил)анилина (**промежуточное соединение 6**) (75 мг, 0,375 ммоль) и 2-(2-хлорфенил)уксусной кислоты (96 мг, 0,563 ммоль) в ДМФА (2 мл) добавляли при перемешивании DIPEA (0,144 мл) и HATU (214,8 мг, 0,563 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали реакцию в течение 12 часов при комнатной температуре. После завершения реакции реакционную смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением 2-(2-хлорфенил)-N-(3-метокси-4-(пиридин-4-ил)фенил)ацетамида (**соединение (23)**) (20 мг, 15%). Время удерживания СВЭЖХ: 0,96 мин; МС: 353,25 (M+H).

Синтез соединения (24):**2-(2-хлор-5-фторфенил)-N-(3-метокси-4-(пиридин-4-ил)фенил)ацетамид**

К раствору 3-метокси-4-(пиридин-4-ил)анилина (**промежуточное соединение 6**) (75 мг, 0,375 ммоль) и 2-(2-хлор-5-фторфенил)уксусной кислоты (105,7 мг, 0,563 ммоль) в ДМФА (2 мл) добавляли при перемешивании DIPEA (0,144 мл) и HATU (214,8 мг, 0,563 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали реакцию в течение 12 часов при комнатной температуре. После завершения реакции реакционную смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением 2-(2-хлор-5-фторфенил)-N-(3-метокси-4-(пиридин-4-ил)фенил)ацетамида (**соединение (24)**) (69 мг, 50%). Время удерживания СВЭЖХ: 1,05 мин; МС: 371,2 (M+H).

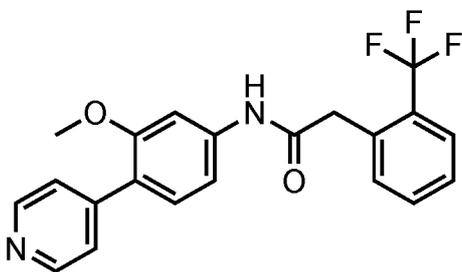
Синтез соединения (25):



N-(3-метокси-4-(пиридин-4-ил)фенил)-2-фенилацетамид

К раствору 3-метокси-4-(пиридин-4-ил)анилина (**промежуточное соединение 6**) (75 мг, 0,375 ммоль) и 2-фенилуксусной кислоты (73,1 мг, 0,563 ммоль) в ДМФА (2 мл) добавляли при перемешивании DIPEA (0,144 мл) и NATU (214,8 мг, 0,563 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали реакцию в течение 12 часов при комнатной температуре. После завершения реакции реакционную смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением N-(3-метокси-4-(пиридин-4-ил)фенил)-2-фенилацетамида (**соединение (25)**) (46 мг, 39%). Время удерживания СВЭЖХ: 0,88 мин; МС: 319,2 (M+H).

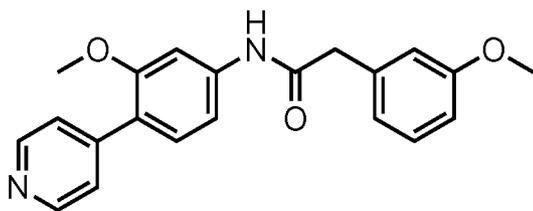
Синтез соединения (26):



N-(3-метокси-4-(пиридин-4-ил)фенил)-2-(2-(трифторметил)фенил)ацетамид

К раствору 3-метокси-4-(пиридин-4-ил)анилина (**промежуточное соединение 6**) (75 мг, 0,375 ммоль) и 2-(2-(трифторметил)фенил)уксусной кислоты (114,9 мг, 0,563 ммоль) в ДМФА (2 мл) добавляли при перемешивании DIPEA (0,144 мл) и NATU (214,8 мг, 0,563 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали реакцию в течение 12 часов при комнатной температуре. После завершения реакции реакционную смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением N-(3-метокси-4-(пиридин-4-ил)фенил)-2-(2-(трифторметил)фенил)ацетамида (**соединение (26)**) (118 мг, 81%). Время удерживания СВЭЖХ: 1,13 мин; МС: 387,3 (M+H).

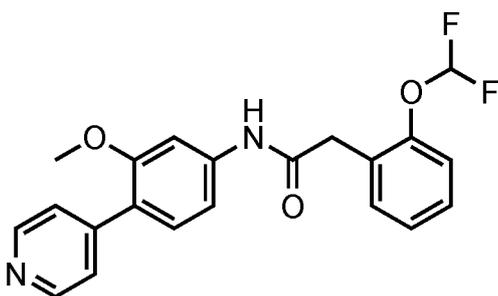
Синтез соединения (27):



N-(3-метокси-4-(пиридин-4-ил)фенил)-2-(3-метоксифенил)ацетамид

К раствору 3-метокси-4-(пиридин-4-ил)анилина (**промежуточное соединение 6**) (75 мг, 0,375 ммоль) и 2-(3-метоксифенил)уксусной кислоты (93,3 мг, 0,563 ммоль) в ДМФА (2 мл) добавляли при перемешивании DIPEA (0,144 мл) и HATU (214,8 мг, 0,563 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали реакцию в течение 12 часов при комнатной температуре. После завершения реакции реакцию смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением N-(3-метокси-4-(пиридин-4-ил)фенил)-2-(3-метоксифенил)ацетамида (**соединение (27)**) (68 мг, 52%). Время удерживания СВЭЖХ: 0,91 мин; МС: 349,3 (M+H).

Синтез соединения (28):



2-(2-(дифторметокси)фенил)-N-(3-метокси-4-(пиридин-4-ил)фенил)ацетамид

К раствору 3-метокси-4-(пиридин-4-ил)анилина (**промежуточное соединение 6**) (75 мг, 0,375 ммоль) и 2-(2-(дифторметокси)фенил)уксусной кислоты (113,6 мг, 0,563 ммоль) в ДМФА (2 мл) добавляли при перемешивании DIPEA (0,144 мл) и HATU (214,8 мг, 0,563 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали реакцию в течение 12 часов при комнатной температуре. После завершения реакции реакцию смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением 2-(2-(дифторметокси)фенил)-N-(3-метокси-4-(пиридин-4-ил)фенил)ацетамида (**соединение (28)**) (75,3 мг, 52%). Время удерживания СВЭЖХ: 1,03 мин; МС: 385,3 (M+H).

Приготовление растворов для препарирования и растворов ферментов

Кинуреновую кислоту (0,2 мг/мл), трипсин (1,33 мг/мл) и гиалуронидазу (0,67 мг/мл) взвешивали и растворяли в искусственной спинномозговой жидкости с высоким

содержанием магния/низким содержанием кальция (aCSF) при 37 °С. К 100 мл бессывороточной среды (SFM) добавляли фактор роста фибробластов 2 (FGF2; 10 нг/мл) и гепарин (2 мкг/мл). Ингибитор трипсина овомукоид (1 мг/мл) растворяли в теплой SFM и стерильно фильтровали (22 мкм).

Выделение клеток-предшественников сетчатки из эпителия цилиарного тела глаза и анализ первичных сферических гранул

Внутри стерильного бокса биологической безопасности (BSC) устанавливали препаровальный микроскоп, источник люминесцентного излучения и стерильные хирургические инструменты. Удаляли глаза млекопитающих и помещали в чашку Петри, содержащую холодную стерильную aCSF. Под препаровальным микроскопом волосы, соединительную ткань, дорсальные и вентральные косые мышцы очищали от пограничного слоя склеры/роговицы с помощью двух наборов пинцетов. Затем с помощью изогнутых или угловых микроанатомических ножниц отсекали любую оставшуюся ткань глазодвигательных мышц, зрительный нерв и разрезали глазное яблоко на симметричные половины; разрез начинали от отверстия, оставленного зрительным нервом, и заканчивали там же. Используя два набора пинцетов для захвата роговицы, отделяли две половины глаза друг от друга. Хрусталик, зрительный нерв и стекловидное тело отделяли от глазных оболочек и переносили указанные глазные оболочки в новую чашку Петри (также содержащую холодную стерильную aCSF). Для выделения эпителия цилиарного тела (CE) глазные оболочки ориентировали таким образом, чтобы роговица находилась справа, а пигментный эпителий сетчатки (RPE) слева. С помощью пары прямых пинцетов прижимали глазную оболочку к боковой поверхности RPE и одновременно вставляли лезвие скальпеля между CE и радужной оболочкой, используя давление для отсечения среза боковой части радужной оболочки/роговицы от остальной части оболочки. Далее проводили скальпелем вдоль границы между CE и RPE для получения CE, выделенного в виде тонкой полоски ткани. Затем полоски CE переносили в 35 мм чашку, содержащую 2 мл раствора диспазы (компания Sigma; T1005), и инкубировали в течение 10 минут при 37 °С. Далее полоски переносили из диспазы в 35 мм чашку, содержащую 2 мл стерильного отфильтрованного раствора кинуреновой кислоты, трипсина и гиалуронидазы, и инкубировали при 37 °С в течение 10 минут. После инкубации чашку возвращали в область препарирования и прижимали полоски CE с помощью прямых пинцетов без зазубрин, одновременно используя изогнутые щипцы без зазубрин для соскабливания CE с подлежащей склеры. Затем очищенные полоски склеры

отбрасывали, так что в растворе фермента оставались только клетки СЕ. Используя оплавленную стеклянную пипетку с ватной пробкой, клетки и раствор фермента переносили в 15 мл пробирку и растирали приблизительно 45 раз для размалывания ткани. Центрифугировали 15 мл пробирку/суспензию клеток в течение 5 минут со скоростью 1500 об/мин. С помощью оплавленной стеклянной пипетки с ватной пробкой осторожно аспирировали надосадочную жидкость из полученного осадка и добавляли к осадку 2 мл раствора ингибитора трипсина. С помощью оплавленной стеклянной пипетки с ватной пробкой и маленьким отверстием образец растирали приблизительно 45 раз до превращения его в суспензию отдельных клеток. Центрифугировали 15 мл пробирку/суспензию клеток в течение 5 минут со скоростью 1500 об/мин. Из полученного осадка осторожно аспирировали надосадочную жидкость и добавляли от 1 до 2 мл SFM с FGF2 и гепарином (среда для культивирования). Клетки и среду смешивали для получения однородной суспензии клеток, отбирали образец объемом 10 мкл и определяли плотность клеток. Затем клетки высевали и культивировали при 10с/мкл в обработанных культурой планшетах или колбах. Через неделю ориентировочно 1 из 500 клеток пролиферировала с образованием свободно плавающих клональных сферических гранул диаметром более 80 мкм.

Пассирование сферических гранул и лекарственный скрининг с высокой пропускной способностью

Полученные от человека сферические гранулы пассировали, используя раствор кинуреновой кислоты, трипсина, фермента гиалуронидаза с добавлением коллагеназы I (0,5 мг/мл), коллагеназы II (0,5 мг/мл) и эластазы (0,1 мг/мл). Полученные от мышей сферические гранулы пассировали с применением гиалуронидазы (0,67 мг/мл), коллагеназы I (0,5 мг/мл) и коллагеназы II (0,5 мг/мл), растворенных в растворе Accustase (компания Sigma; SCR005). Сферические гранулы все разом собирали из культуральных планшетов или колб, переносили в одну или более 50 мл пробирок и центрифугировали в течение 5 минут при 1500 об/мин. Осторожно с помощью аспиратора отсасывали надосадочную жидкость из осадка, добавляли к осадку от 2 до 5 мл раствора фермента и тщательно перемешивали. От 2 до 5 мл суспензии, содержащей фермент и сферические гранулы, переносили в 15 мл пробирку и помещали горизонтально в автоматическую качалку при 37 °С на 45 минут. После инкубации раствор фермента со сферическими гранулами растирали приблизительно 45 раз для механического разъединения сферических гранул. Суспензию клеток центрифугировали в течение 5 минут при 1500

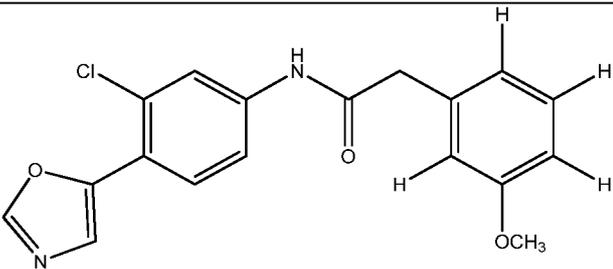
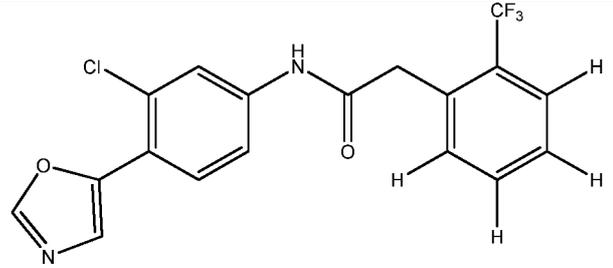
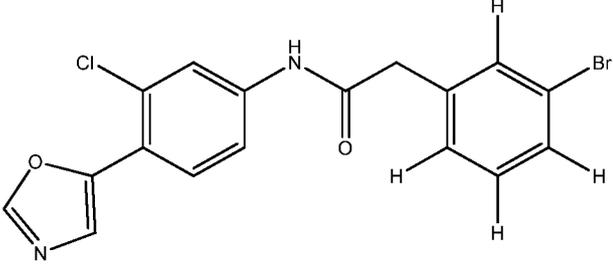
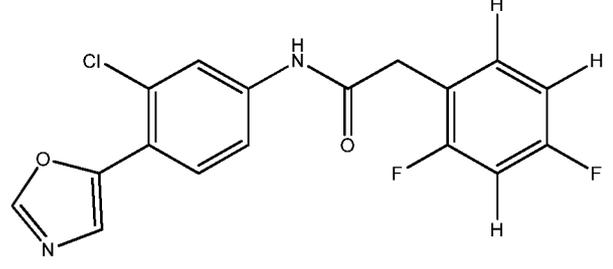
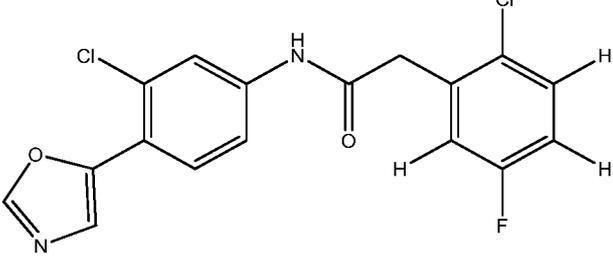
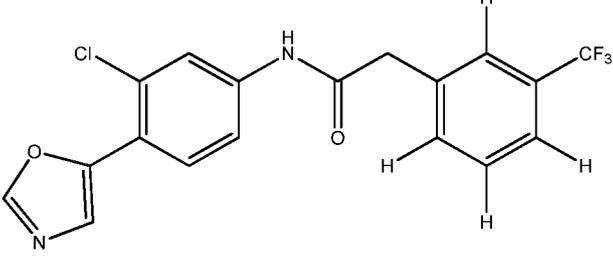
об/мин. Надосадочную жидкость осторожно аспирировали, добавляли к осадку от 1 до 2 мл раствора ингибитора трипсина и растирали приблизительно 45 раз. Суспензию клеток центрифугировали в течение 5 минут при 1500 об/мин. Из полученного осадка осторожно аспирировали надосадочную жидкость и добавляли от 1 до 2 мл SFM с FGF2 и гепарином (среда для культивирования). Клетки и среду смешивали для получения однородной суспензии клеток, отбирали образец объемом 10 мкл и определяли плотность клеток из указанного образца. Затем оставшиеся клетки засеивали и культивировали при 10 с/мкл в подготовленных 96-луночных или 24-луночных планшетах, содержащих 0,1% ДМСО или выбранную концентрацию лекарственного средства в 0,1% ДМСО. Клетки выращивали в течение одной недели и затем окрашивали живыми для исследования ядер (Hoechst 33258; 10 мкг/мл). Для ткани мышей использовали штамм трансгенных мышей с актином-зеленым флуоресцентным белком (GFP) (FVB.Cg-Tg (CAG-EGFP) B5Nagy/J) и сравнивали количество клеток на основе количественного определения ядер и GFP. Для ткани человека использовали зеленый флуоресцентный краситель для оценки жизнеспособности клеток, кальцеин АМ (ThermoFisher C3100MP; 2 мкМ), и сравнивали количество клеток на основе флуоресцентного количественного определения ядер и кальцеина.

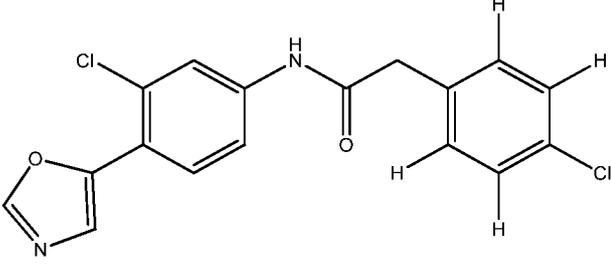
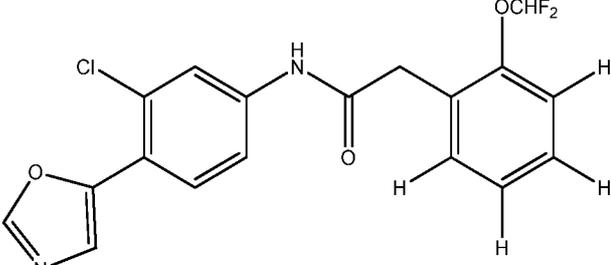
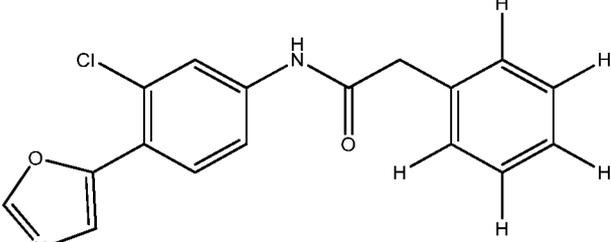
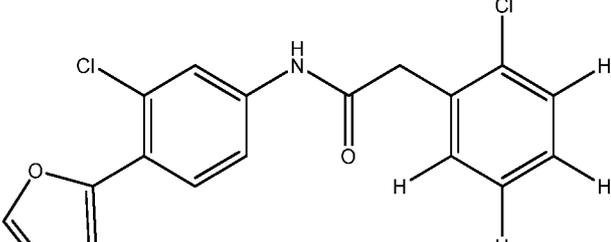
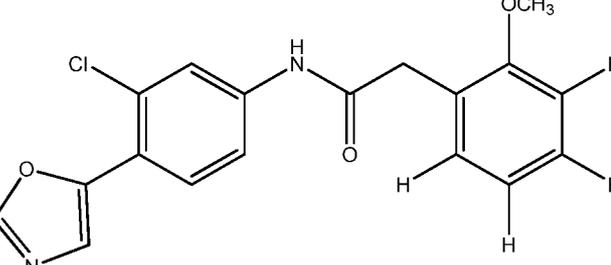
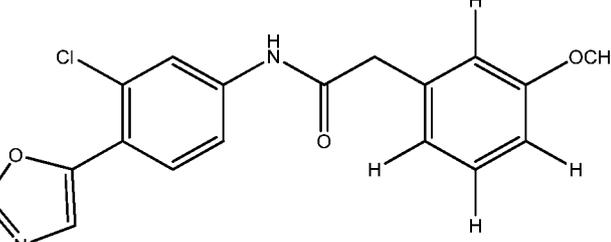
Статистическая оценка результатов лекарственного скрининга

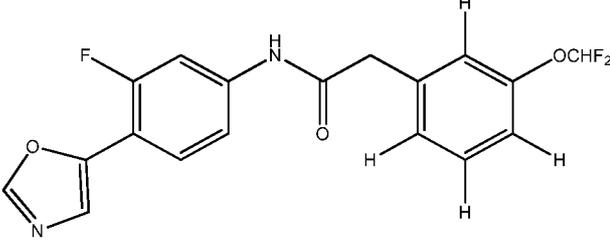
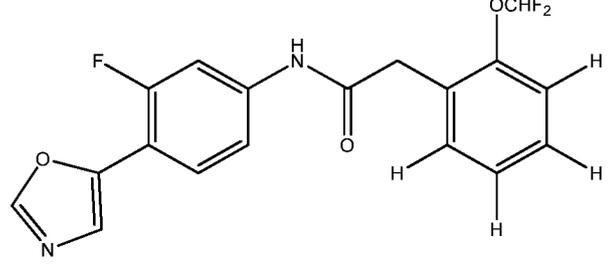
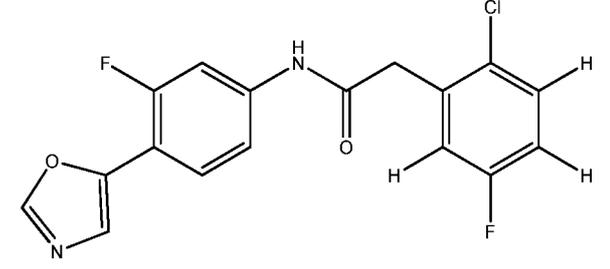
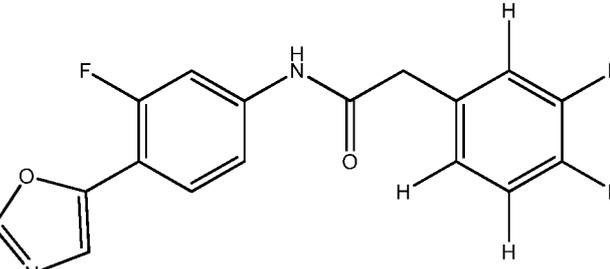
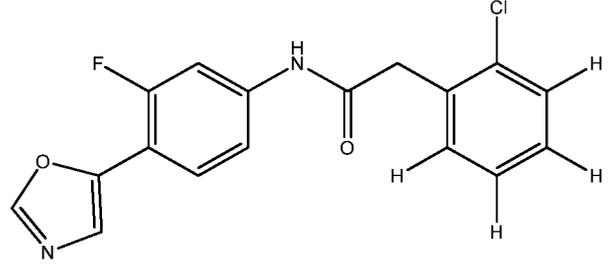
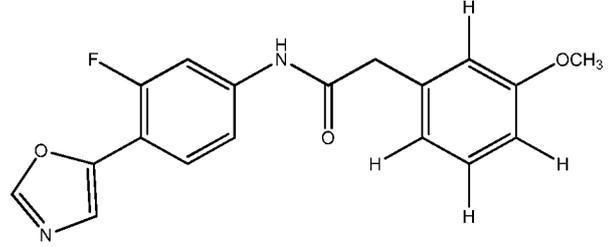
Статистическую значимость оценивали с учетом всех планшетов с применением контрольных лунок без обработки лекарственными средствами и с эквивалентной концентрацией ДМСО в среде. Минимальное количество контрольных лунок составляло 8 для 96-луночных планшетов и 6 для 24-луночных планшетов. Определяли средние и стандартные отклонения, при этом содержащие соединение лунки с количеством клеток за пределами диапазона трех стандартных отклонений вблизи контрольного значения классифицировали как совпадения. Для внутренней проверки достоверности результатов условия обработки отдельным соединением на каждом планшете всегда использовали в по меньшей мере двух параллельных испытаниях. Затем числовые значения усредняли для каждого соединения.

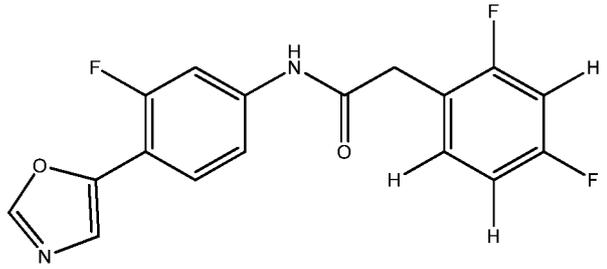
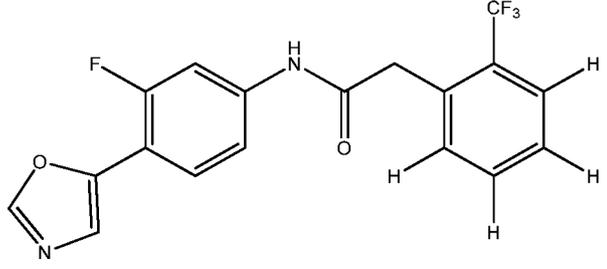
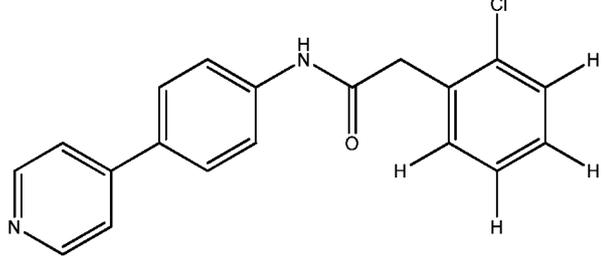
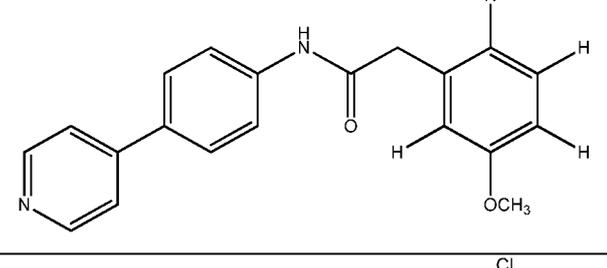
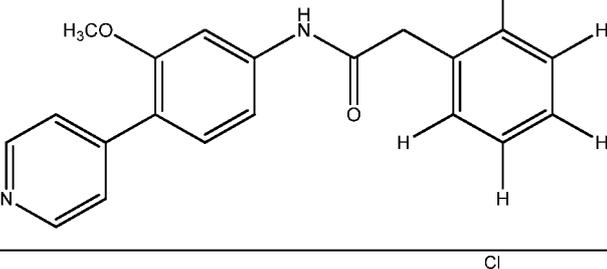
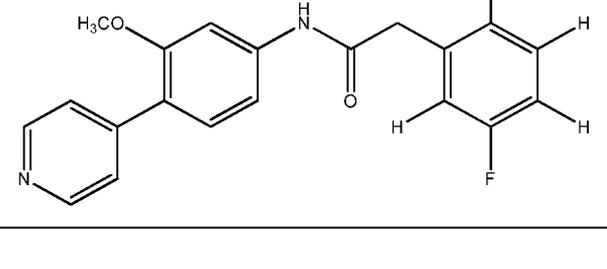
Результаты:

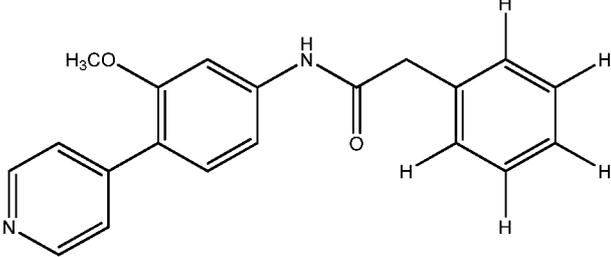
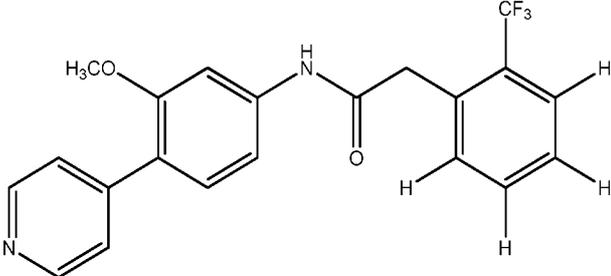
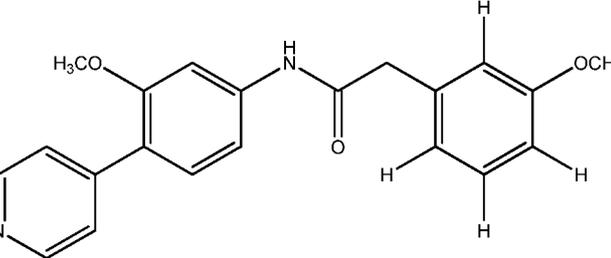
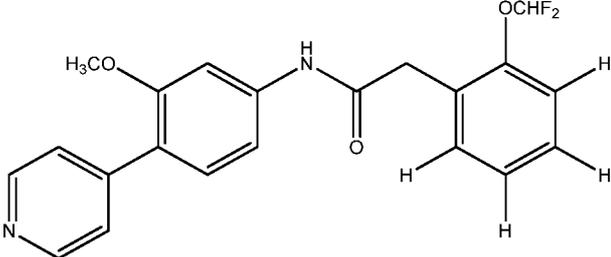
Таблица 4		
№ соединения	Химическая структура	Пролиферация клеток в течение одной недели

		[%]
1		203
2		142
3		143
4		157
5		121
6		134

7	 <chem>Clc1ccc(NC(=O)CC2=CC=C(Cl)C=C2)c3c[nH]c4ccccc34</chem>	133
8	 <chem>Clc1ccc(NC(=O)CC2=CC(OC(F)F)=CC=C2)c3c[nH]c4ccccc34</chem>	135
9	 <chem>Clc1ccc(NC(=O)CC2=CC=CC=C2)c3c[nH]c4ccccc34</chem>	149
10	 <chem>Clc1ccc(NC(=O)CC2=C(Cl)C=CC=C2)c3c[nH]c4ccccc34</chem>	158
11	 <chem>Clc1ccc(NC(=O)CC2=CC(OC)=CC=C2)c3c[nH]c4ccccc34</chem>	128
12	 <chem>Clc1ccc(NC(=O)CC2=C(OC(F)F)C=CC=C2)c3c[nH]c4ccccc34</chem>	122

13	 <chem>Fc1ccc(cc1N2C=CN=C2)NC(=O)CCc3cc(OC(F)F)c(H)c(H)c3</chem>	120
14	 <chem>Fc1ccc(cc1N2C=CN=C2)NC(=O)CCc3cc(OC(F)F)c(H)c(H)c3</chem>	119
15	 <chem>Fc1ccc(cc1N2C=CN=C2)NC(=O)CCc3cc(Cl)c(F)c(H)c3</chem>	133
16	 <chem>Fc1ccc(cc1N2C=CN=C2)NC(=O)CCc3ccccc3</chem>	123
17	 <chem>Fc1ccc(cc1N2C=CN=C2)NC(=O)CCc3cc(Cl)c(H)c(H)c3</chem>	137
18	 <chem>Fc1ccc(cc1N2C=CN=C2)NC(=O)CCc3cc(OC)c(H)c(H)c3</chem>	127

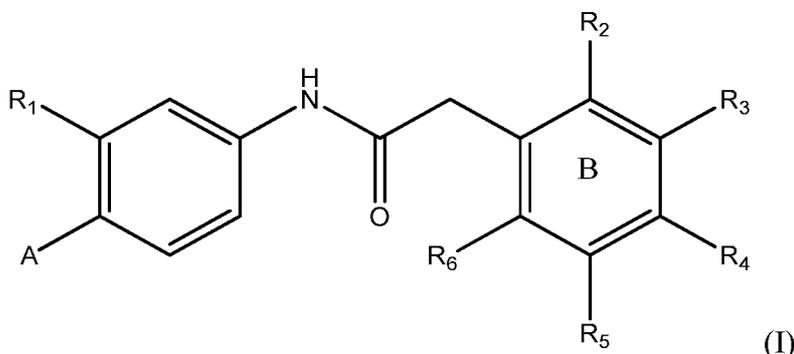
19		140
20		118
21		144
22		135
23		148
24		134

25		130
26		113
27		140
28		121
C*	---	100

C* = Контрольный эксперимент (отсутствие соединения согласно настоящему изобретению)

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



или его фармацевтически приемлемая соль,

где:

A представляет собой 5-оксазолильный остаток или пиридин-4-ильный остаток,

R₁ выбран из группы, состоящей из фтора и хлора;

R₂, R₃, R₄, R₅ и R₆ в фенильном кольце B независимо друг от друга выбраны из группы, состоящей из водорода, линейного или разветвленного алкила, содержащего от 1 до 4 атомов углерода, трифторметила, 2,2,2-трифторэтила, метилсульфанила, этилсульфанила, метилсульфонила, этилсульфонила, дифторметокси, трифторметокси, фтора, брома, хлора, метокси, этокси, пропокси, бутокси, гидроксид и амино; и

по меньшей мере два из R₂, R₃, R₄, R₅ и R₆ представляют собой атомы водорода при условии, что, если R₁ представляет собой хлор, R₅ не является метокси.

2. Соединение по п. 1, в котором R₁ представляет собой хлор.

3. Соединение по п. 1, в котором A представляет собой 5-оксазолильный остаток.

4. Соединение по п. 1, в котором фенильное кольцо B является монозамещенным или дизамещенным.

5. Соединение по п. 1, в котором фенильное кольцо B является монозамещенным.

6. Соединение по п. 5, в котором R₂ выбран из группы, состоящей из метила, трифторметила, метилсульфанила, метилсульфонила, дифторметокси, фтора, брома, хлора, метокси и этокси, предпочтительно дифторметокси или хлора.

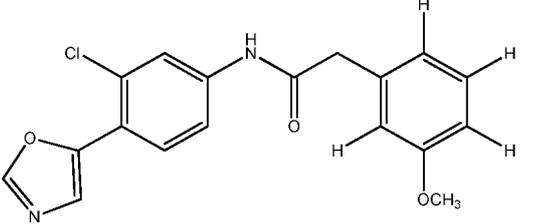
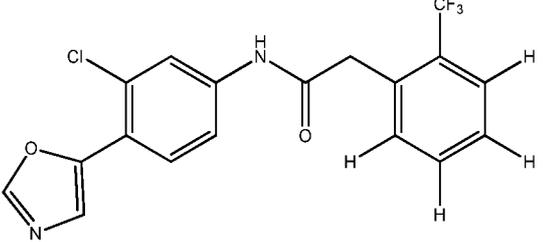
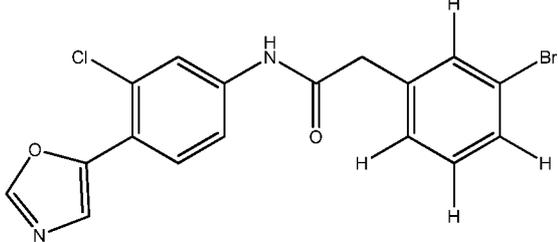
7. Соединение по п. 5, в котором R_3 или R_4 выбран из группы, состоящей из трифторметила, дифторметокси, метокси, предпочтительно трифторметила и дифторметокси.

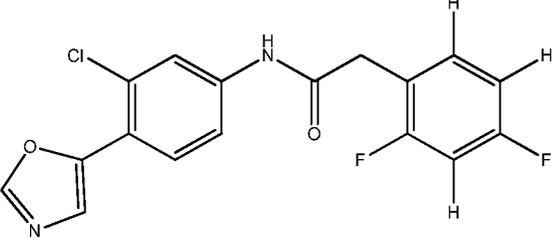
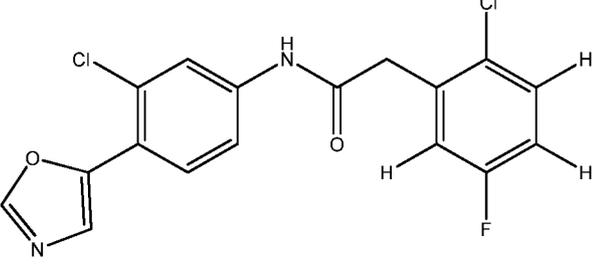
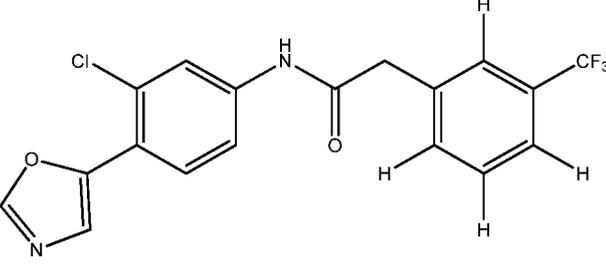
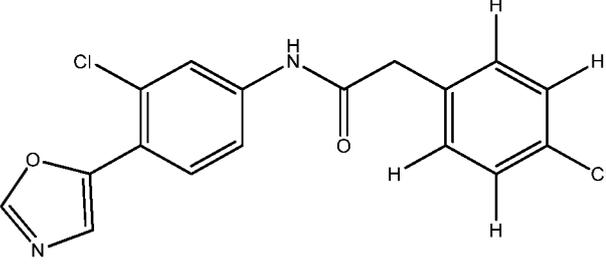
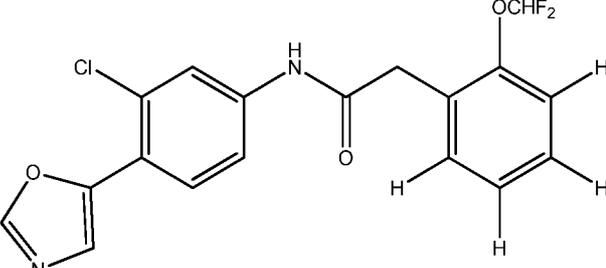
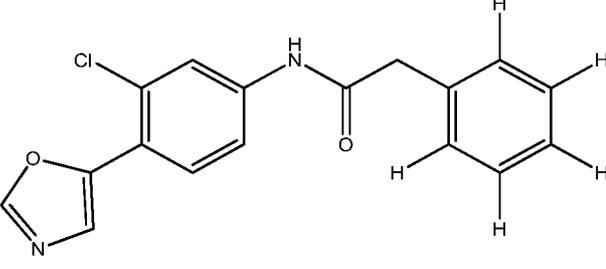
8. Соединение по п. 1, в котором фенильное кольцо В является дизамещенным.

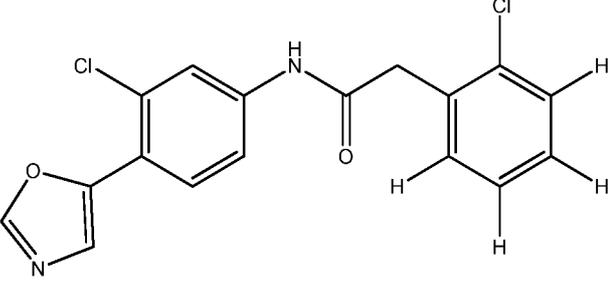
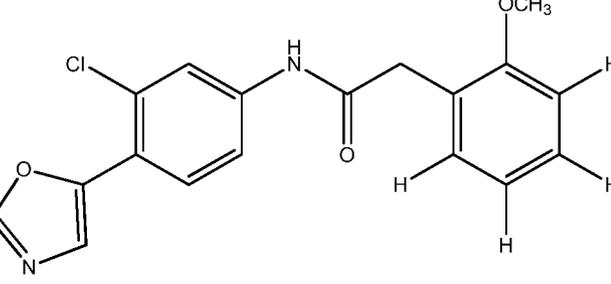
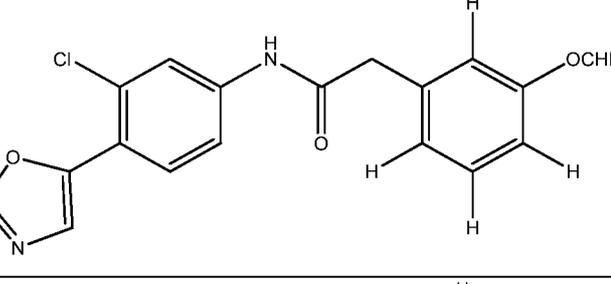
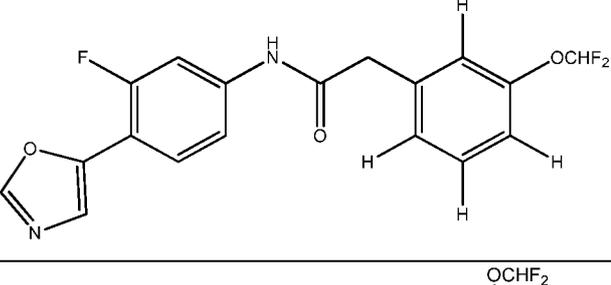
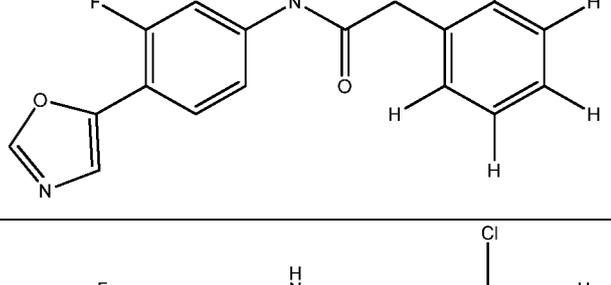
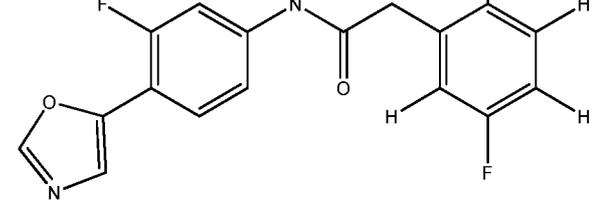
9. Соединение по п. 8, в котором R_2 выбран из группы, состоящей из фтора, брома и хлора, и один из R_3 , R_4 или R_5 выбран из группы, состоящей из фтора, брома и хлора.

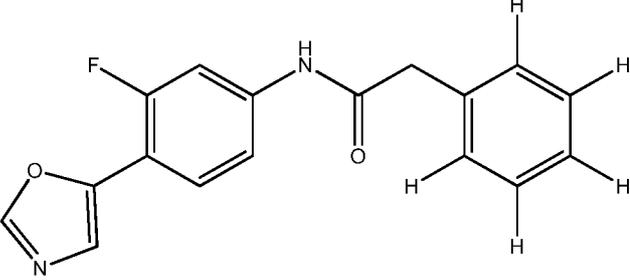
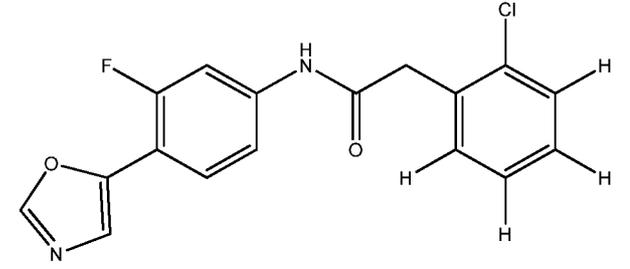
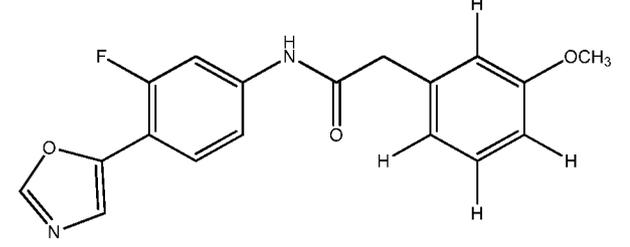
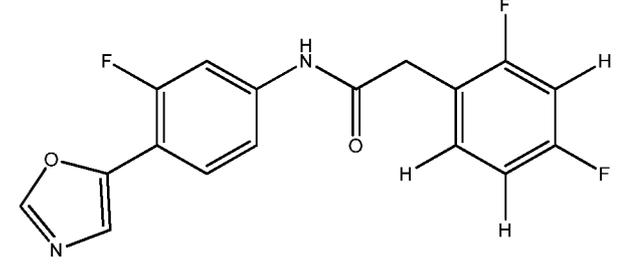
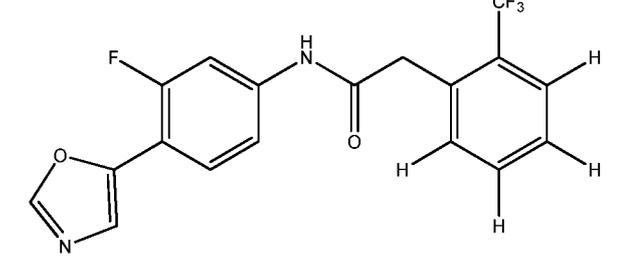
10. Соединение по п. 10, в котором R_2 представляет собой хлор, и R_5 представляет собой фтор, или в котором оба R_2 и R_4 представляют собой фтор.

11. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов, в котором указанное соединение выбрано из группы, состоящей из

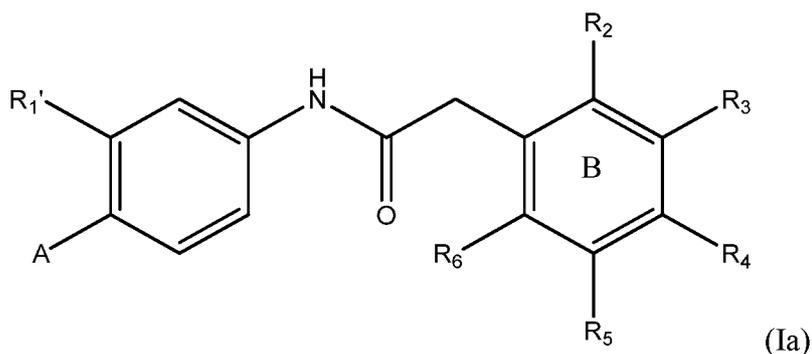
№ соединения	Химическая структура
1	
2	
3	

4	 <chem>Clc1ccc(NC(=O)CC2=CC=C(F)C(F)=C2)c3c[nH]c4ccccc34</chem>
5	 <chem>Clc1ccc(NC(=O)CC2=CC=C(Cl)C(F)=C2)c3c[nH]c4ccccc34</chem>
6	 <chem>Clc1ccc(NC(=O)CC2=CC=C(C(F)(F)F)=C2)c3c[nH]c4ccccc34</chem>
7	 <chem>Clc1ccc(NC(=O)CC2=CC=C(Cl)=C2)c3c[nH]c4ccccc34</chem>
8	 <chem>Clc1ccc(NC(=O)CC2=CC=C(OC(F)F)=C2)c3c[nH]c4ccccc34</chem>
9	 <chem>Clc1ccc(NC(=O)CC2=CC=CC=C2)c3c[nH]c4ccccc34</chem>

10	 <chem>Clc1ccc(cc1)Nc2cc3c(c2)ocn3CC(=O)Cc4cc(Cl)ccc4</chem>
11	 <chem>COc1ccc(cc1)CC(=O)Nc2cc3c(c2)ocn3Cc4cc(Cl)ccc4</chem>
12	 <chem>Fc1cc(F)oc1CC(=O)Nc2cc3c(c2)ocn3Cc4cc(Cl)ccc4</chem>
13	 <chem>Fc1cc(F)oc1CC(=O)Nc2cc3c(c2)ocn3Cc4cc(Oc5cc(F)cc(F)c5)ccc4</chem>
14	 <chem>Fc1cc(F)oc1CC(=O)Nc2cc3c(c2)ocn3Cc4cc(Oc5cc(F)cc(F)c5)ccc4</chem>
15	 <chem>Fc1cc(Cl)cc1CC(=O)Nc2cc3c(c2)ocn3Cc4cc(F)ccc4</chem>

16	
17	
18	
19	
20	

12. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (Ia), для применения для лечения и/или предотвращения первичного нейроретинального заболевания, приводящего к потере фоторецепторов или дегенерации фоторецепторного слоя сетчатки



A представляет собой 5-оксазолильный остаток или пиридин-4-ильный остаток

R₁' выбран из группы, состоящей из метокси, водорода, фтора и хлора;

R₂, R₃, R₄, R₅ и R₆ в фенильном кольце B независимо друг от друга выбраны из группы, состоящей из водорода, линейного или разветвленного алкила, содержащего от 1 до 4 атомов углерода, трифторметила, 2,2,2-трифторэтила, метилсульфанила, этилсульфанила, метилсульфонила, этилсульфонила, дифторметокси, трифторметокси, фтора, брома, хлора, метокси, этокси, пропокси, бутокси, гидроксид и амино; и

по меньшей мере два из R₂, R₃, R₄, R₅ и R₆ представляют собой атомы водорода при условии, что, если R₁' представляет собой водород или метокси, A представляет собой пиридин-4-ильный остаток,

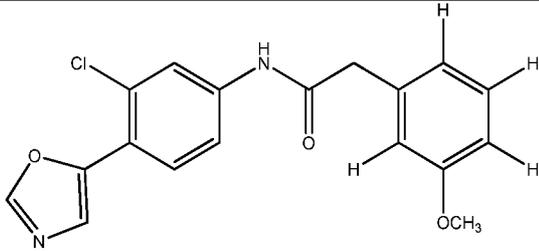
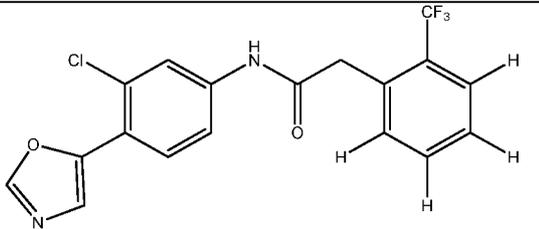
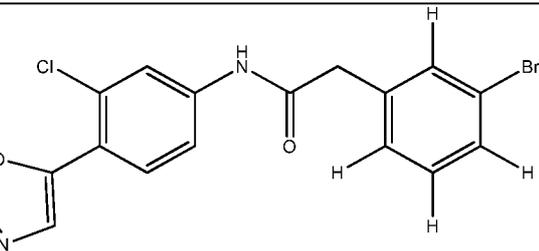
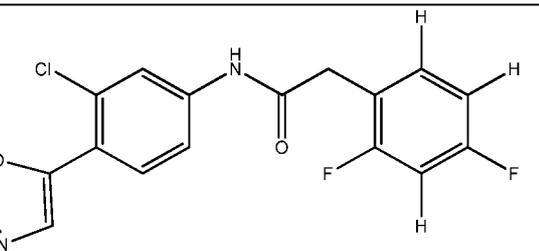
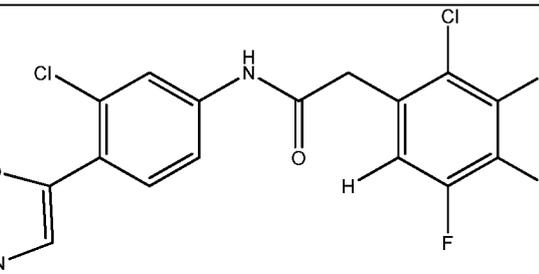
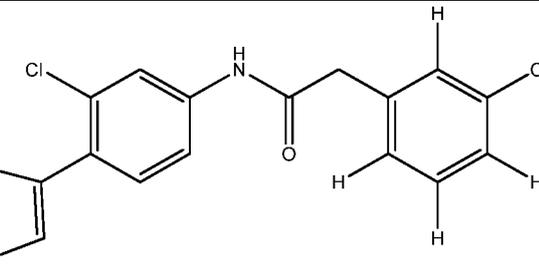
в качестве терапевтически активного вещества.

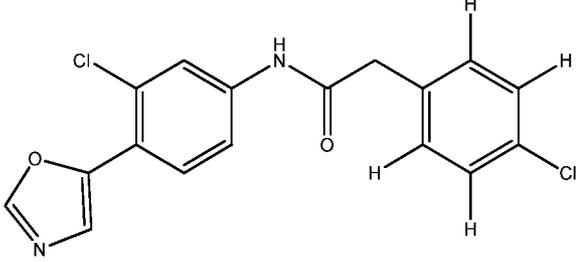
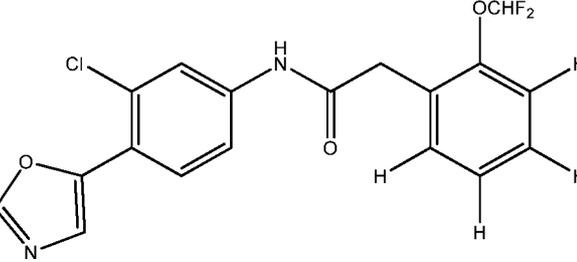
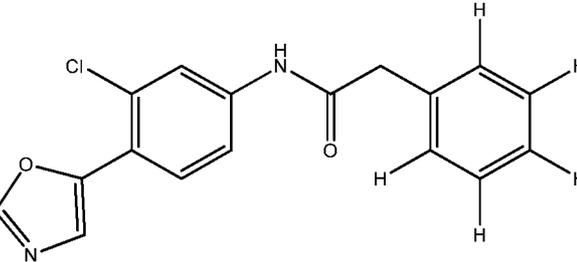
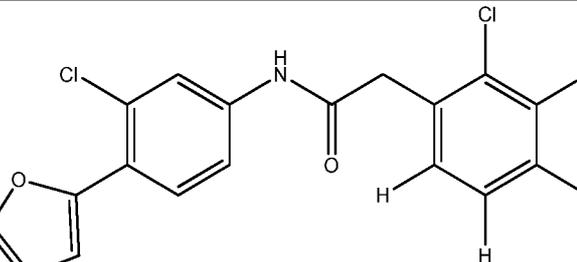
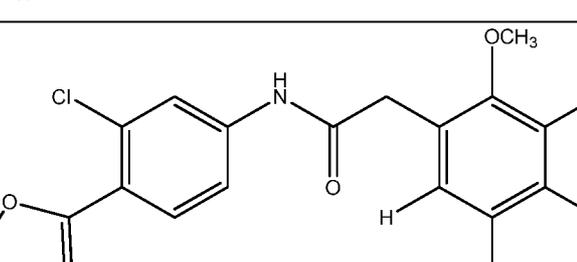
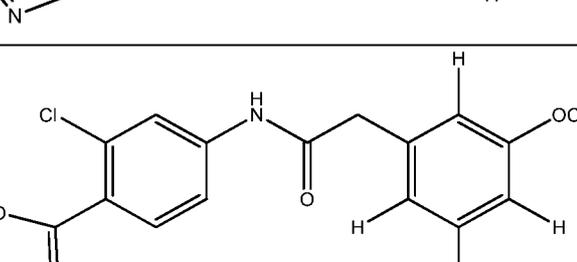
13. Композиция для применения по п. 12, отличающаяся тем, что указанное применение выбрано из группы, состоящей из наследственных дистрофий сетчатки, приобретенной или медикаментозной дегенерации фоторецепторов, инфекционных глазных заболеваний и воспалительных глазных заболеваний, при этом указанная фармацевтическая композиция при введении позволяет лечить заболевание сетчатки путем индуцирования пролиферации клеток-предшественников сетчатки, предпочтительно для применения при лечении заболевания сетчатки из группы, состоящей из пигментного ретинита (RP), в том числе синдромных и не синдромных форм, X-сцепленных, рецессивных, доминантных и спорадических форм, палочко-конусных дистрофий, синдрома Ашера, болезни Штаргардта, колбочко-палочковых дистрофий, колбочковых дистрофий, ахроматопсии, монохромности синего конуса, синдрома расширенного S-конуса, палочковых дистрофий, хороидеремии, врожденного амавроза Лебера, ювенильного X-сцепленного ретиношизиса, белоточечного глазного дна, точечной белой дегенерации сетчатки, пятнистой сетчатки Кандори, кристаллической дистрофии сетчатки Биетти, окончатой блестящей макулярной дистрофии, приобретенной фовеомакулярной вителлиформной дистрофии, болезни Баттена, врожденной стационарной

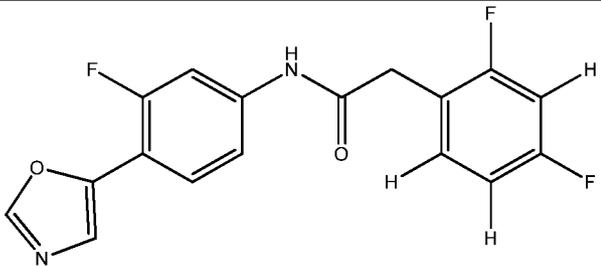
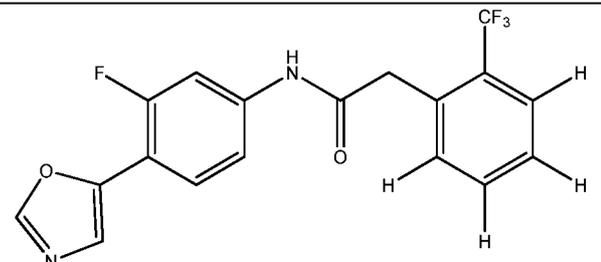
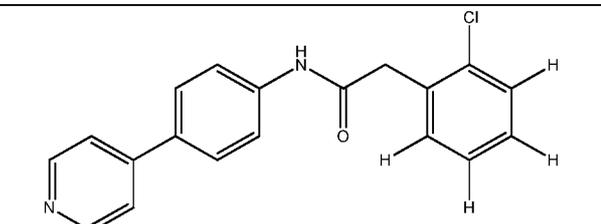
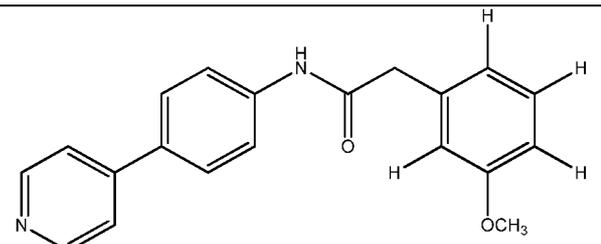
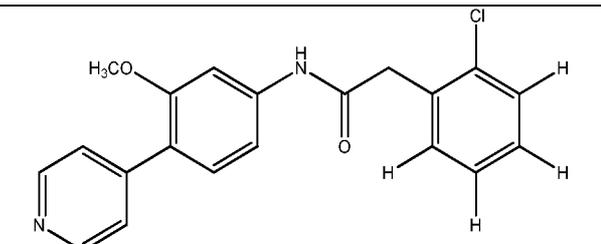
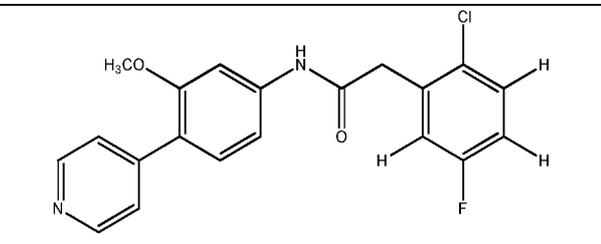
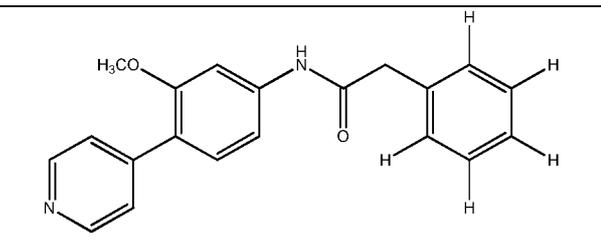
куриной слепоты, семейной экссудативной витреоретинопатии (FEVR), глазного альбинизма, окулокутанного альбинизма, фовеолярной гипоплазии, абеталипопротеинемии, синдрома Стиклера, дистрофии сетчатки (по типу Ботния), кристаллической макулопатии (лекарственной, гипероксалурии, цистиноза, синдрома Шегрена-Ларссона), западноафриканской кристаллической макулопатии, лучевой ретинопатии, тальковой ретинопатии, диабетической ретинопатии, серповидно-клеточной ретинопатии, макулярной телеангиэктазии, болезни Илза, отслоения сетчатки, диализа сетчатки, периферического ретиношизиса, окклюзии центральной артерии/ветки артерии сетчатки (CRAO/BRAO), окклюзии центральной вены/ветки вены сетчатки (CRVO/BRVO), геморрагического окклюзионного ретинального васкулита (HORV), лекарственных макулопатий, в том числе вызванных приемом хлорохина, гидроксихлорохина, фенотиазина, сульфата хинина, тиоридазина, клофазимина, холопромазина, дефероксамина, производных хлорохина, цисплатина, кармустина, хлофазимина и вигабатрина; макулопатий, вызванных кристаллами, в том числе вызванных тамоксифеном, тальком, кантаксантином, метоксифлураном и нитрофурантоином; цистоидного макулярного отека (CME), в том числе вызванного адреналином, латанопростом, никотиновой кислотой, прогрессирующего некроза наружных слоев сетчатки (PORN), острого некроза сетчатки (ARN), цитомегаловирусного ретинита, саркоидоза, острого сифилитического заднего плакоидного хориоретинита, туберкулезного хориоретинита, токсоплазматического ретинохориоидита, заднего увеита и ретинального васкулита, интермедиарного увеита, парспланита +/- CME, энофтальмита (переднего и/или заднего), заднего склерита, маскарадных синдромов, мультифокального хориоидита и панувеита (MCP), точечной внутренней хориоидопатии (PIC), дробьевидной ретинохориоидопатии, острой макулярной нейроретинопатии (AMN) и острой зональной оккультной наружной ретинопатии (AZOOR).

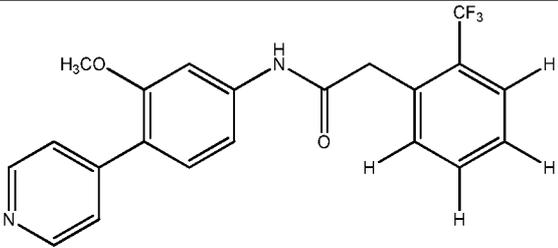
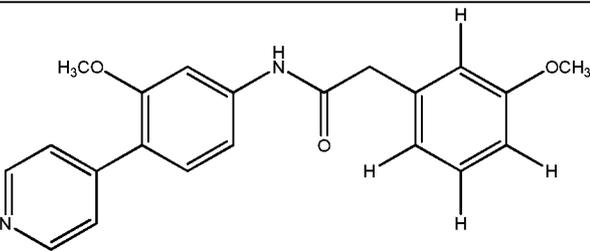
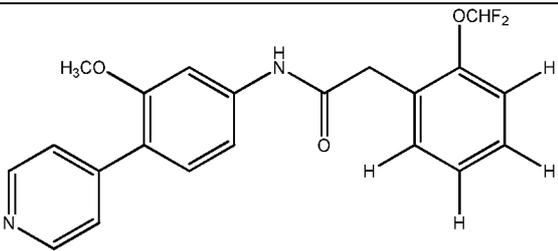
14. Композиция для применения по п.п. 12 или 13 при лечении и/или предотвращении наследственных дистрофий сетчатки, предпочтительно для применения при лечении пигментного ретинита (RP).

15. Композиция для применения по любому из п.п. 11-14, выбранная из группы, состоящей из

1	 <chem>COC1=CC=C(C=C1)CC(=O)Nc2ccc(Cl)c2c3oc4ccncc4o3</chem>
2	 <chem>FC(F)(F)C1=CC=C(C=C1)CC(=O)Nc2ccc(Cl)c2c3oc4ccncc4o3</chem>
3	 <chem>BrC1=CC=C(C=C1)CC(=O)Nc2ccc(Cl)c2c3oc4ccncc4o3</chem>
4	 <chem>Fc1cc(F)cc(Cc2cc(=O)Nc3ccc(Cl)c3c4oc5ccncc5o4)c1</chem>
5	 <chem>Fc1cc(Cl)cc(Cc2cc(=O)Nc3ccc(Cl)c3c4oc5ccncc5o4)c1</chem>
6	 <chem>FC(F)(F)C1=CC=C(C=C1)CC(=O)Nc2ccc(Cl)c2c3oc4ccncc4o3</chem>

7	 <chem>Clc1ccc(NC(=O)CC2=CC=C(Cl)C=C2)c3nc4ccccc4n3</chem>
8	 <chem>Clc1ccc(NC(=O)CC2=CC(OC(F)F)=CC=C2)c3nc4ccccc4n3</chem>
9	 <chem>Clc1ccc(NC(=O)CC2=CC=CC=C2)c3nc4ccccc4n3</chem>
10	 <chem>Clc1ccc(NC(=O)CC2=CC=C(Cl)C=C2)c3nc4ccccc4n3</chem>
11	 <chem>Clc1ccc(NC(=O)CC2=CC(OC)=CC=C2)c3nc4ccccc4n3</chem>
12	 <chem>Clc1ccc(NC(=O)CC2=CC(OC(F)F)=CC=C2)c3nc4ccccc4n3</chem>

19	 <chem>Fc1ccc(cc1N2C=CN=C2)C(=O)CC3=C(F)C=CC(F)=C3</chem>
20	 <chem>Fc1ccc(cc1N2C=CN=C2)C(=O)CC3=C(C(F)(F)F)C=CC=C3</chem>
21	 <chem>C1=CC=C(C=C1N2C=CN=C2)c3ccc(cc3n4)C(=O)CC5=C(Cl)C=CC=C5</chem>
22	 <chem>C1=CC=C(C=C1N2C=CN=C2)c3ccc(cc3n4)C(=O)CC5=C(OC)C=CC=C5</chem>
23	 <chem>COC1=CC=C(C=C1)c2ccc(cc2N3C=CN=C3)C(=O)CC4=C(Cl)C=CC=C4</chem>
24	 <chem>COC1=CC=C(C=C1)c2ccc(cc2N3C=CN=C3)C(=O)CC4=C(Cl)C=C(F)C=C4</chem>
25	 <chem>COC1=CC=C(C=C1)c2ccc(cc2N3C=CN=C3)C(=O)CC4=CC=CC=C4</chem>

26	
27	
28	

16. Композиция для применения по п.п. 10-15, отличающаяся тем, что указанная композиция подходит для внутриглазной инъекции.