

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202393429 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.02.09(22) Дата подачи заявки
2022.06.30

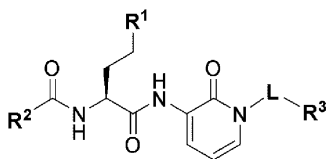
(51) Int. Cl. C07D 213/75 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
C07D 453/02 (2006.01)
C07D 513/04 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/443 (2006.01)
A61P 37/02 (2006.01)

(54) ИНГИБИТОРЫ ТРАНСГЛУТАМИНАЗ

(31) 21182956.9; 21183316.5;
63/217,783; PCT/EP2021/086674;
PCT/EP2022/065430
(32) 2021.06.30; 2021.07.01; 2021.07.02;
2021.12.17; 2022.06.07
(33) EP; EP; US; EP; EP
(86) PCT/EP2022/068216
(87) WO 2023/275336 2023.01.05

(71) Заявитель:
ЦЕДИРА ГМБХ (DE)(72) Изобретатель:
Пастернак Ральф, Бюхольд Кристиан,
Хильс Мартин, Штилер Мартин,
Герлах Уве (DE)(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к соединению общей формулы (I) в качестве новых ингибиторов транsgлутаминаз, к способам получения соединений по изобретению, к фармацевтическим композициям, содержащим указанные соединения по изобретению, и к их применению для профилактики и лечения заболеваний, ассоциированных с транsgлутаминазами, в частности, в качестве ингибиторов транsgлутаминазы 2.



A1

202393429

202393429

A1

ИНГИБИТОРЫ ТРАНСГЛУТАМИНАЗ

Изобретение относится к новым ингибиторам трансглутаминаз, в частности, ингибиторам трансглутаминазы 2, способам их синтеза и к их применению для профилактики и лечения заболеваний, ассоциированных с трансглутаминазами, в частности, в качестве ингибиторов трансглутаминазы 2.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Трансглутаминазы относятся к классу трансфераз и, в соответствии с номенклатурой ЕС, их следует правильно называть как "белок-глутамин: амин γ -глутамилтрансферазы" (ЕС 2.3.2.13). Они соединяют ϵ -аминогруппу аминокислоты лизина и γ -глутамильную группу аминокислоты глутамина, образуя изопептидную связь с выделением аммиака. В отсутствие подходящих аминов и/или при определенных условиях может происходить деамидирование глутамина с образованием соответствующей глутаминовой кислоты.

Кроме того, трансглутаминазы играют важную роль во многих областях терапии, таких как терапия сердечно-сосудистых заболеваний (тромбоз и атеросклероз), терапия аутоиммунных заболеваний (целиакия, болезнь Дюринга-Брокка, глютенная атаксия), терапия нейродегенеративных заболеваний (болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, болезнь Хантингтона), терапия дерматологических заболеваний (ихтиоз, псориаз, акне), а также при заживлении ран и воспалительных заболеваниях (например, фиброз тканей) (J.M. Wodzinska, Mini-Reviews in medical chemistry, 2005, 5, 279-292).

Однако одним из важнейших показаний для лечения является целиакия, непереносимость глютена. Целиакия характеризуется хроническим воспалением слизистой оболочки тонкой кишки. У подверженных этому заболеванию пациентов эпителий кишечника последовательно разрушается после приема пищи, содержащей глютен, что приводит к снижению всасывания питательных веществ, что также оказывает огромное влияние на состояние больных и, например, сопровождается такими симптомами, как потеря веса, анемия, диарея, тошнота, рвота, потеря аппетита и усталость. На основании этих результатов ранее проведенных исследований, можно сделать вывод о том, что существует большая потребность в разработке лекарственного средства для лечения целиакии, а также других заболеваний, ассоциированных с тканевой трансглутаминазой (трансглутаминазой 2, TG2, tTG). Тканевая трансглутаминаза является центральным элементом в процессе патогенеза. Эндогенный фермент катализирует деамидирование глютена/глиадина в слизистой оболочке тонкого кишечника и тем самым запускает ответную воспалительную реакцию. Поэтому ингибиторы тканевой трансглутаминазы могут быть использованы в качестве действующих средств в лекарственных препаратах.

Еще одной очень важной группой показаний для лечения с применением ингибиторов тканевой трансглутаминазы являются фиброзные заболевания. Фиброзные заболевания характеризуются накоплением сшитых белков внеклеточного матрикса. К наиболее важным фиброзным заболеваниям относятся диабетическая нефропатия,

муковисцидоз, идиопатический легочный фиброз, фиброз почек, а также фиброз печени, для лечения которых могут быть применены описанные соединения.

В патентном документе US 9434763 B2 раскрыты в качестве необратимых ингибиторов трансглутаминазы производные пиридинона, имеющие воздействующий химический фрагмент, включающий по меньшей мере одну двойную связь, замещенную акцептором, таким как система Михаэля. Алкилацетамидо- и арилацетамидопиридины проявляли ингибирующую активность в отношении тканевой трансглутаминазы TG2 в наномолярном диапазоне концентраций (IC_{50}).

В публикации Tse et al. J. Med. Chem. 2020, 63, 11585–11601 сообщается о замене фенильных остатков на неклассические биоизостеры, такие как кубан и бицикло[1.1.1]пентан (BCP), в противомаларийных соединениях триазолопиразина для изменения растворимости и метаболической стабильности соединений. Кроме того, авторы оценили *in vitro* антиплазмодийную активность биоизостерически модифицированных триазолопиразинов в отношении штамма 3D7 *P. falciparum*. Замена фенила на биоизостерические насыщенные гетероциклические остатки приводила к полной потере активности. Адамантильные остатки, а также другие производные, имеющие углеводородную клетку, приводили к снижению активности до 2-9 раз по сравнению с соответствующими фенилтриазолопиразиновыми соединениями. В отличие от этого, более высокие значения активности достигались при замене фенила на клозо-1,2- и 1,7-карборановые изомеры. Авторы пришли к выводу, что влияние на биологические свойства замены неклассического биоизостера невозможно точно предсказать и что для выявления подходящей замены, приводящей к требуемым свойствам данной молекулы, необходимо сначала испытать широкий ряд возможных биоизостеров.

В публикации Subbaiah et al. J. Med. Chem. 2021, 64, 19, 14046-14128 сообщается о значимости биоизостеров фенильного кольца при оптимизации направления проведения исследований и дизайне лекарственных средств. Отмечается, что замена биоизостерического фенильного кольца на гетероциклические и карбоциклические фрагменты может приводить к повышению активности, растворимости и метаболической стабильности при снижении липофильности, связывания с белками плазмы, вероятности фосфолипидоза, ингибирования ферментов цитохрома P450 и гена специфических калиевых каналов сердца (hERG). Однако этот эффект сильно зависит от свойств самого соединения и рассматриваемого объекта воздействия.

В патентном документе US 11072634 B2 раскрыты обратимые ингибиторы трансглутаминазы, содержащие в качестве активно действующего химического фрагмента альдегид, кетон, α -кетоальдегид, α -кетокетон, α -кетокислоту, α -кетэфир, α -кетамид или галогенметилкетон. Ингибиторы демонстрировали ингибирующую активность в отношении тканевой трансглутаминазы TG2 в наномолярном и микромолярном диапазоне концентраций (IC_{50}).

Задачей настоящего изобретения является создание новых, по возможности, обратимых ингибиторов трансглутаминаз, в частности, в качестве ингибиторов

трансглутаминазы 2, и способов синтеза указанных ингибиторов, а также несколько вариантов применения этих ингибиторов.

Указанная задача решается на основе технологических идей, изложенных в независимых пунктах формулы изобретения. Другие предпочтительные варианты осуществления, аспекты и детали изобретения становятся очевидными при ознакомлении с зависимыми пунктами формулы изобретения, его описанием и примерами.

Неожиданно было обнаружено, что обратимые ингибиторы, имеющие активно воздействующий химический фрагмент, раскрытый в настоящем изобретении, эффективно ингибируют трансглутаминазы, включая тканевую трансглутаминазу, называемую трансглутаминазой 2 или TG2. В изобретении эти термины используются как синонимы.

Предпочтительно, когда такой активно воздействующий химический фрагмент выбирают, в частности, из обратимых воздействующих фрагментов, таких как α -кетоамиды. Соединения по настоящему изобретению действуют как селективные ингибиторы трансглутаминазы 2.

Для подтверждения патентоспособности соединений по настоящему изобретению были синтезированы и испытаны референсные соединения для сравнения с наиболее близкими к ним по строению соединениями по настоящему изобретению. Специалист в данной области может обратить внимание на соединение A8 из патента США № 9434763 B2, полученного авторами настоящего изобретения, которое они предлагают в качестве референсного соединения 3 с целью подчеркнуть патентоспособность и предпочтительные отличительные признаки заявленных соединений. Из патента США № 9434763 B2 следует, что ароматические фрагменты (С-концевые) ограничивают эффективность этих соединений (сравните с A1, A8, A37, A44, A47). В отличие от них, разветвленные алкильные фрагменты являются наиболее предпочтительными, так как содержащие алкильные фрагменты соединения проявляют более высокую активность (A28, A29, A59, A61, A63, A67, A68, A79).

Для иллюстрации преимуществ разветвленных алкильных фрагментов по сравнению с ароматическими фрагментами приведены ссылки на референсное соединение Ref. 2 (ZED1227, патент США 9434763 B2) и референсное соединение Ref. 3 (A8, ZED1047). Данные по ингибированию получали методом классического флуоресцентного анализа трансамидирования (включения дансилкадаверина в метилированный казеин, DCC-анализ), описанного в публикациях Büchold, C.; Hils, M.; Gerlach, U.; Weber, J.; Pelzer, C.; Heil, A.; Aeschlimann, D.; Pasternack, R. Features of ZED1227: The First-In-Class Tissue Transglutaminase Inhibitor Undergoing Clinical Evaluation for the Treatment of Celiac Disease. *Cells* **2022**, *11*, 1667. <https://doi.org/10.3390/cells11101667>. Казеин является одним из наиболее известных высокомолекулярных (24 кДа) белковых субстратов для трансглутаминаз. Следует отметить, что величину IC₅₀ для Ref. 3 (A8), опубликованную в патенте США № 9434763 B2, нельзя сравнивать с приведенными в изобретении данными, поскольку она основана на флуорогенном анализе изопептидазы. Измеренное в DCC-анализе Ref. 2 (IC₅₀=53 нМ) имеет в 80 раз более высокую активность по сравнению с Ref.

3 ($IC_{50}=4\ 268\ nM$).

Соответственно, специалисты в области медицинской химии в качестве наиболее перспективных структур выбирают разветвленные алкильные фрагменты, исключая при этом ароматические фрагменты, например, фенильную группу. Общеизвестно, что мостиковые циклоалкильные группы являются неклассическими биоизостерами фенильной группы. При замене фенильной группы в А8, например, на адамантановую группу, специалист в этой области может ожидать аналогичных физико-химических или биохимических свойств, за исключением прилагаемых усилий. Поскольку очевидно, что ароматические фрагменты не являются предпочтительными, то мостиковые циклоалкильные группы не будут считать в качестве групп, способных улучшить свойства соединений.

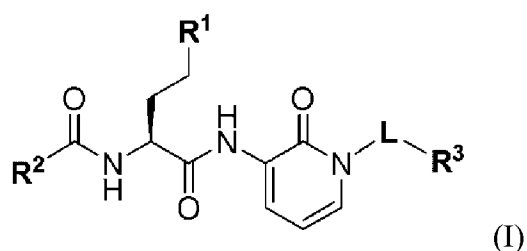
Это подтверждается и в случае других референсных соединений. ZED3641 (Ref. 1, раскрытое в патенте США № 11072634 В2; обратимо действующий аналог α -кетометиламида для Ref. 2, ZED1227) имеет активность приблизительно 15 раз более высокую по сравнению с Ref. 4 (сравните данные в таблице 1). Ref. 4 является аналогом соединения А8, раскрытого в патенте США № 9434763 В2, в отношении главной цепи, что еще раз доказывая превосходство разветвленных алкильных фрагментов по сравнению с ароматическими производными в комбинации с обратимыми активно воздействующими химическими фрагментами.

Однако, как это не удивительно, но замена предпочтительных разветвленных алкильных фрагментов на мостиковые циклоалкильные группы еще более значительно повышает активность соединений, представленных в таблице 1. Поэтому, авторы изобретения считают, что описанные мостиковые циклоалкильные группы относятся к категории исключительно высокого изобретательского уровня.

В итоге, соединения по изобретению, эффективность которых оценивается в форме условного сокращенного обозначения "А", демонстрируют эффективность приблизительно в 30 раз более высокую по сравнению с Ref. 3 (А8, сравните данные в таблице 1).

Кроме того, соединения с активностью, условно обозначенной как "В" или "С", тем не менее, являются более предпочтительными (имеют более низкие значения IC_{50}), чем соединения из Ref. 3 (А8). Эти соединения также можно считать патентоспособными, так как периферические лиганды влияют на физико-химические или биохимические свойства. Поэтому, и менее активные соединения могут иметь существенное значение, в зависимости от области применения.

Таким образом, настоящее изобретение относится к соединениям общей формулы(I):

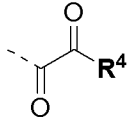


где

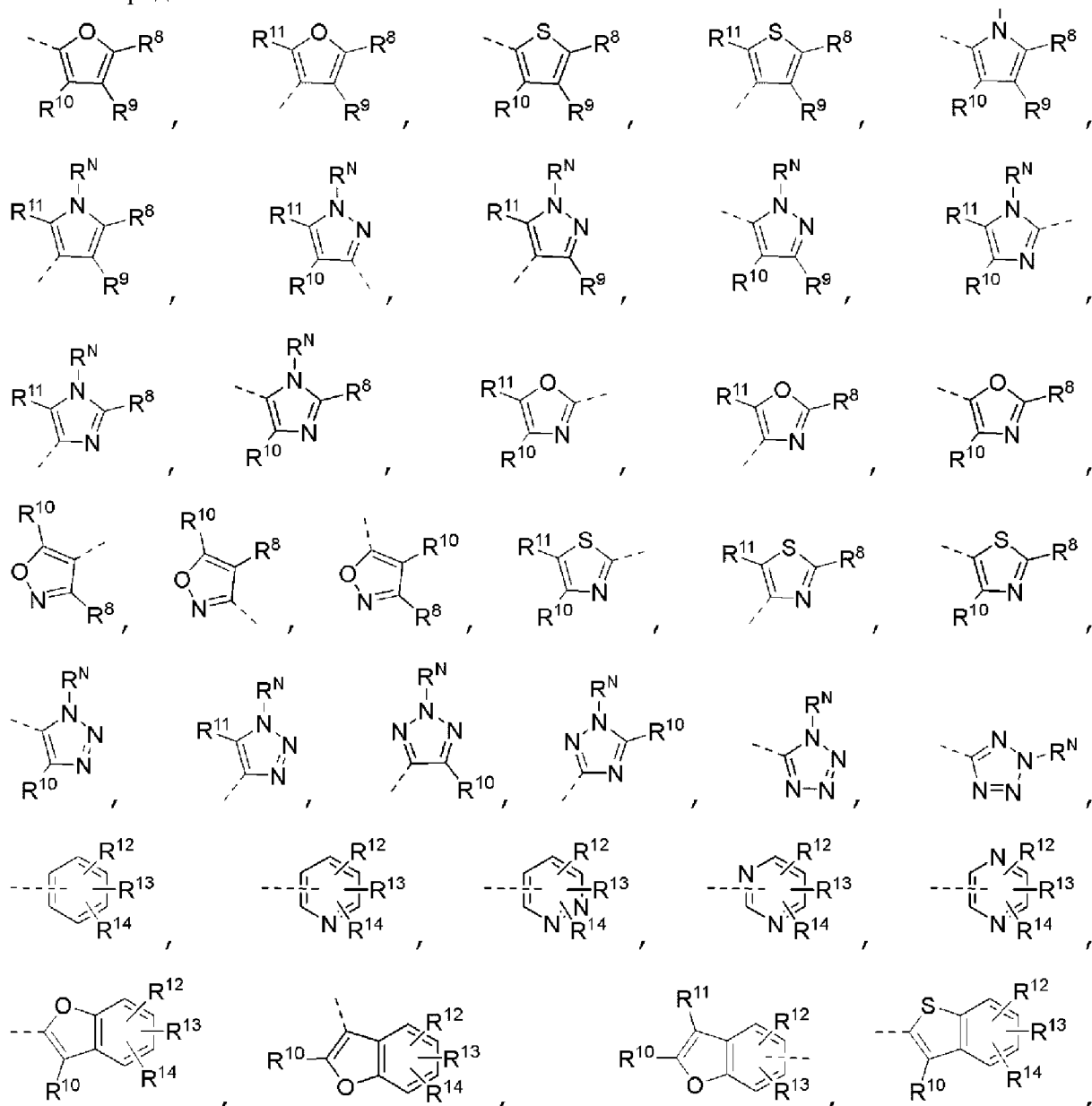
L представляет $-L^1-L^2-$;

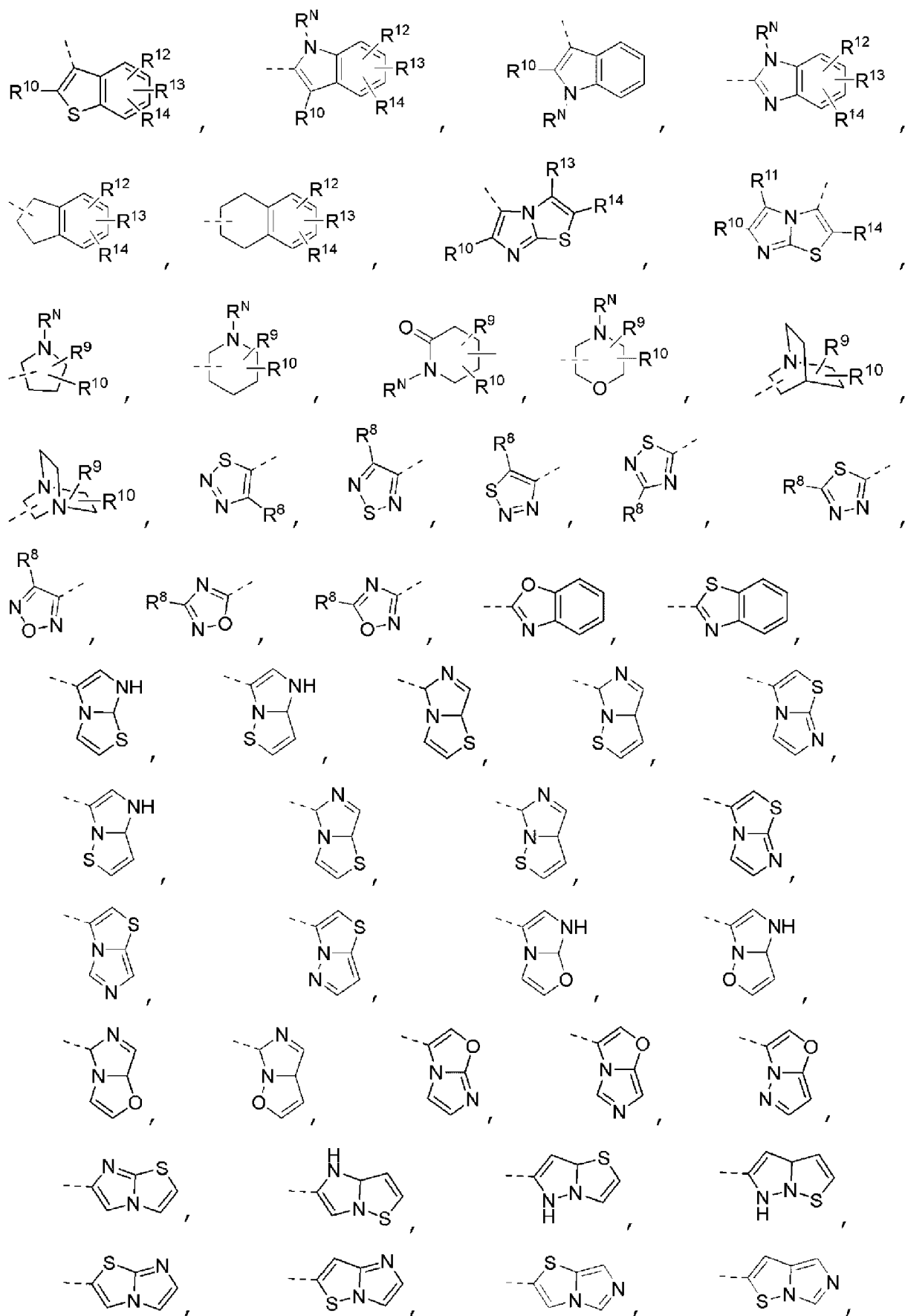
L^1 представляет $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CO}-$ или $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-$;

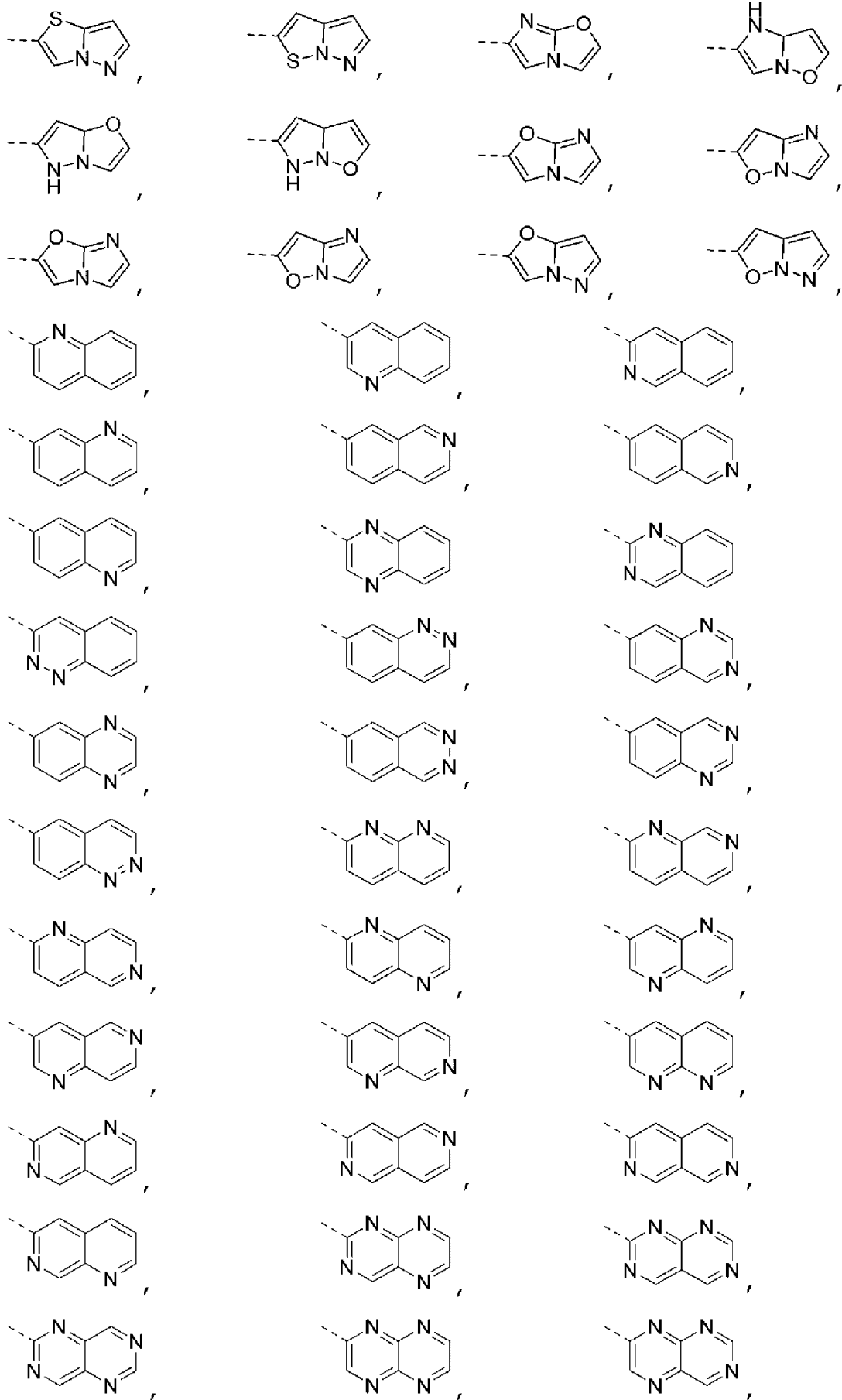
L^2 представляет химическую связь, $-\text{NR}^{\text{N}1}-$, $-\text{NR}^{\text{N}1}\text{CH}_2-$, $\text{NR}^{\text{N}1}\text{CH}_2\text{CH}_2-$ или $-\text{NR}^{\text{N}1}\text{CH}(\text{CH}_3)-$,

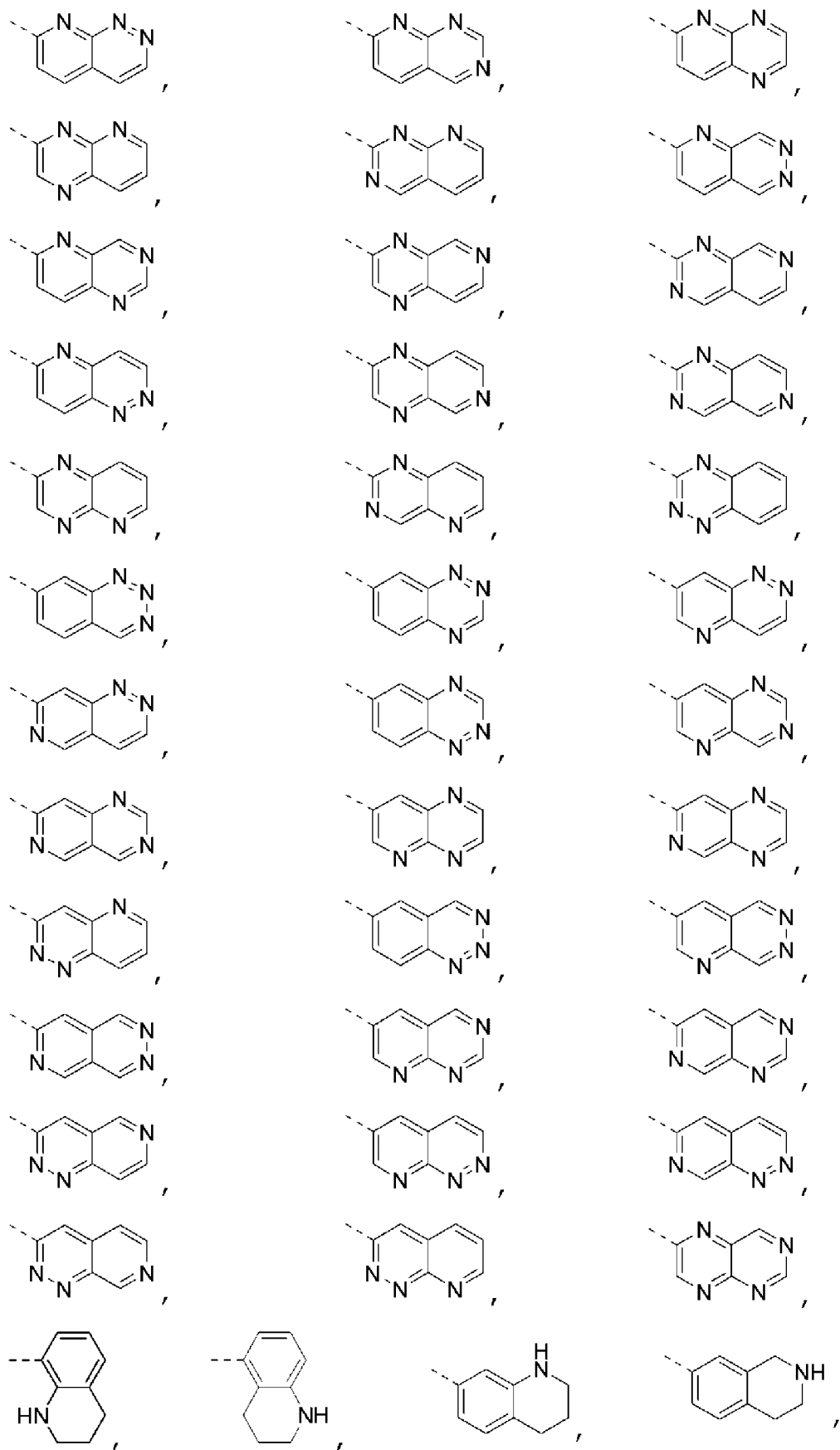
R^1 представляет  ;

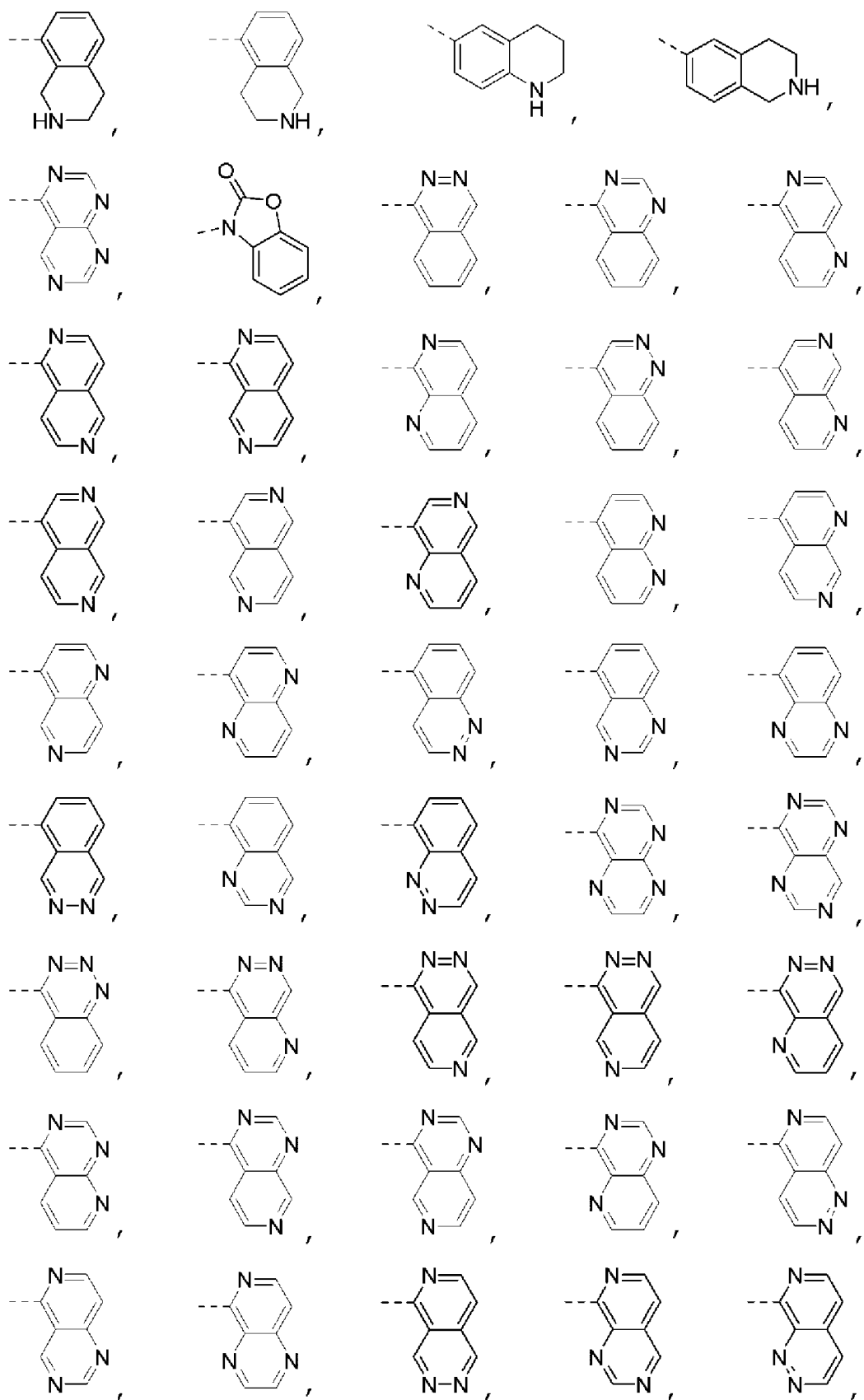
R^2 представляет

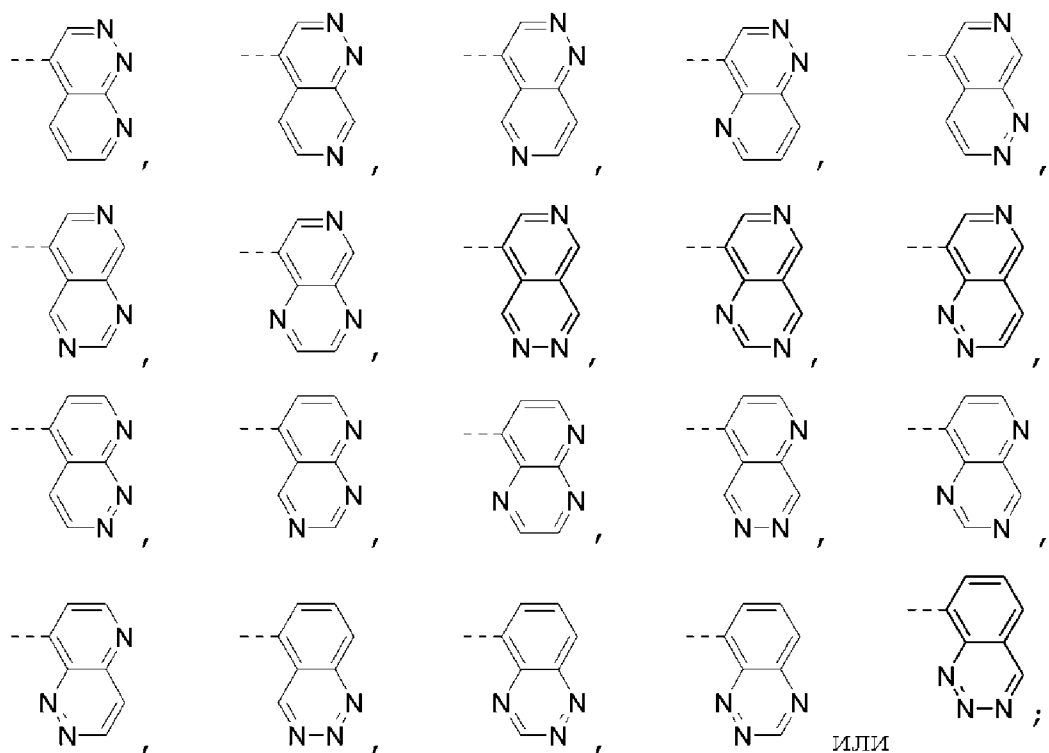












где незамещенные бициклические остатки могут быть замещены с помощью от 1 до 5 заместителей $R^9 - R^{14}$ и R^N и, предпочтительно, с помощью от 1 до 3 заместителей $R^{11} - R^{13}$;

R^3 представляет цикло[1.1.1]пентил, бицикло[2.1.1]-гексил, бицикло[2.2.1]гептил, бицикло[3.1.1]гептил, бицикло[2.2.2]октил, бицикло[3.2.1]октил, бицикло[3.2.2]-нонил, бицикло[3.3.2]децил, бицикло[3.3.3]ундецил, 4-гомоизо-твистил, адамантил, диамантил или гексаметилентетраминил, и упомянутые выше остатки необязательно содержат одну или более $C=C$ двойную связь и/или необязательно защищены одним или более из R^a , R^b , R^c , R^d и R^e ;

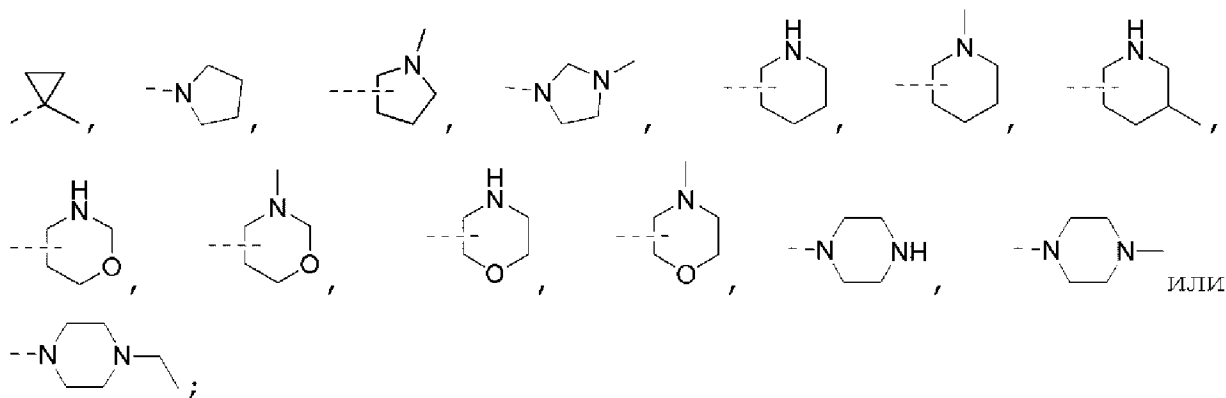
каждый из R^a , R^b , R^c , R^d и R^e независимо представляет собой -H, -F, -Cl, -Br, -CN, -OH, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CHF₂, -CF₃, -CH₂CF₃, -COCH₃, -COCH₂CH₃, -CO₂H, -CO₂CH₃, -CO₂C₂H₅, -CONH₂, -CONHCH₃, -CON(CH₃)₂, -CONHC₂H₅, -CH₂CO₂H, -CH₂CO₂CH₃, -CH₂CO₂C₂H₅, -CH₂CONH₂, -CH₂CONHCH₃, -CH₂CON(CH₃)₂, -CH₂CONHC₂H₅, -NHCOCH₃, -NHCOC₂H₅, -NHCOCF₃, -NHCOC₂H₅CF₃, -NHSO₂CH₃, -NHSO₂C₂H₅, -NHSO₂CHF₂, -NHSO₂CF₃ или -NHSO₂CH₂CF₃;

R^4 представляет собой -NR⁶R⁷;

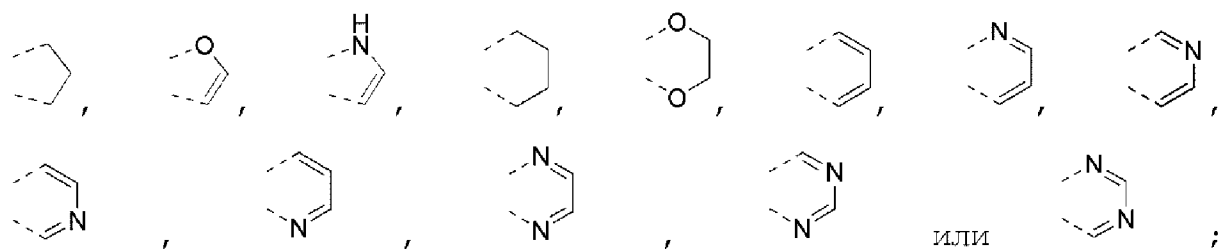
R^6 представляет собой -CH₂CH₃, и R^7 представляет собой -H;

каждый из R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} и R^{14} независимо представляет собой -H, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -CN, -NO₂, -CH₃, -C₂H₅, -C₃H₇, -CH(CH₃)₂, -C₄H₉, -CH₂-CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)-C₂H₅, -C(CH₃)₃, -цикло-C₃H₅, -CH₂-цикло-C₃H₅, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂Cl, -CH₂Br, -CH₂I, -CH₂-CH₂F, -CH₂-CHF₂, -CH₂-CF₃, -CH₂-CH₂Cl, -CH₂-CH₂Br, -CH₂-CH₂I, -CH₂OH, -OCH₃, -OC₂H₅, -OC₃H₇, -OCH(CH₃)₂, -OC(CH₃)₃, -OC₄H₉, -OCHF₂, -OCF₃, -OCH₂CF₃, -OC₂F₅, -OCH₂OCH₃, -O-цикло-C₃H₅, -OCH₂-цикло-C₃H₅,

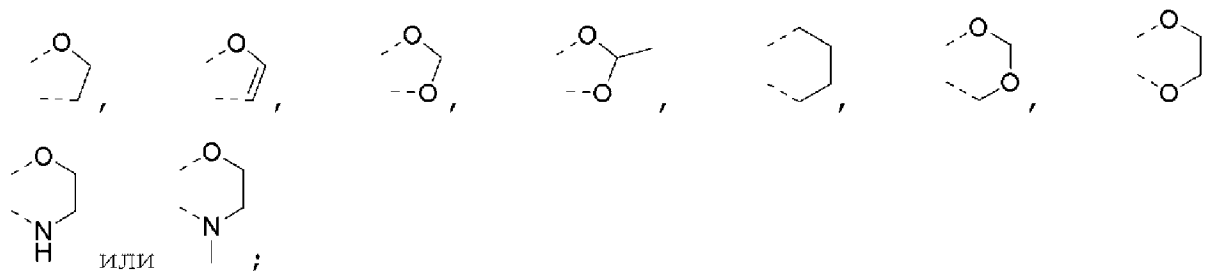
-O-C₂H₄-цикло-C₃H₅, -CHO, -COCH₃, -COCF₃, -COC₂H₅, -COC₃H₇, -COCH(CH₃)₂, -COC(CH₃)₃, -COOH, -COOCH₃, -COOC₂H₅, -COOC₃H₇, -COOCH(CH₃)₂, -COOC(CH₃)₃, -OOC-CH₃, -OOC-CF₃, -OOC-C₂H₅, -OOC-C₃H₇, -OOC-CH(CH₃)₂, -OOC-C(CH₃)₃, -NH₂, -NHCH₃, -NHC₂H₅, -NHC₃H₇, -NHCH(CH₃)₂, -NHC(CH₃)₃, -N(CH₃)₂, -N(C₂H₅)₂, -N(C₃H₇)₂, -N[CH(CH₃)₂]₂, -N[C(CH₃)₃]₂, -NHCOCH₃, -NHCOCF₃, -NHCOC₂H₅, -NHCOC₃H₇, -NHCOCH(CH₃)₂, -NHCOC(CH₃)₃, -CONH₂, -CONHCH₃, -CONHC₂H₅, -CONHC₃H₇, -CONHCH(CH₃)₂, -CONH—цикло-C₃H₅, -CONHC(CH₃)₃, -CON(CH₃)₂, -CON(C₂H₅)₂, -CON(C₃H₇)₂, -CON[CH(CH₃)₂]₂, -CON[C(CH₃)₃]₂, -SO₂NH₂, -SO₂NHCH₃, -SO₂NHC₂H₅, -SO₂NHC₃H₇, -SO₂NHCH(CH₃)₂, -SO₂NH—цикло-C₃H₅, -SO₂NHC(CH₃)₃, -SO₂N(CH₃)₂, -SO₂N(C₂H₅)₂, -SO₂N(C₃H₇)₂, -SO₂N[CH(CH₃)₂]₂, -SO₂N[C(CH₃)₃]₂, -NHSO₂CH₃, -NHSO₂CF₃, -NHSO₂C₂H₅, -NHSO₂C₃H₇, -NHSO₂CH(CH₃)₂, -NHSO₂C(CH₃)₃, —CH=CH₂, —CH₂—CH=CH₂, —C(CH₃)=CH₂, —CH=CH—CH₃, —C≡CH, —C≡C—CH₃, —CH₂—C≡CH, —Ph, —O—Ph, —O—CH₂—Ph,



или R⁸ и R⁹ или R⁹ и R¹⁰ могут образовывать одно из следующих пятичленных или шестичленных колец:



или R¹² и R¹³ или R¹³ и R¹⁴ могут образовывать одно из следующих пятичленных или шестичленных колец:



R^N представляет -H, $-\text{CH}_3$, $-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{C}_3\text{H}_7$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}_4\text{H}_9$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{цикло-}\text{C}_3\text{H}_5$, $-\text{цикло-}\text{C}_4\text{H}_7$, $-\text{цикло-}\text{C}_5\text{H}_9$, $-\text{CH}_2-\text{цикло-}\text{C}_3\text{H}_5$, $-\text{CH}_2-\text{цикло-}\text{C}_4\text{H}_7$, $-\text{CH}_2-\text{цикло-}\text{C}_5\text{H}_9$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}_2\text{Br}$, $-\text{CH}_2\text{I}$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{Br}$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{I}$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{CHO}$, $-\text{COCH}_3$, $-\text{COC}_2\text{H}_5$, $-\text{COC}_3\text{H}_7$, $-\text{COCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{COC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CO-цикло-}\text{C}_3\text{H}_5$, $-\text{CO-цикло-}\text{C}_4\text{H}_7$, $-\text{CO-цикло-}\text{C}_5\text{H}_9$, $-\text{COOCH}_3$, $-\text{COOC}_2\text{H}_5$, $-\text{COOC}_3\text{H}_7$, $-\text{COOCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{COOCH}_2\text{Ph}$, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2\text{CF}_3$, $-\text{SO}_2\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{SO}_2\text{C}_3\text{H}_7$, $-\text{SO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{SO}_2-\text{цикло-}\text{C}_3\text{H}_5$ или $-\text{SO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$;

R^{N1} представляет -H, $-\text{CH}_3$ или $-\text{CH}_2\text{CH}_3$;

или к его диастереомеру, энантиомеру, смеси диастереомеров, смеси энантиомеров, рацемату, сольвату, гидрату или его фармацевтически приемлемой соли.

Авторы изобретения обнаружили, что раскрытые в настоящем изобретении обратимые ингибиторы формулы (I), имеющие мостиковый бициклический остаток R^3 , проявляют повышенную активность по сравнению с соединениями известного уровня техники. В частности, в изобретении продемонстрировано, что соединения по изобретению обладают повышенной ингибирующей активностью по сравнению с известными соединениями, содержащие ароматические фрагменты R^3 вместо мостиковых бициклических остатков. Для подтверждения патентоспособности соединений по настоящему изобретению, известные соединения из патента США № 9434763 B2 и патента США № 11072634 B2 (ссылка 1 (E16 из патента США № 11,072,634 B2), ссылка 3 (A8 из патента США № 9434763 B2) и ссылка 4) синтезировали и испытывали в качестве референсных соединений для сравнения с наиболее близкими к ним соединениями по настоящему изобретению. Для этого, данные по ингибированию получали методом классического флуоресцентного анализа трансамидирования (включения дансилкадаверина в метилированный казеин, DCC-анализ), как описано in Büchold et al. Büchold, C.; Hils, M.; Gerlach, U.; Weber, J.; Pelzer, C.; Heil, A.; Aeschlimann, D.; Pasternack, R. Features ZED1227: The First-In-Class Tissue Transglutaminase Inhibitor Undergoing Clinical Evaluation for the Treatment of Celiac Disease. Cells 2022, 11, 1667. <https://doi.org/10.3390/cells11101667>. Казеин является одним из наиболее известных высокомолекулярных (24 кДа) белковых субстратов для трансглутаминаз. Данные по ингибированию соединений по изобретению сравнивали с ингибированием соединениями, раскрытыми в патенте США № 9434763 B2, в частности, с соединением A8, которое обозначается в изобретении как ссылка 3. Следует отметить, что значения IC_{50} соединений A8, опубликованные в патенте США № 9434763 B2, и E16 из патента США № 11072634 B2, не могут быть сопоставлены с

настоящими данными, так как они получены методом флуорогенного изопептидазного анализа.

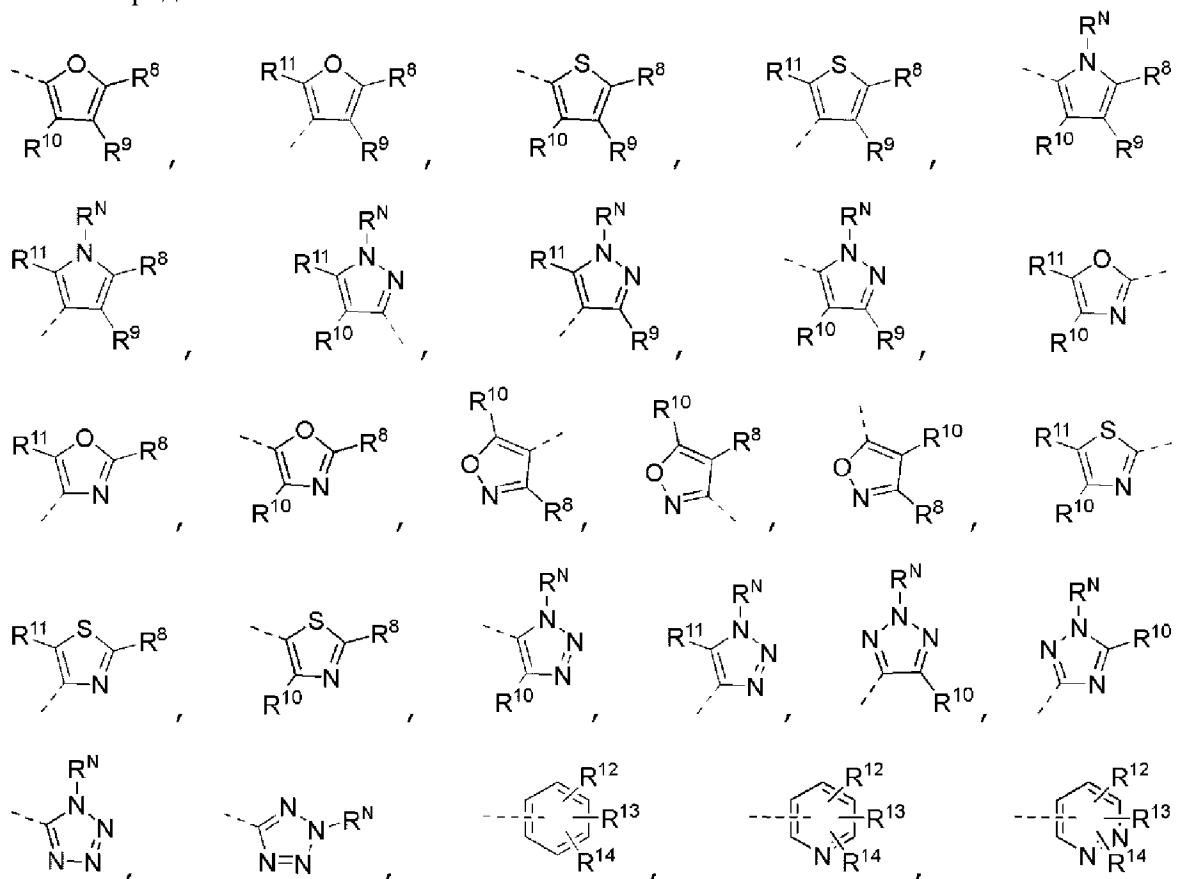
Так, например, соединения формулы (I), активность которых оценивали условным сокращенным обозначением "А", проявляли эффективность приблизительно в 100 раз более высокую по сравнению с Ref. 3 (А8). Аналогичная аргументация применима и для Ref. 4. Соединение Ref. 4 также демонстрирует, что ароматический фрагмент этого референсного соединения сильно уменьшает ингибирующую активность в отношении TG2.

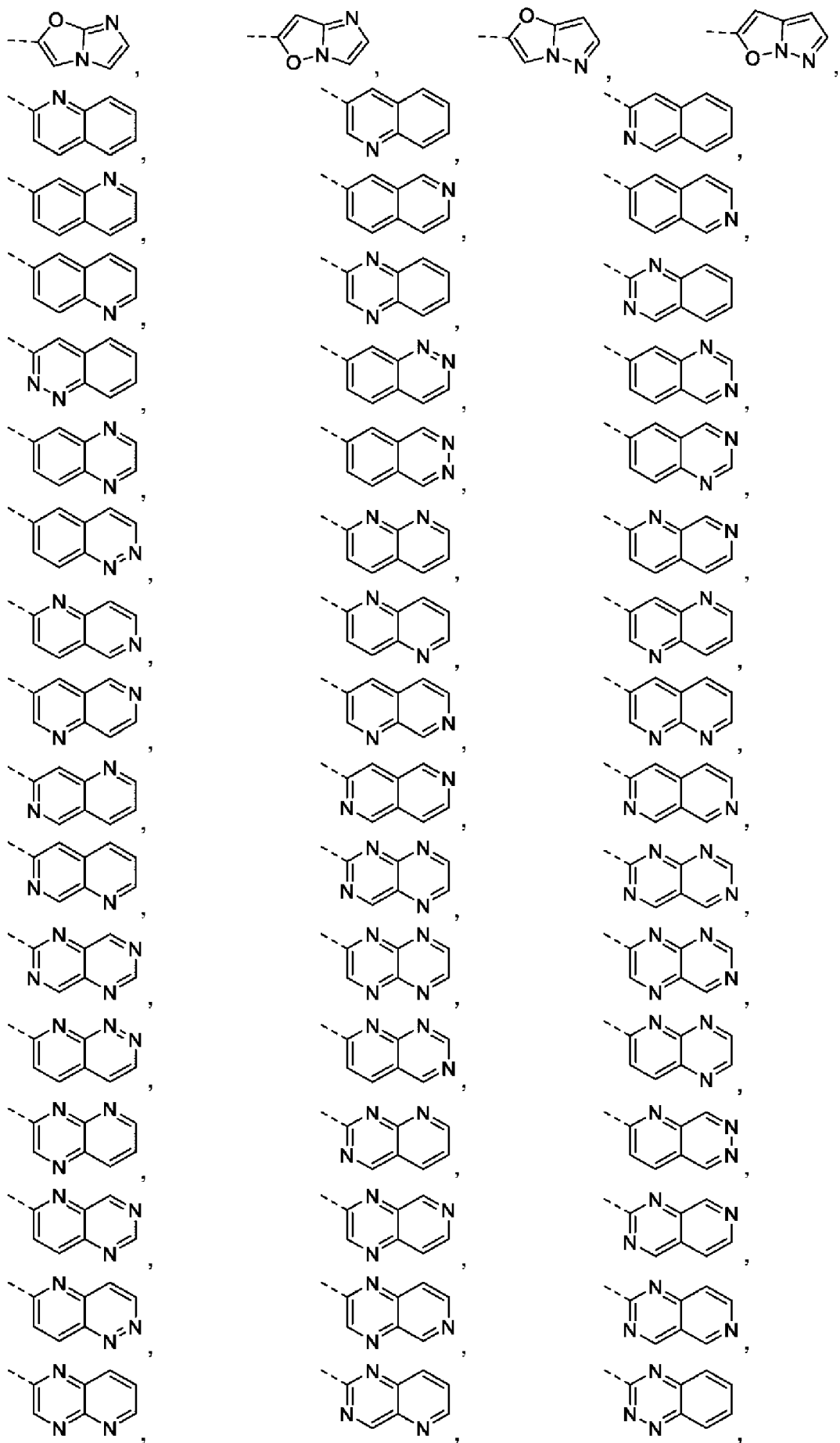
Соответственно, специалист в этой области мог бы исключить ароматические фрагменты, например, фенильную группу. Общеизвестно, что мостиковые циклоалкильные группы являются неклассическими биоизостерами фенильной группы. При замене фенильной группы в А8, например, на адамантановую группу, специалист в этой области может ожидать аналогичных физико-химических или биохимических свойств, за исключением прилагаемых усилий. Поскольку очевидно, что ароматические фрагменты не являются предпочтительными, то мостиковые циклоалкильные группы не будут считать в качестве групп, способных улучшить свойства соединений.

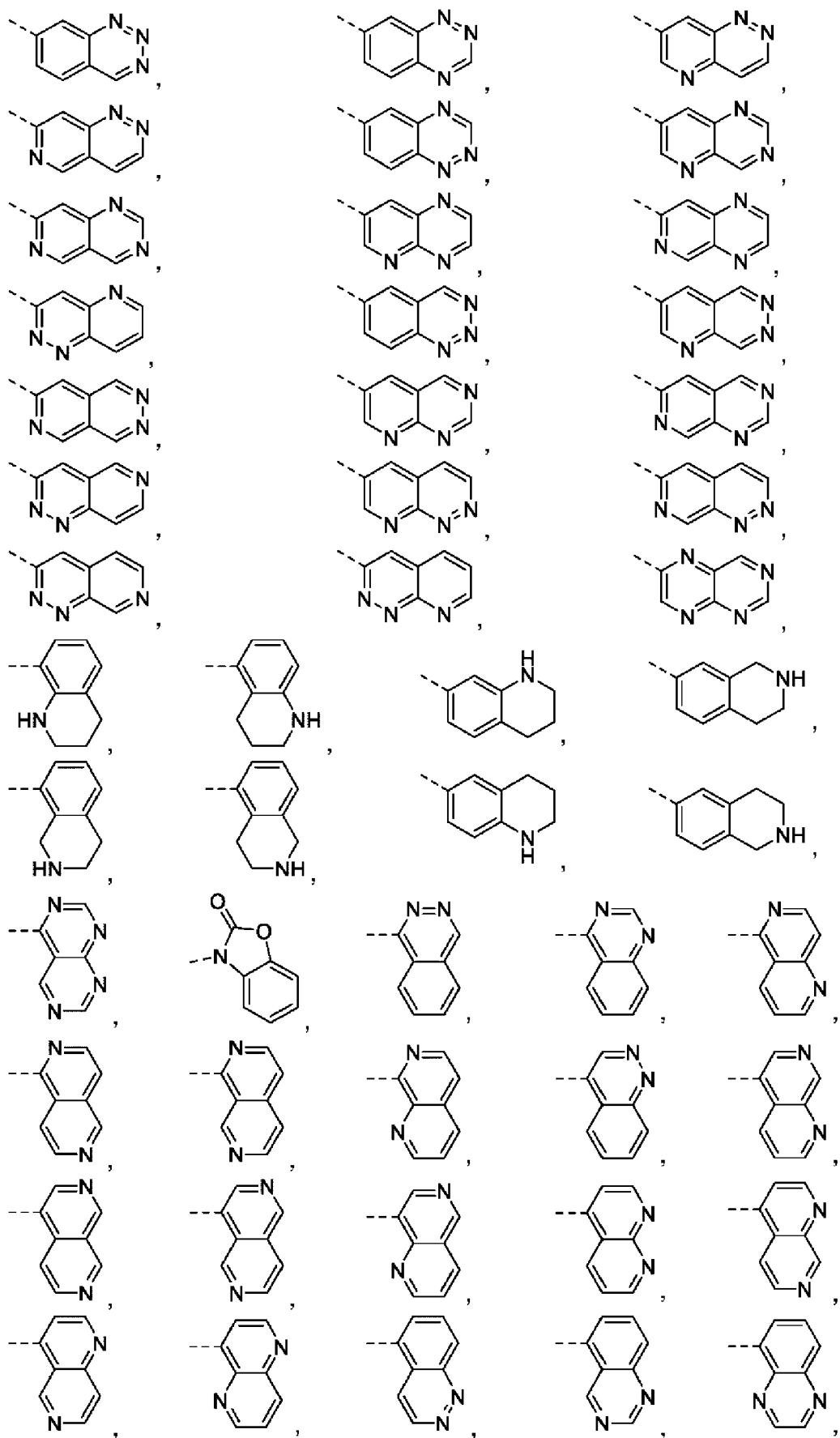
Удивительно, но соединения по изобретения демонстрируют, что мостиковые циклоалкильные группы повышают величину активности соединений на порядки по сравнению с ароматическими референсными соединениями. Поэтому, авторы изобретения считают, что описанные мостиковые циклоалкильные группы относятся к категории исключительно высокого изобретательского уровня.

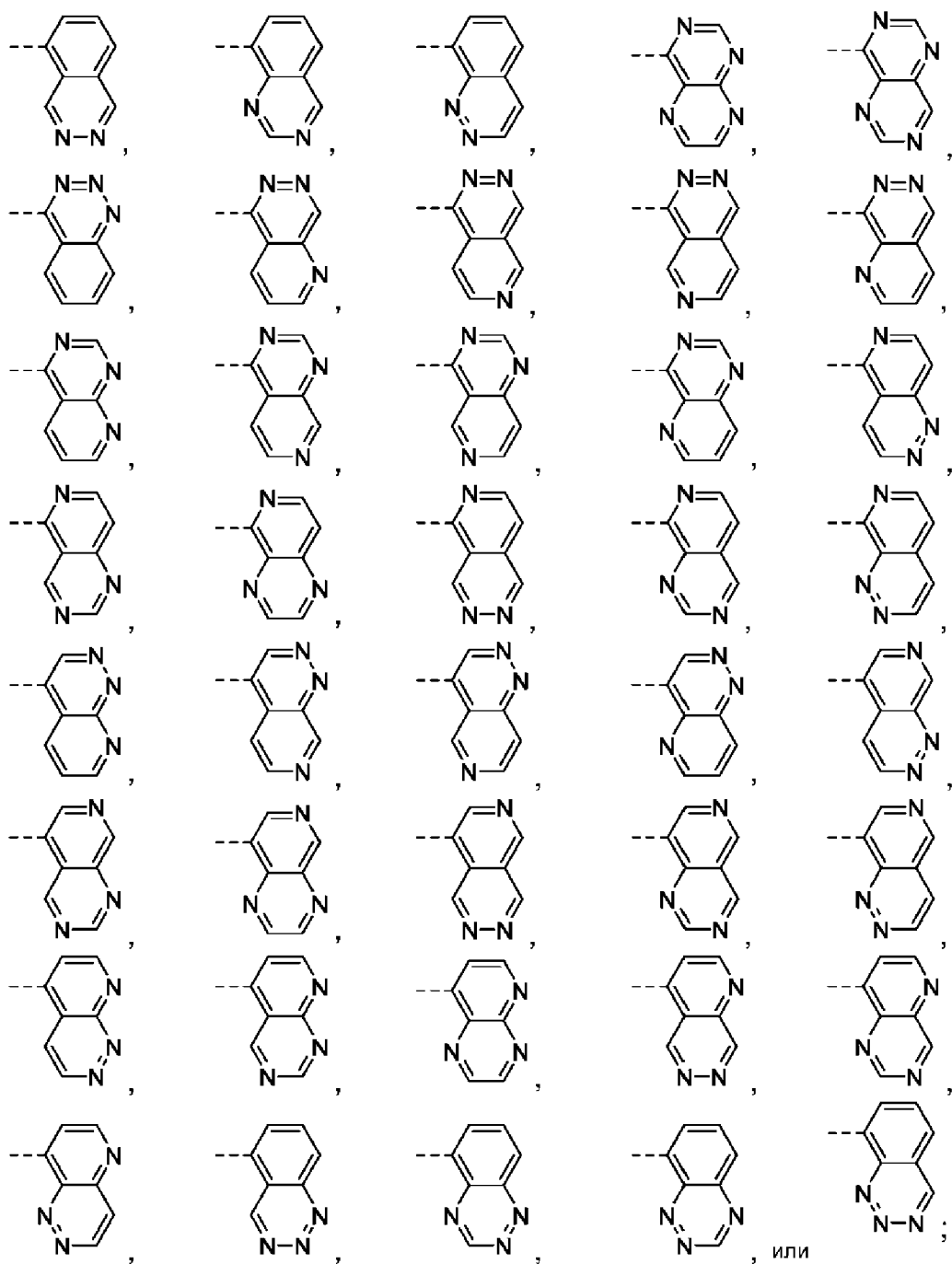
В еще одном наборе предпочтительных соединений

R^2 представляет

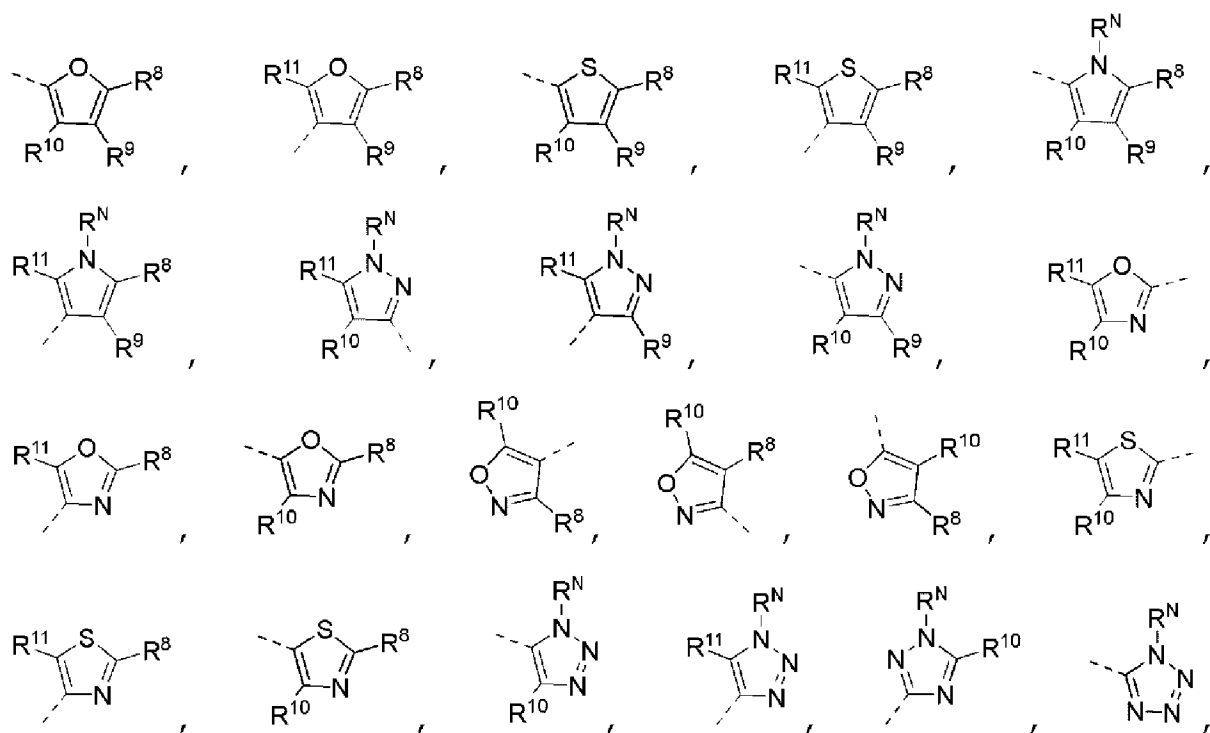


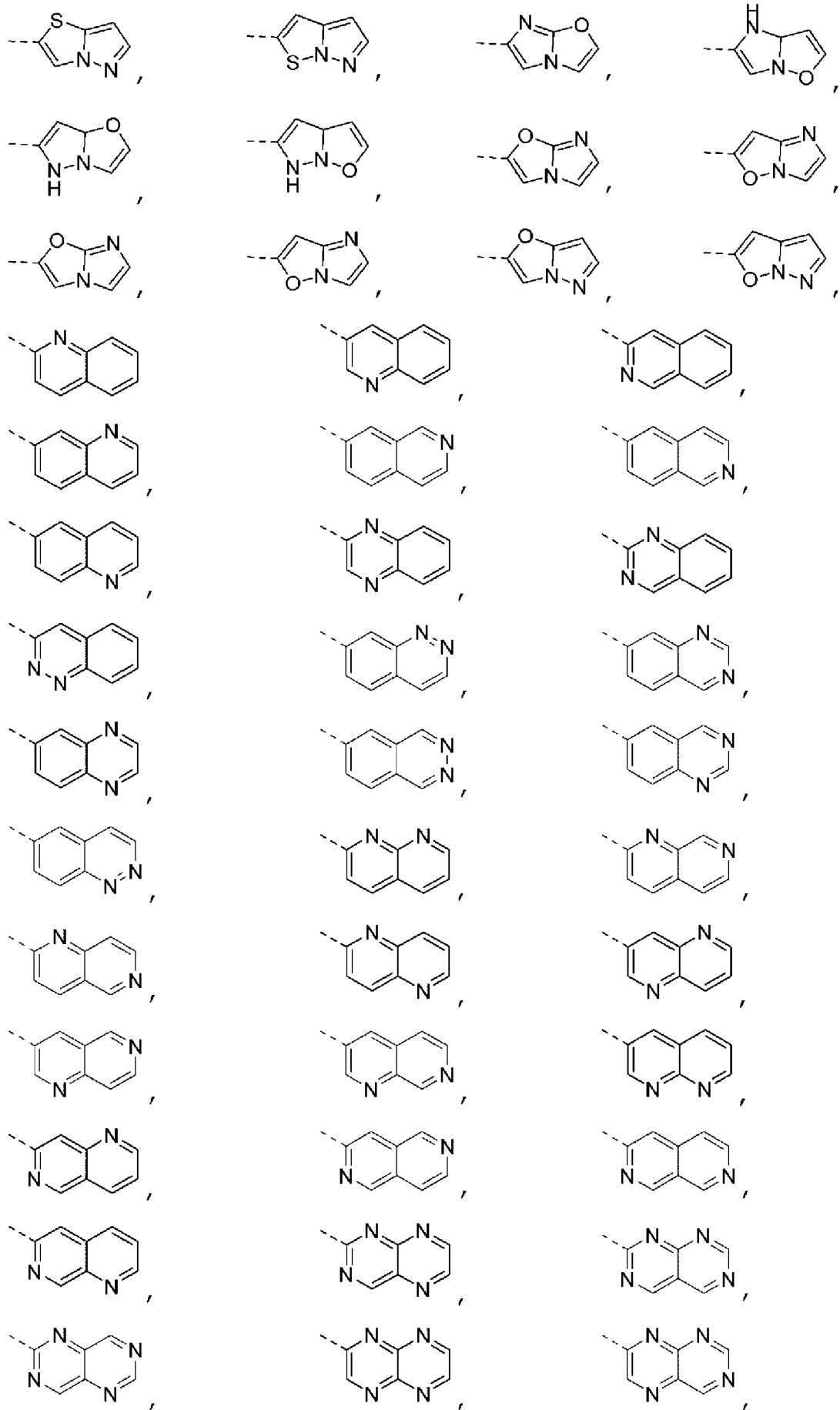


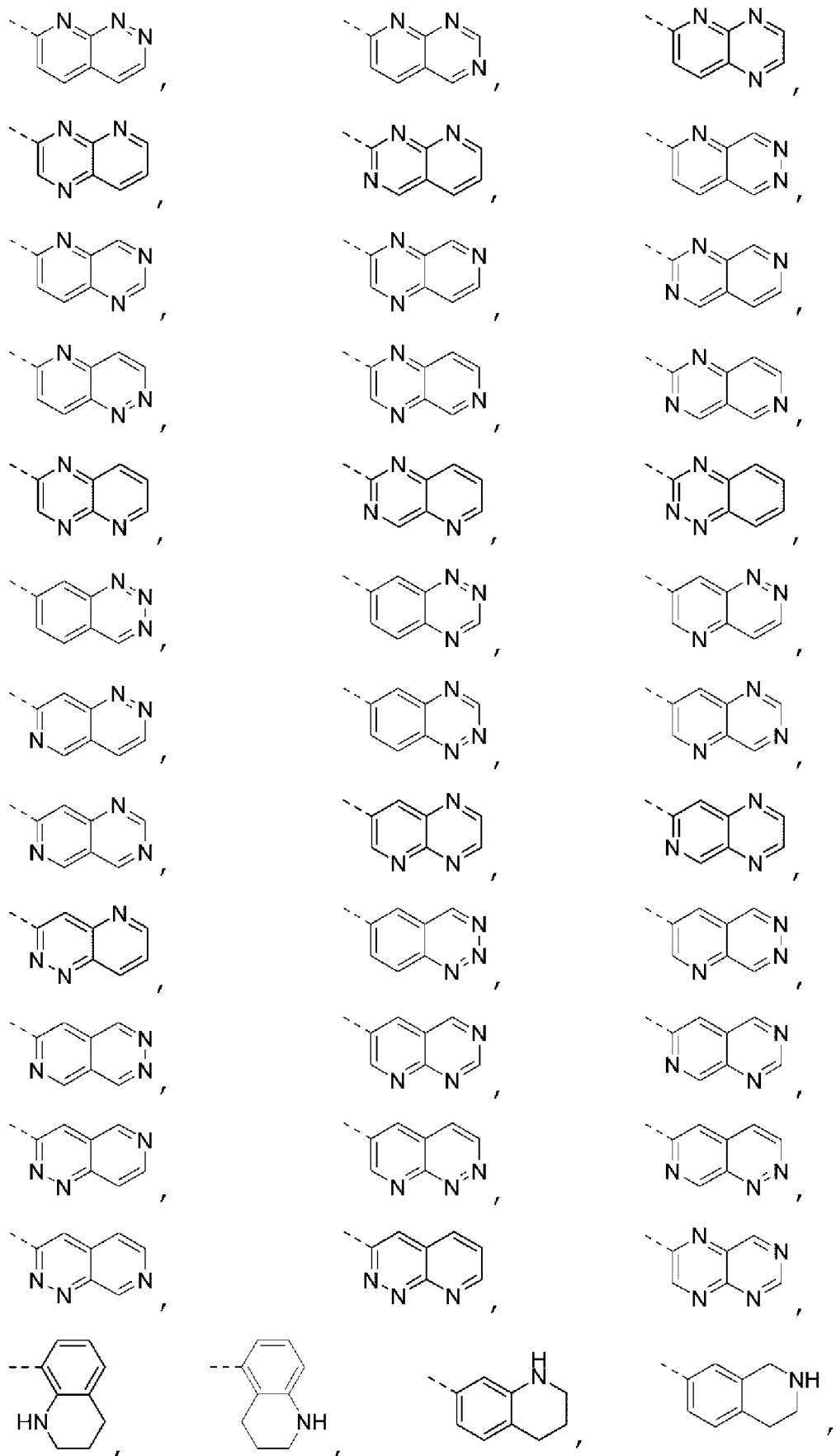


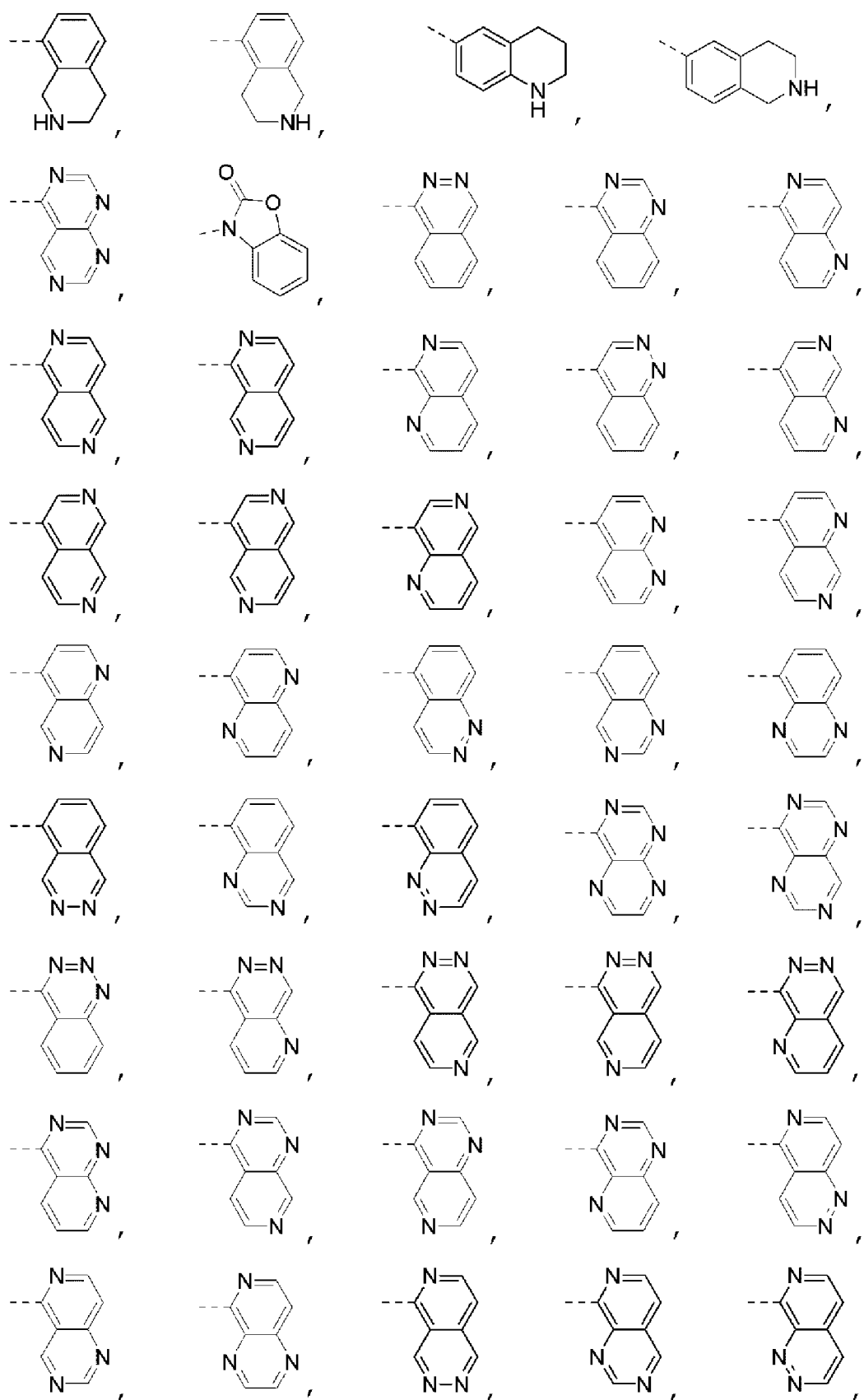


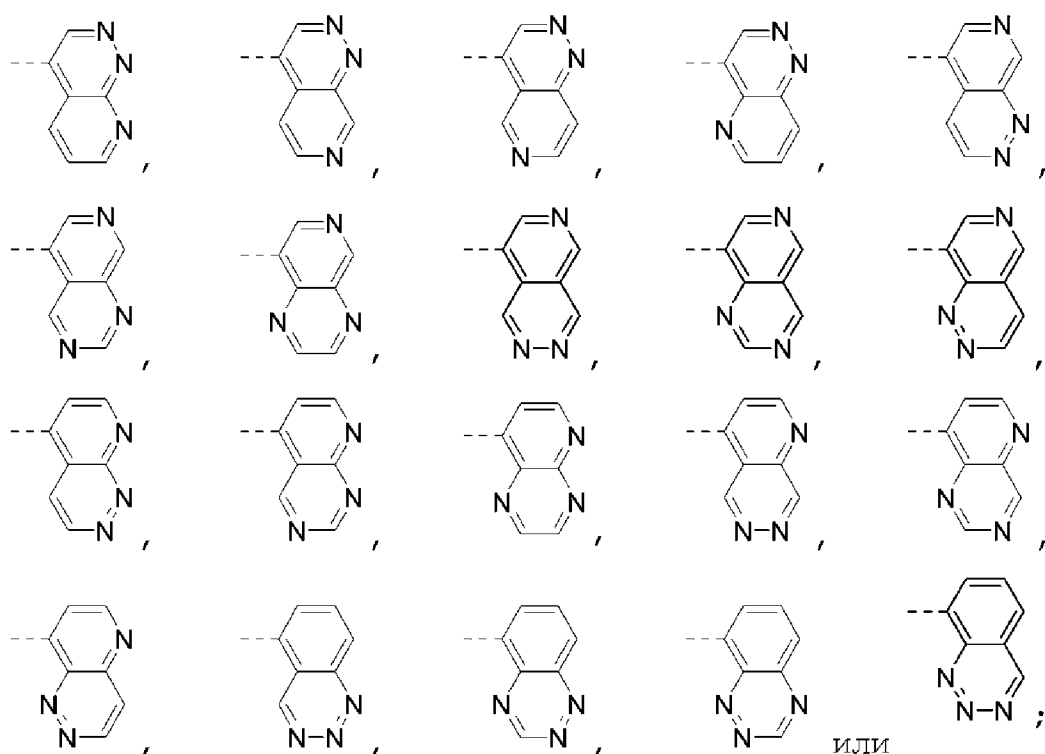
где незамещенные бициклические остатки могут быть замещены с помощью от 1 до 5 заместителей $R^9 - R^{14}$ и R^N ; и, предпочтительно, с помощью от 1 до 3 заместителей $R^{11} - R^{13}$; и заместители $R^9 - R^{14}$ и R^N имеют значения, определенные в формуле (I); и, более предпочтительно, R^2 представляет





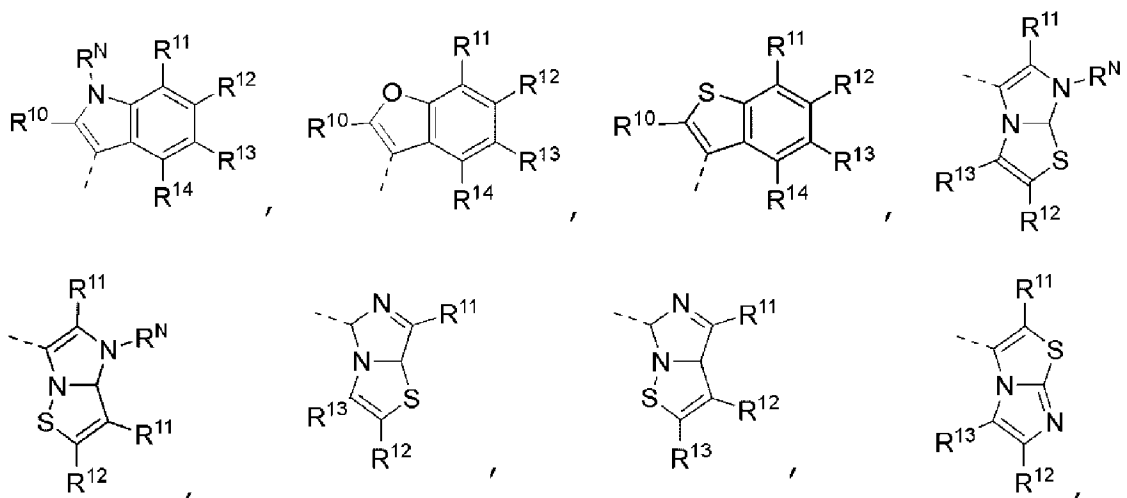


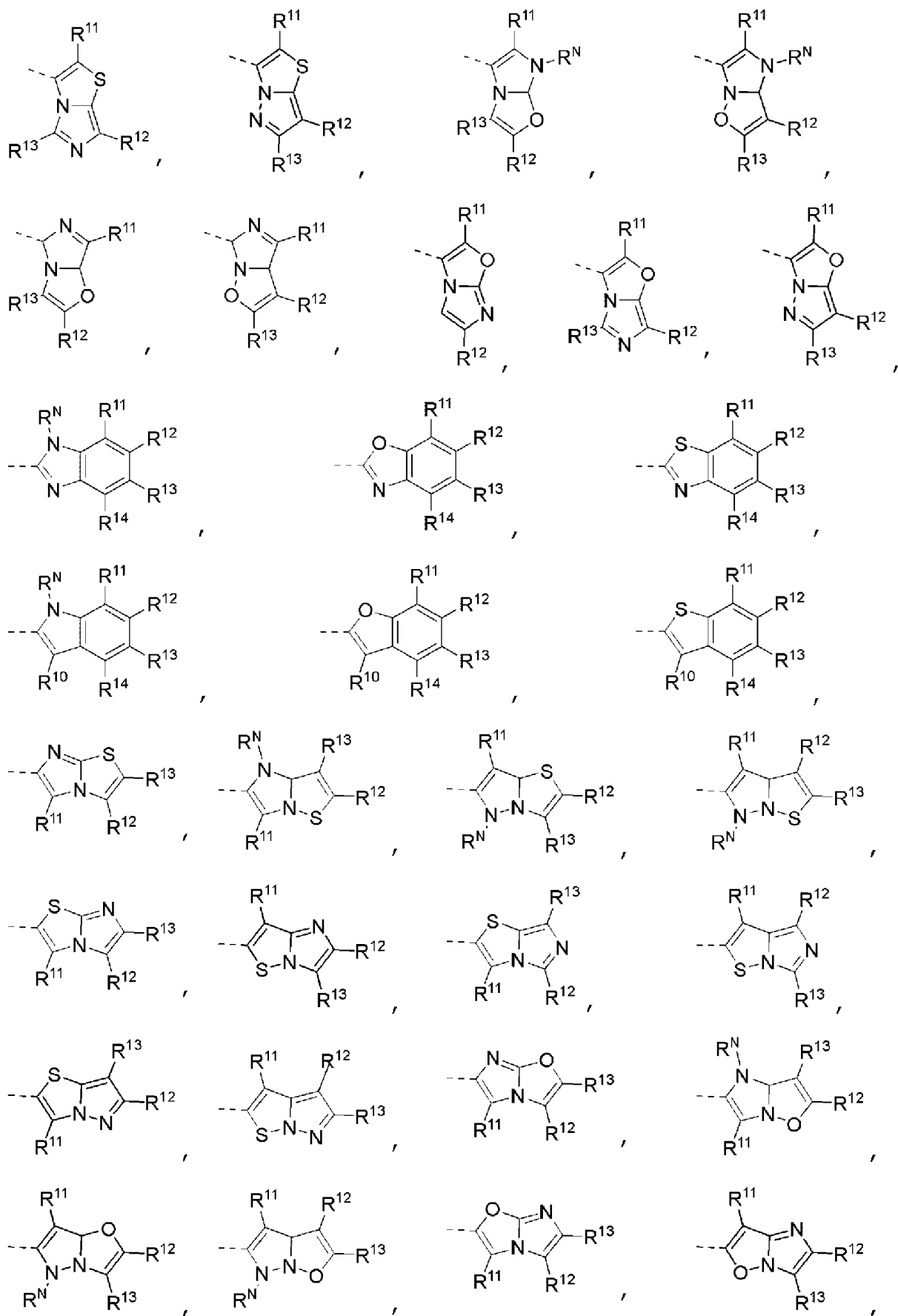


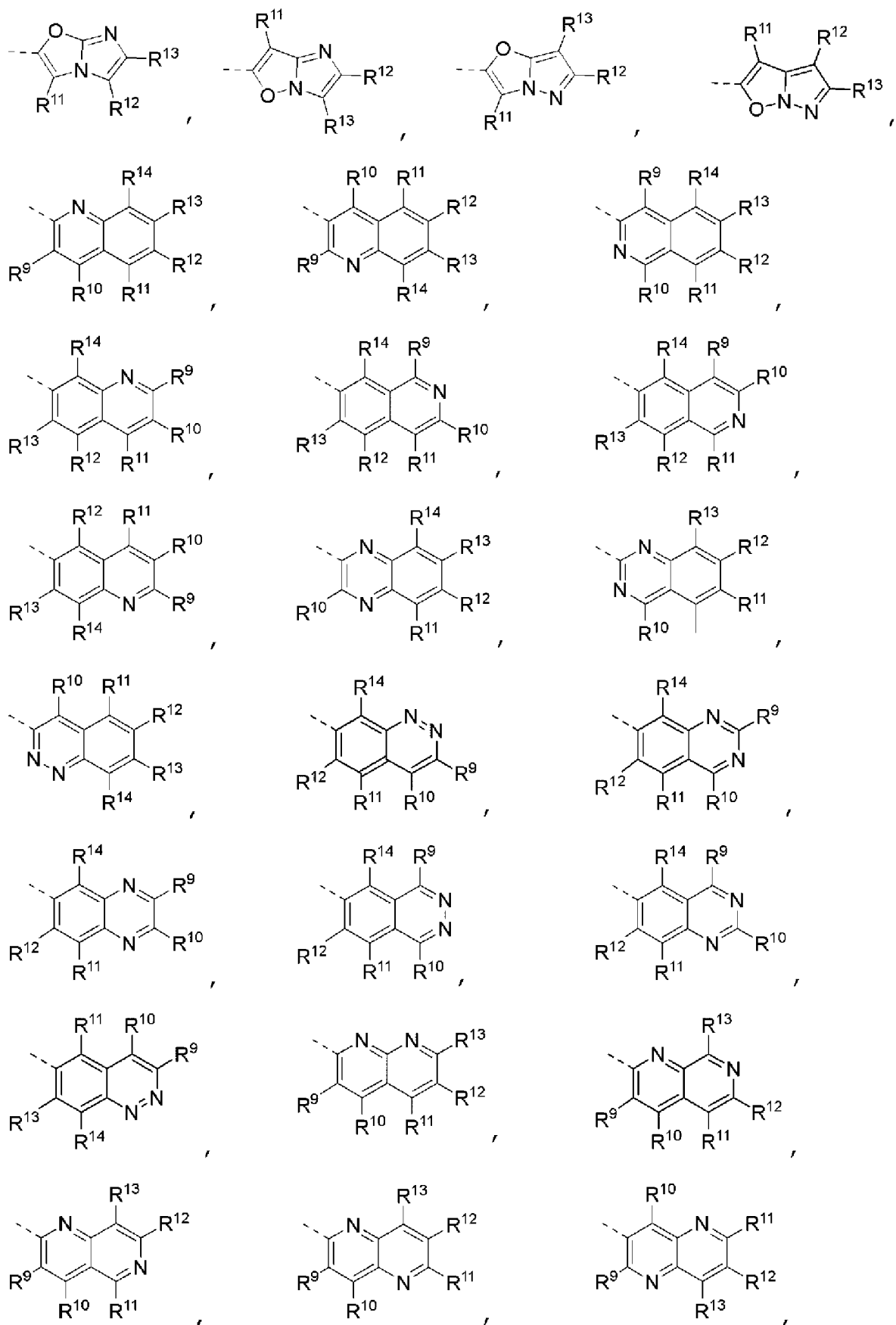


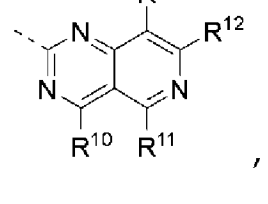
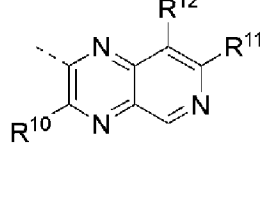
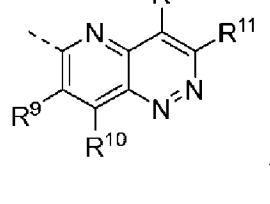
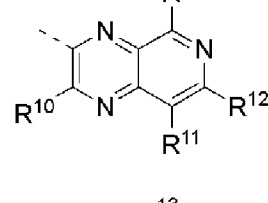
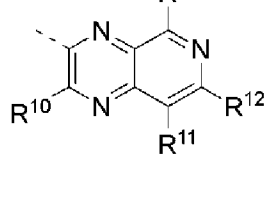
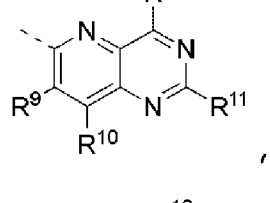
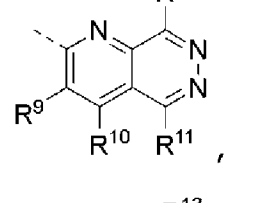
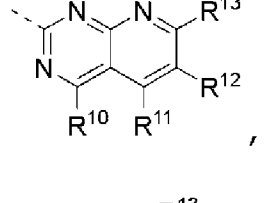
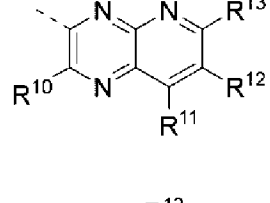
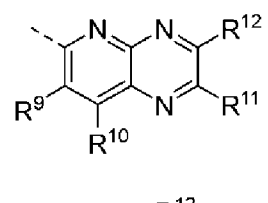
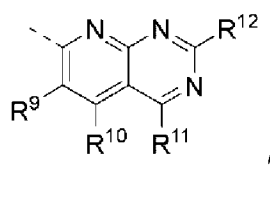
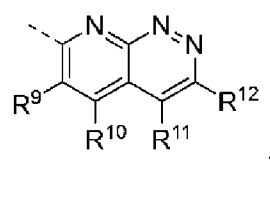
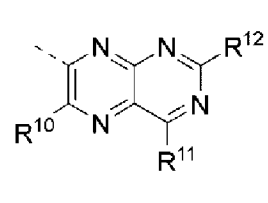
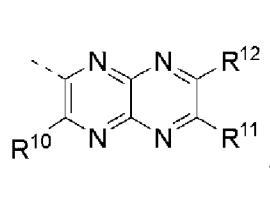
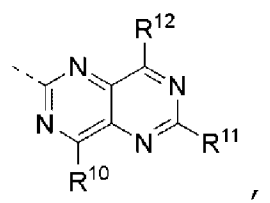
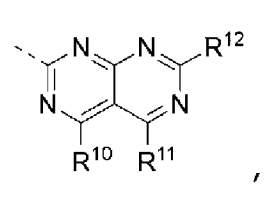
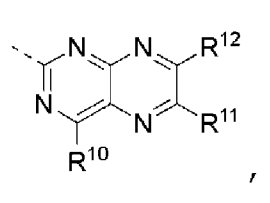
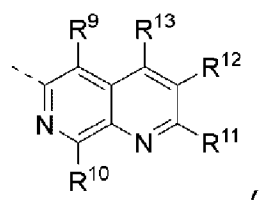
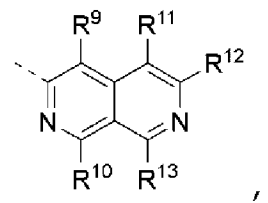
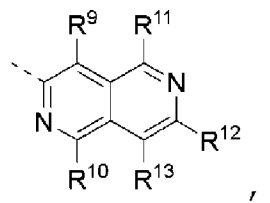
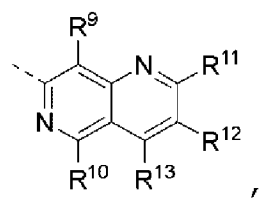
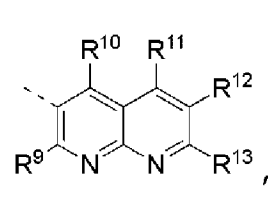
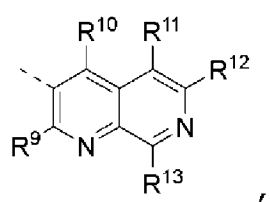
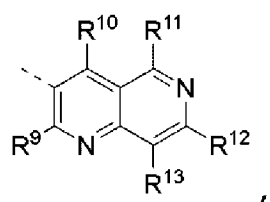
где незамещенные бициклические остатки могут быть замещены с помощью от 1 до 5 заместителей R^9 - R^{14} и R^N ; и, предпочтительно, с помощью от 1 до 3 заместителей R^{11} - R^{13} ; и заместители R^9 - R^{14} и R^N имеют значения, определенные в изобретении.

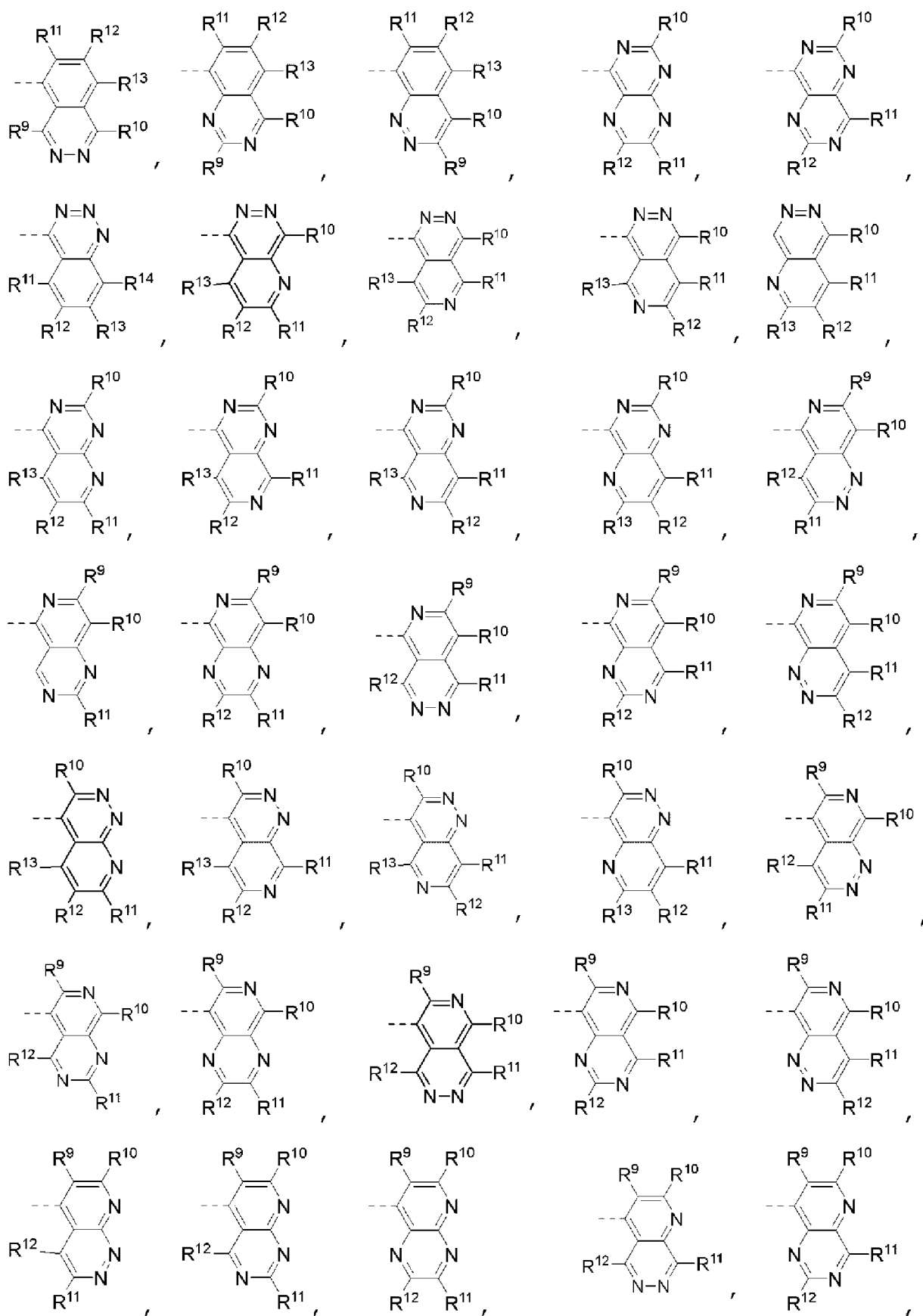
Предпочтительно, когда незамещенные бициклические остатки, которые могут быть замещены с помощью от 1 до 5 заместителей R^9 - R^{14} и R^N , имеют следующую структуру, и заместители R^9 - R^{14} и R^N имеют значения, определенные в изобретении:

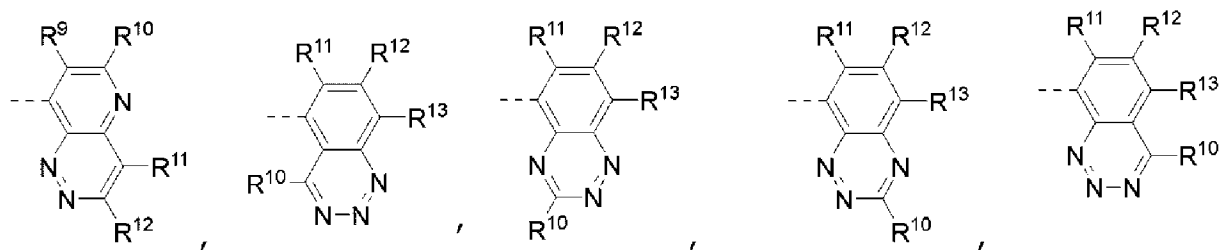




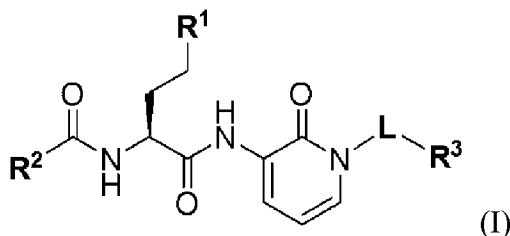








Также предпочтительными являются соединения общей формулы (I)



где

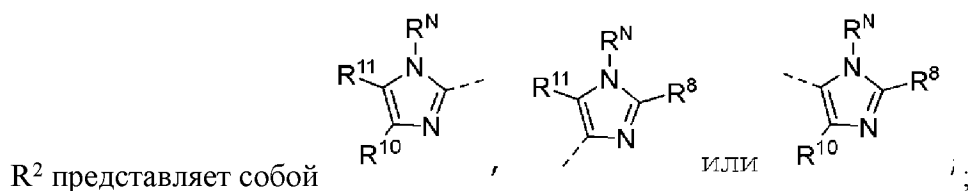
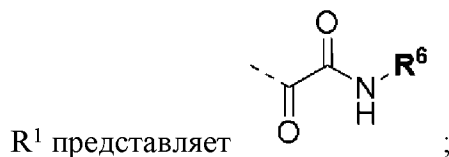
L представляет $-L^1-L^2-$;

L^1 представляет $-\text{CH}_2\text{CO}-$;

L^2 представляет $-\text{NR}^{\text{N}1}-$, и R^3 представляет 1-адамантил; или

L^2 представляет $-\text{NR}^{\text{N}1}\text{CH}_2-$, и R^3 представляет 2-бицикло-[3.1.1]гептил,

и упомянутые выше 1-адамантильные и 2-бицикло[3.1.1]-гептильные остатки необязательно содержат одну или более C=C двойную связь и/или необязательно замещены одним или более из R^a , R^b , R^c , R^d и R^e ;

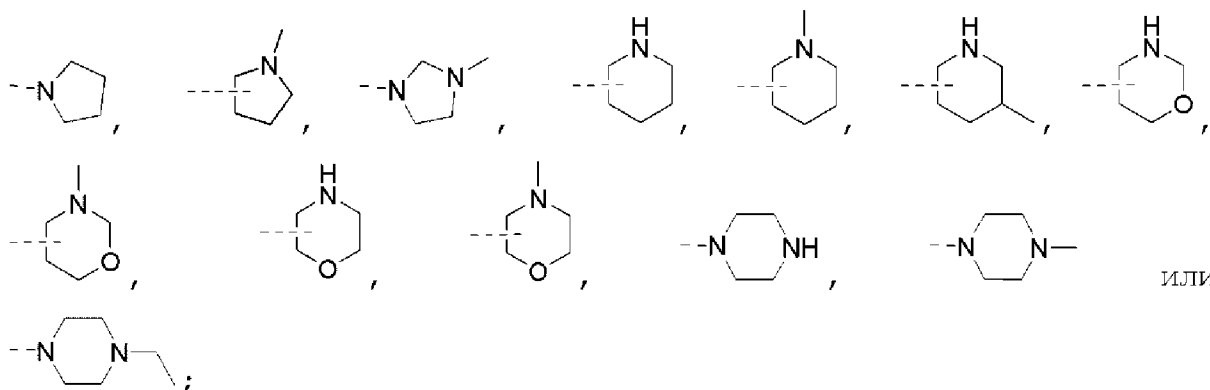


R^6 представляет собой $-\text{C}_2\text{H}_5$;

каждый из R^a , R^b , R^c , R^d и R^e независимо представляет собой -H, -F, -Cl, -Br, -CN, -OH, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CHF₂, -CF₃, -CH₂CF₃, -COCH₃, -COCH₂CH₃, -CO₂H, -CO₂CH₃, -CO₂C₂H₅, -CONH₂, -CONHCH₃, -CON(CH₃)₂, -CONHC₂H₅, -CH₂CO₂H, -CH₂CO₂CH₃, -CH₂CO₂C₂H₅, -CH₂CONH₂, -CH₂CONHCH₃, -CH₂CON(CH₃)₂, -CH₂CONHC₂H₅, -NHCOCH₃, -NHCOC₂H₅, -NHCOCF₃, -NHCOCH₂CF₃, -NHSO₂CH₃, -NHSO₂C₂H₅, -NHSO₂CHF₂, -NHSO₂CF₃ или -NHSO₂CH₂CF₃;

каждый из R^8 , R^{10} и R^{11} независимо представляет собой -H, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, —CN, -NO₂, —CH₃, —C₂H₅, —C₃H₇, —CH(CH₃)₂, —C₄H₉, —CH₂—CH(CH₃)₂, —CH(CH₃)—C₂H₅, —C(CH₃)₃, —цикло-C₃H₅, —CH₂—цикло-C₃H₅, —CH₂F, —CHF₂, —CF₃, —CH₂Cl, —CH₂Br, —CH₂I, —CH₂—CH₂F, —CH₂—CHF₂, —CH₂—CF₃, —CH₂—CH₂Cl, —CH₂—CH₂Br, —CH₂—

CH₂I, -OCH₃, -OC₂H₅, -OC₃H₇, -OCH(CH₃)₂, -OC(CH₃)₃, -OC₄H₉, -OCHF₂, -OCF₃, -OCH₂CF₃, -OC₂F₅, -OCH₂OCH₃, -O-цикло-C₃H₅, -OCH₂-цикло-C₃H₅, -O-C₂H₄-цикло-C₃H₅, -CHO, -COCH₃, -COCF₃, -COC₂H₅, -COC₃H₇, -COCH(CH₃)₂, -COC(CH₃)₃, -COOH, -COOCH₃, -COOC₂H₅, -COOC₃H₇, -COOCH(CH₃)₂, -COOC(CH₃)₃, -OOC-CH₃, -OOC-CF₃, -OOC-C₂H₅, -OOC-C₃H₇, -OOC-CH(CH₃)₂, -OOC-C(CH₃)₃, -NH₂, -NHCH₃, -NHC₂H₅, -NHC₃H₇, -NHCH(CH₃)₂, -NHC(CH₃)₃, -N(CH₃)₂, -N(C₂H₅)₂, -N(C₃H₇)₂, -N[CH(CH₃)₂]₂, -N[C(CH₃)₃]₂, -NHCOCH₃, -NHCOCF₃, -NHCOC₂H₅, -NHCOC₃H₇, -NHCOCH(CH₃)₂, -NHCOC(CH₃)₃, -CONH₂, -CONHCH₃, -CONHC₂H₅, -CONHC₃H₇, -CONHCH(CH₃)₂, -CONH—цикло-C₃H₅, -CONHC(CH₃)₃, -CON(CH₃)₂, -CON(C₂H₅)₂, -CON(C₃H₇)₂, -CON[CH(CH₃)₂]₂, -CON[C(CH₃)₃]₂, -SO₂NH₂, -SO₂NHCH₃, -SO₂NHC₂H₅, -SO₂NHC₃H₇, -SO₂NHCH(CH₃)₂, -SO₂NH—цикло-C₃H₅, -SO₂NHC(CH₃)₃, -SO₂N(CH₃)₂, -SO₂N(C₂H₅)₂, -SO₂N(C₃H₇)₂, -SO₂N[CH(CH₃)₂]₂, -SO₂N[C(CH₃)₃]₂, -NHSO₂CH₃, -NHSO₂CF₃, -NHSO₂C₂H₅, -NHSO₂C₃H₇, -NHSO₂CH(CH₃)₂, -NHSO₂C(CH₃)₃, —CH=CH₂, —CH₂—CH=CH₂, —C(CH₃)=CH₂, —CH=CH—CH₃, —C≡CH, —C≡C—CH₃, —CH₂—C≡CH, —Ph, —O—Ph, —O—CH₂—Ph,

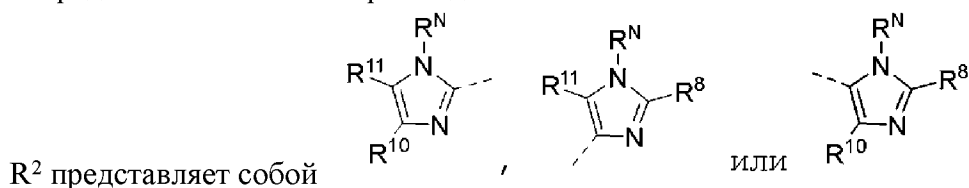


R^N представляет собой -H, —CH₃, —C₂H₅, —C₃H₇, —CH(CH₃)₂, —C₄H₉, —CH₂—CH(CH₃)₂, —CH(CH₃)—C₂H₅, —C(CH₃)₃, —цикло-C₃H₅, —цикло-C₄H₇, —цикло-C₅H₉, —CH₂—цикло—C₃H₅, —CH₂—цикло-C₄H₇, —CH₂—цикло-C₅H₉, —CH₂F, —CHF₂, —CF₃, —CH₂Cl, —CH₂Br, —CH₂I, —CH₂—CH₂F, —CH₂—CHF₂, —CH₂—CF₃, —CH₂—CH₂Cl, —CH₂—CH₂Br, —CH₂—CH₂I, —CH₂—CH=CH₂, —CH₂—C≡CH, -CHO, -COCH₃, -COC₂H₅, -COC₃H₇, -COCH(CH₃)₂, -COC(CH₃)₃, —CO—цикло—C₃H₅, —CO—цикло-C₄H₇, —CO—цикло-C₅H₉, -COOCH₃, -COOC₂H₅, -COOC₃H₇, -COOCH(CH₃)₂, -COOC(CH₃)₃, -COOCH₂Ph, -SO₂CH₃, -SO₂CF₃, -SO₂C₂H₅, -SO₂C₃H₇, -SO₂CH(CH₃)₂, -SO₂—цикло—C₃H₅ или -SO₂C(CH₃)₃;

R^{N1} представляет собой -H, -CH₃ или -CH₂CH₃;

или их диастереомер, энантиомер, смесь диастереомеров, смесь энантиомеров, рацемат, сольват, гидрат или их фармацевтически приемлемая соль.

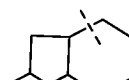
В предпочтительном наборе соединений



R² представляет собой

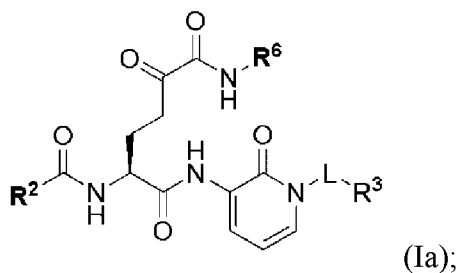
и R⁸, R¹⁰, R¹¹ и R^N имеют значения, определенные в изобретении.

Используемые в изобретении остатки бицикло[1.1.1]пентил, бицикло[2.1.1]гексил, бицикло[2.2.1]гептил, бицикло[3.1.1]гептил, бицикло[2.2.2]октил, бицикло[3.2.1]октил, бицикло[3.2.2]нонил, бицикло[3.3.2]децил, бицикло[3.3.3]ундецил, 4-гомоизотвистил, адамантил, диадамантил и гексаметилентетраминил имеют следующие исходные структуры, соответственно:

бицикло[1.1.1]пентил 	бицикло[2.1.1]гексил 	бицикло[2.2.1]гептил 
бицикло[3.1.1]гептил 	бицикло[2.2.2]октил 	бицикло[3.2.1]октил 
бицикло[3.2.2]нонил 	бицикло[3.3.2]децил 	бицикло[3.3.3]ундецил 
4-гомоизотвистил 	адамантил 	диадамантил 
гексаметилентетраминил 		

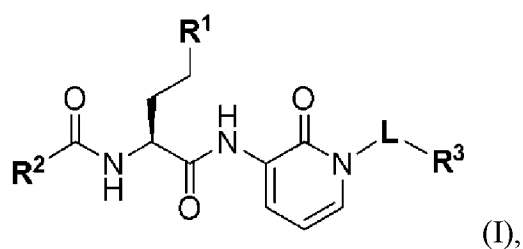
и упомянутые выше остатки необязательно содержат одну или более C=C двойную связь и/или замещены необязательно одним или более из R^a , R^b , R^c , R^d и R^e .

Предпочтительными являются соединения формулы (Ia):



и L , R^2 , R^3 , R^6 имеют значения, определенные в формуле (I)

Предпочтительно, когда настоящее изобретение относится к соединению формулы (I)



где

L представляет $-L^1-L^2$;

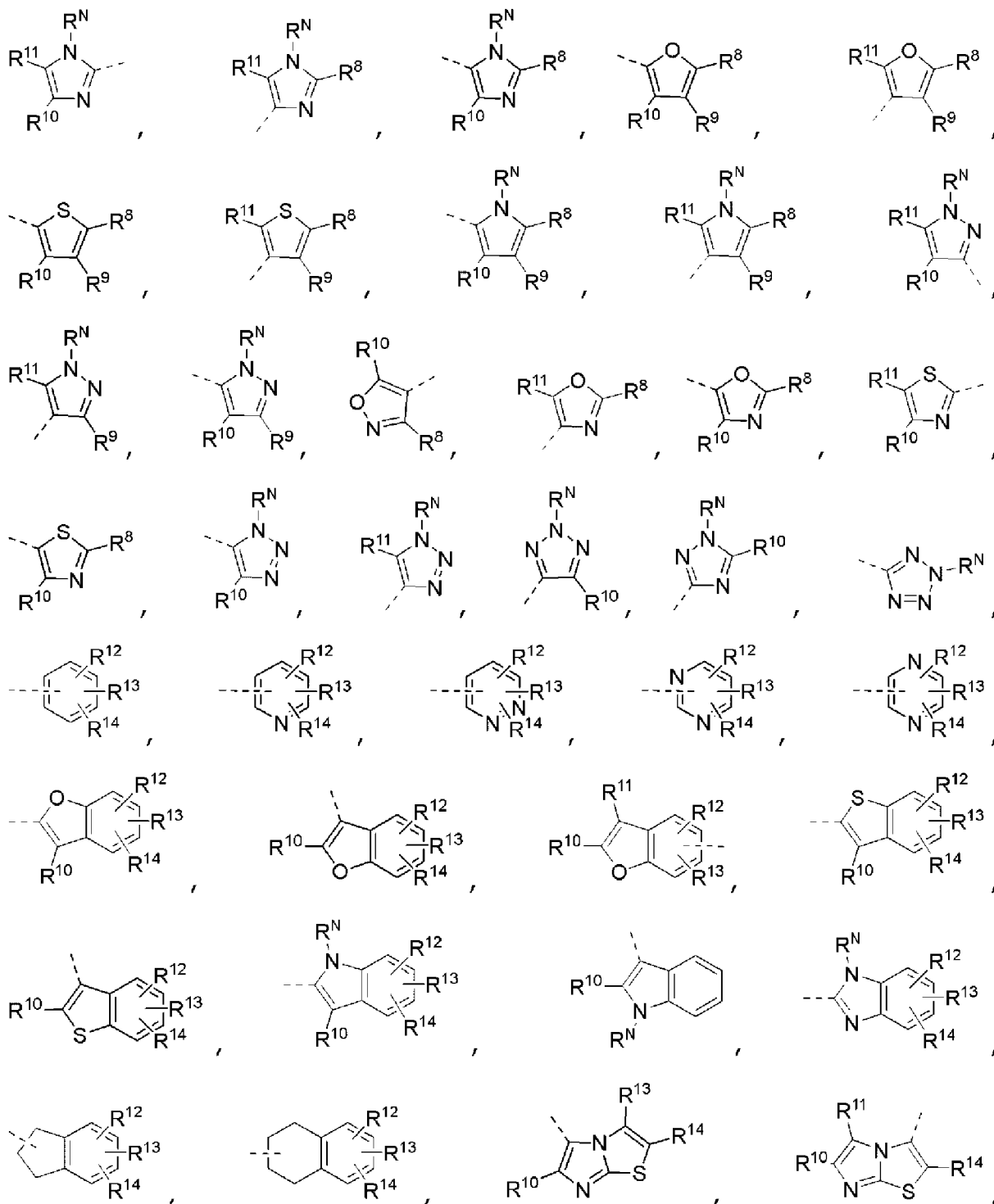
L¹ представляет -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂- или -CH₂CO-,

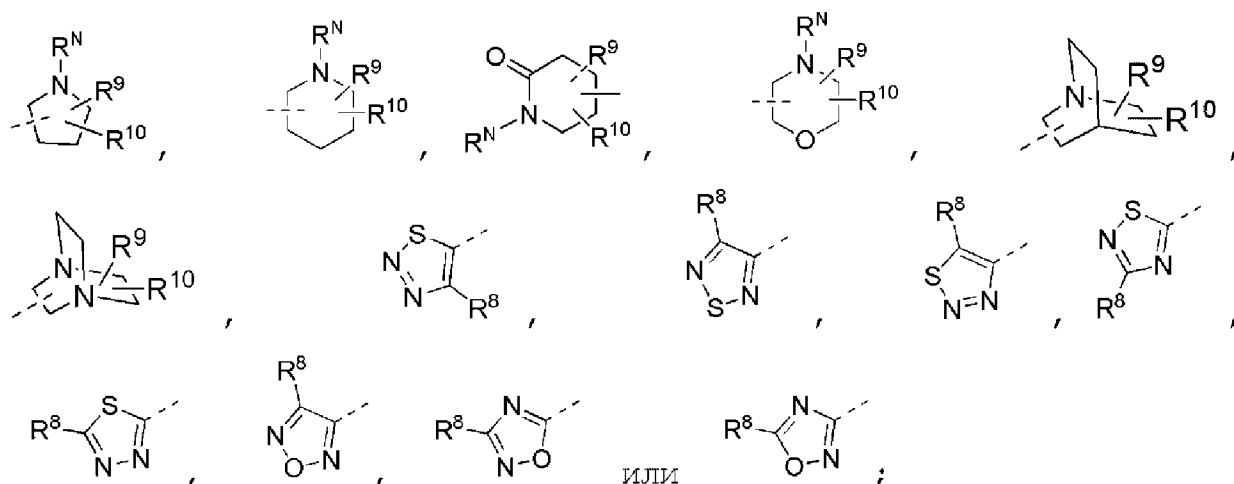
L^2 представляет $-NR^{N1}-$ или $-NR^{N1}CH_2$.

и, предпочтительно, когда L представляет $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CONH}-$, $-\text{CH}_2\text{CONH}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$ или $-\text{CH}_2\text{CONH}-\text{CH}(\text{CH}_3)-$,



$\mathbb{R}^2$ представляет





R^3 представляет бицикло[1.1.1]пентан-1-ил, бицикло[2.1.1]-гексан-1-ил, бицикло[3.1.1]гептан-3-ил, бицикло[2.2.1]гептан-2-ил, бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-ил, бицикло[2.2.1]гептан-7-ил, бицикло[2.2.1]гептан-2-ил, бицикло[2.2.2]октан-2-ил, 1-адамантил, 2-адамантил, 4-гомоизотвистил, 1-диамантил или 4-диамантил,

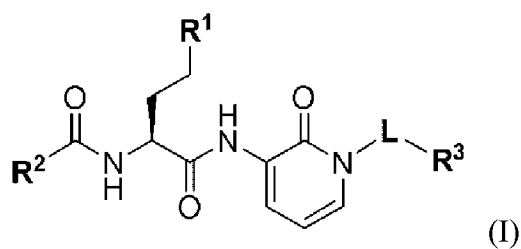
И упомянутые выше остатки бицикло[1.1.1]пентан-1-ил, бицикло[2.1.1]гексан-1-ил, бицикло[3.1.1]гептан-3-ил, бицикло-[2.2.1]гептан-2-ил, бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-ил, бицикло-[2.2.1]-гептан-7-ил, бицикло[2.2.1]гептан-2-ил, бицикло[2.2.2]-октан-2-ил, 1-адамантил, 2-адамантил, 4-гомоизотвистил, 1-диамантил или 4-диамантил необязательно содержат одну или более $C=C$ двойную связь и/или необязательно замещены одним или более из R^a , R^b , R^c , R^d и R^e ;

R^6 представляет $-C_2H_5$;

и R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^N и R^{N1} имеют значения, определенные в формуле (I)

или к его диастереомеру, энантиомеру, смеси диастереомеров, смеси энантиомеров, рацемату, сольвату, гидрату или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение относится к соединению формулы (I)



где

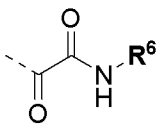
L представляет $-L^1-L^2-$;

L^1 представляет $-CH_2CO-$,

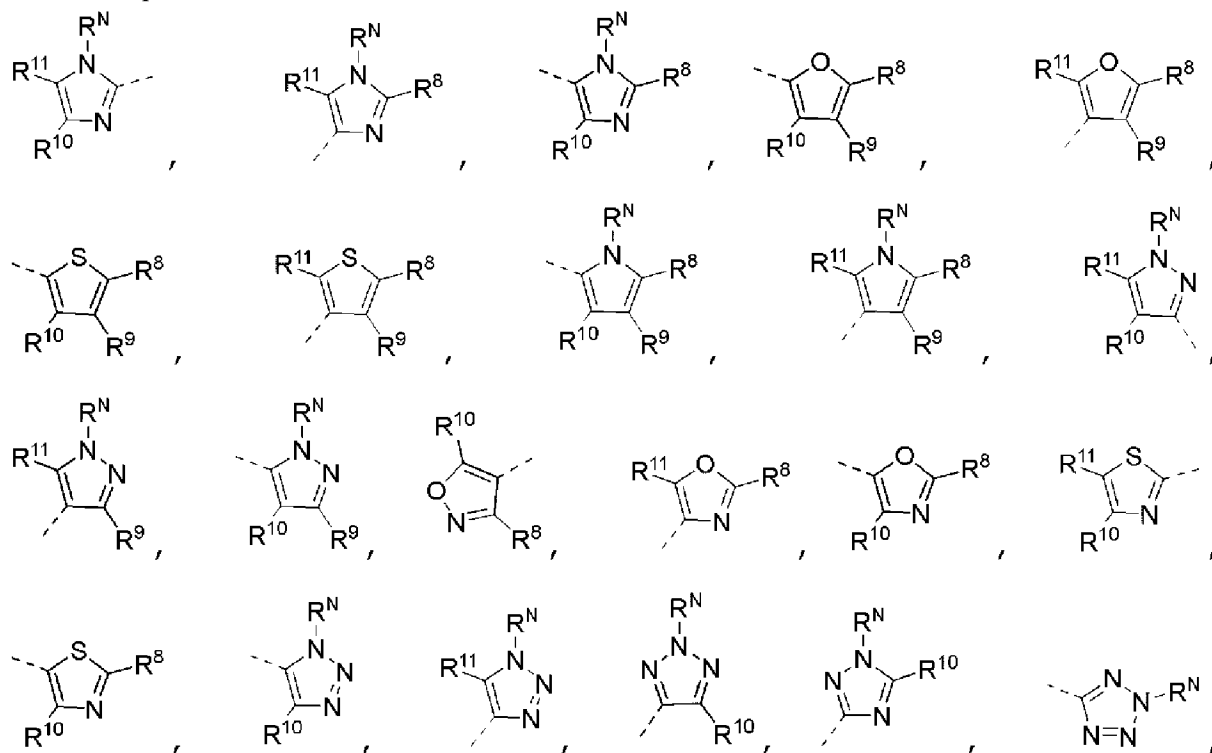
L^2 представляет $-NR^{N1}-$, и R^3 представляет 1-адамантил; или

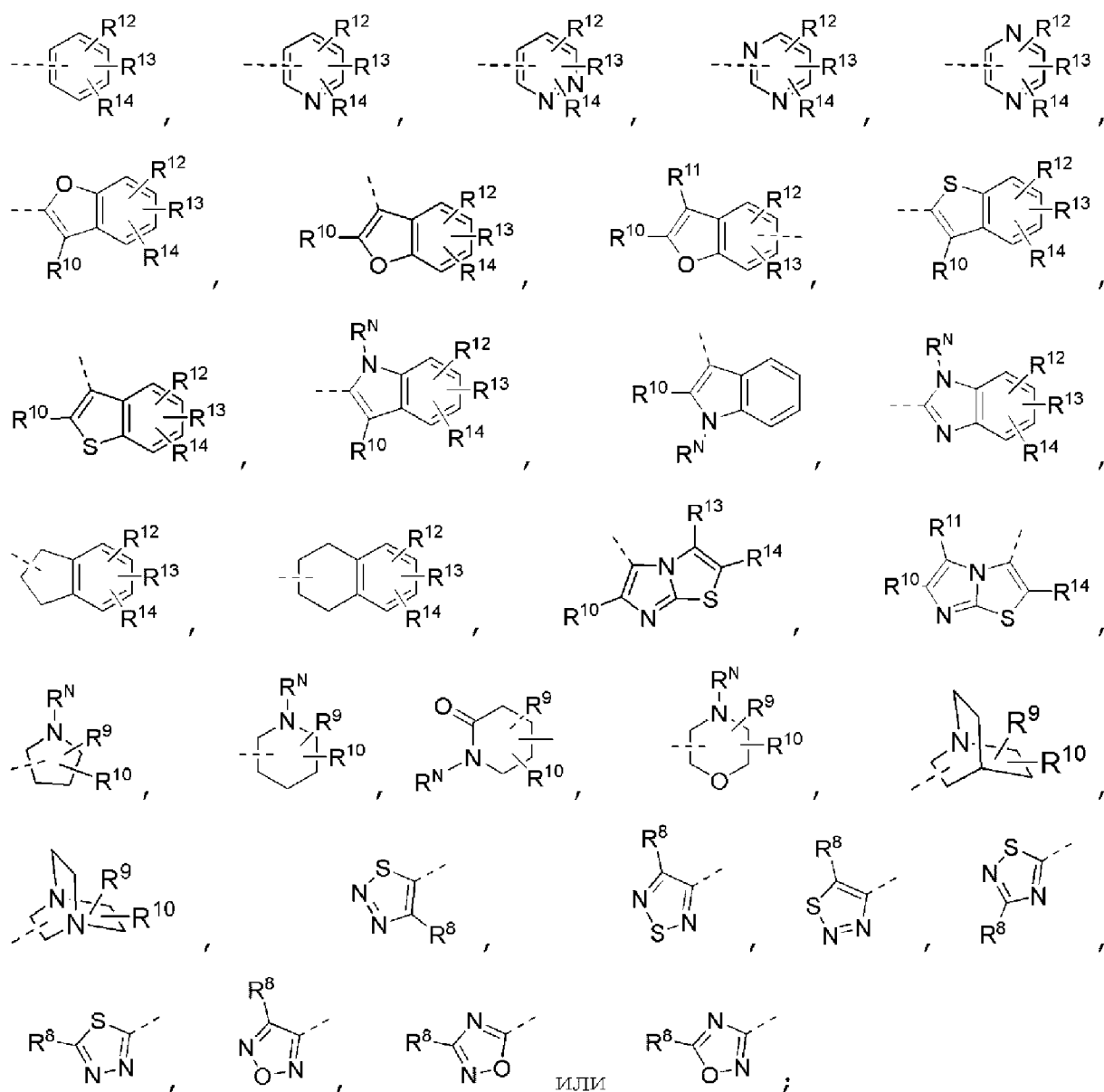
L^2 представляет $-NR^{N1}CH_2-$, и R^3 представляет 2-бицикло-[3.1.1]гептил,

И упомянутые выше остатки 1-адамантил и 2-бицикло[3.1.1]-гептил необязательно содержат одну или более C=C двойную связь и/или необязательно замещены одним или более из R^a, R^b, R^c, R^d и R^e;

R¹ представляет  ;

R² представляет



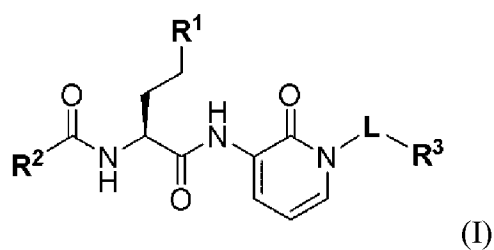


R^6 представляет $—C_2H_5$;

и R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^N и R^{N1} имеют значения, определенные в формуле (I)

или к его диастереомеру, энантиомеру, смеси диастереомеров, смеси энантиомеров, рацемату, сольвату, гидрату или к его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение относится к соединению формулы (I)



где

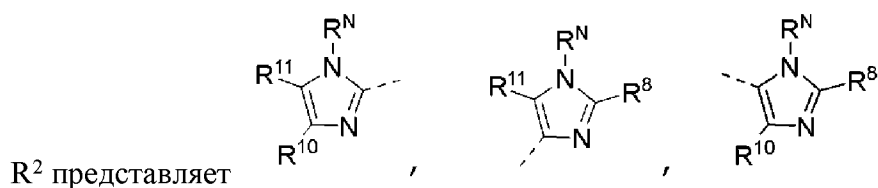
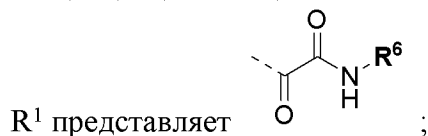
L представляет $-L^1-L^2-$;

L^1 представляет $-\text{CH}_2\text{CO}-$,

L^2 представляет $-\text{NR}^{\text{N}1}-$, и R^3 представляет 1-адамантил; или

L^2 представляет $-\text{NR}^{\text{N}1}\text{CH}_2-$, и R^3 представляет 2-бицикло-[3.1.1]гептил,

И упомянутые выше остатки 1-адамантил и 2-бицикло[3.1.1]-гептил необязательно содержат одну или более $\text{C}=\text{C}$ двойную связь и/или необязательно замещены одним или более из R^a , R^b , R^c , R^d и R^e ;



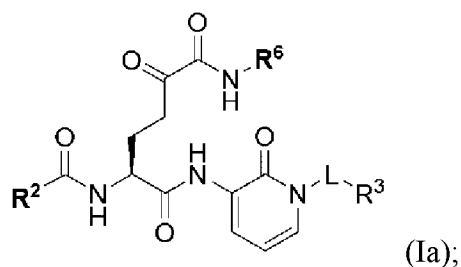
R^6 представляет $-\text{C}_2\text{H}_5$;

и R^8 , R^{10} , R^{11} , R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^{N} и $\text{R}^{\text{N}1}$ имеют значения, определенные в формуле

(I)

или к его диастереомеру, энантиомеру, смеси диастереомеров, смеси энантиомеров, рацемату, сольвату, гидрату или к его фармацевтически приемлемую соли.

В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение относится к соединению формулы (Ia):



где

L представляет $-L^1-L^2-$;

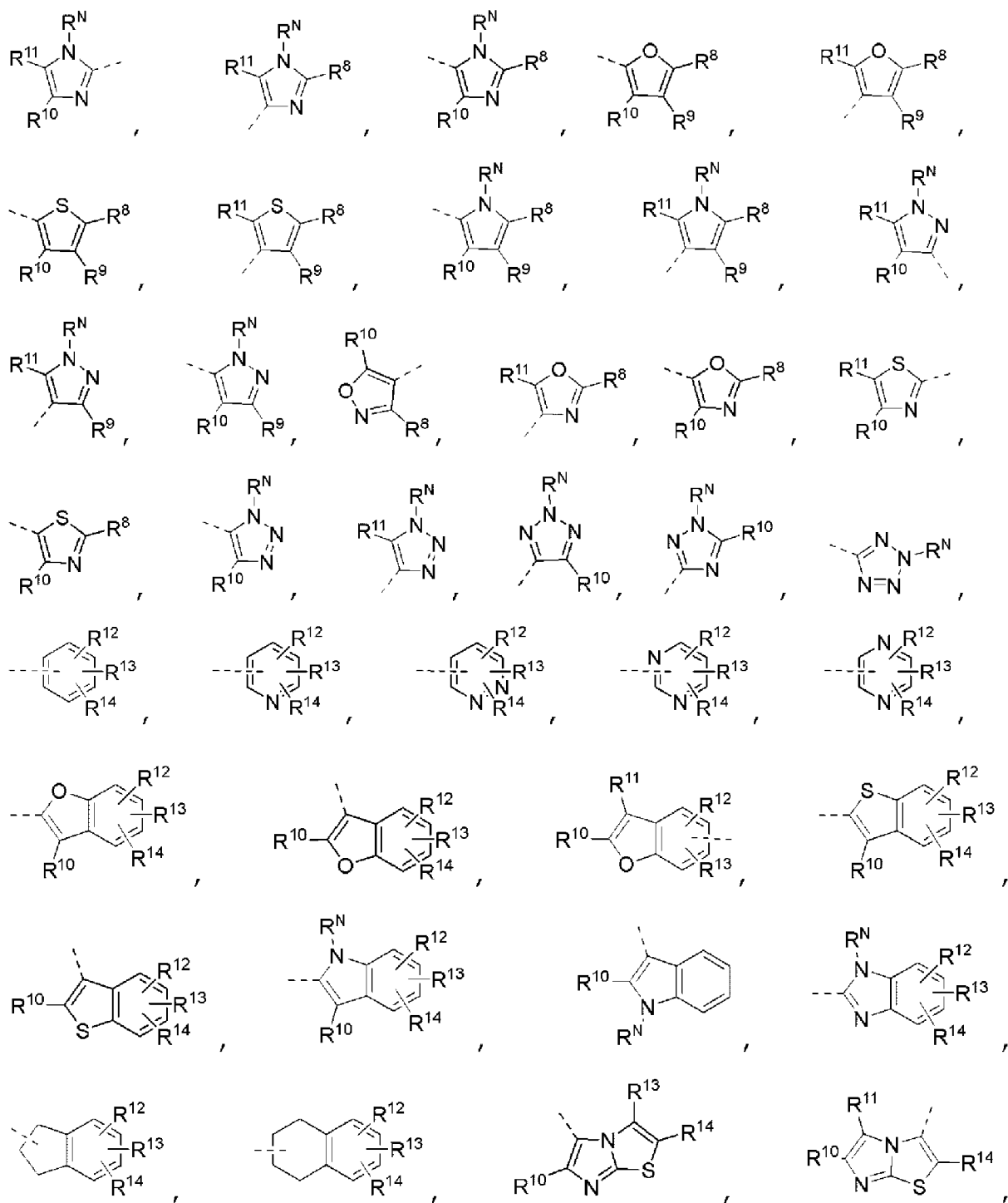
L^1 представляет $-\text{CH}_2\text{CO}-$,

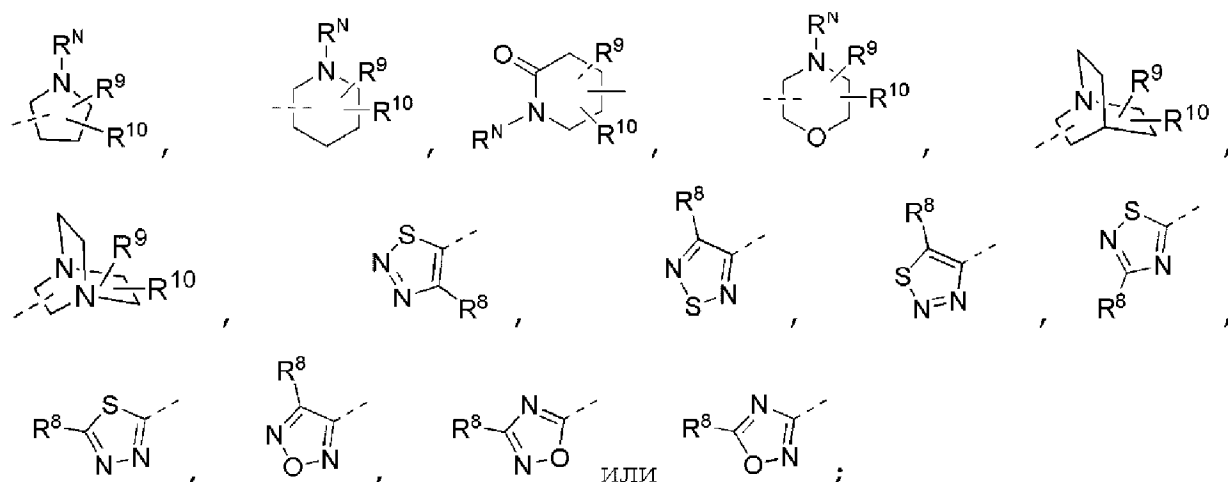
L^2 представляет $-\text{NR}^{\text{N}1}-$, и R^3 представляет 1-адамантил; или

L^2 представляет $-\text{NR}^{\text{N}1}\text{CH}_2-$, и R^3 представляет 2-бицикло-[3.1.1]-гептил,

И упомянутые выше остатки 1-адамантил и 2-бицикло[3.1.1]-гептил необязательно содержат одну или более $\text{C}=\text{C}$ двойную связь и/или необязательно замещены одним или более из R^a , R^b , R^c , R^d и R^e ;

R^2 представляет

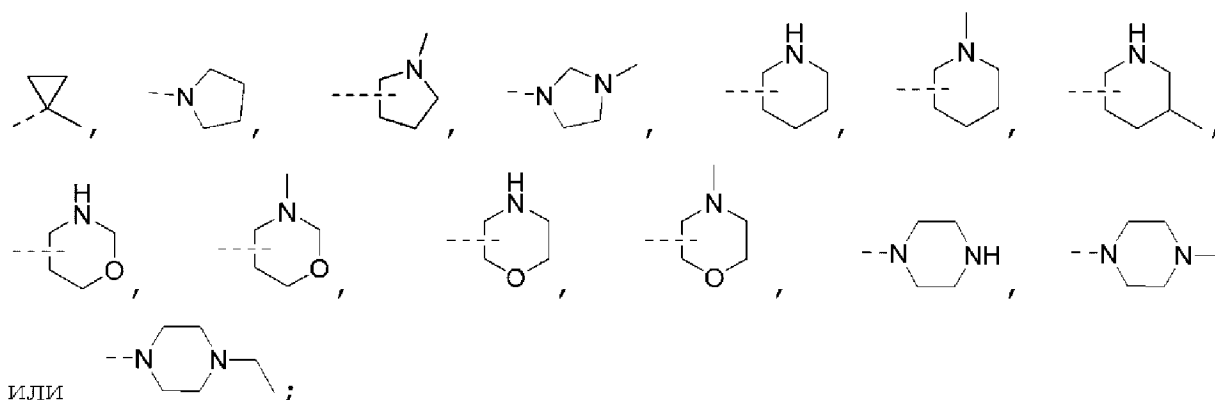




R^6 представляет $-\text{C}_2\text{H}_5$;

каждый из R^a , R^b , R^c , R^d и R^e независимо представляет собой $-\text{H}$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{COCH}_3$, $-\text{COCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONHCH}_3$, $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CONHC}_2\text{H}_5$, $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{CH}_2\text{CONH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CONHCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CONHC}_2\text{H}_5$, $-\text{NHCOCH}_3$, $-\text{NHCOC}_2\text{H}_5$, $-\text{NHCOCF}_3$, $-\text{NHCOC}_2\text{H}_5$, $-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$, $-\text{NHSO}_2\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{NHSO}_2\text{CHF}_2$, $-\text{NHSO}_2\text{CF}_3$ или $-\text{NHSO}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$;

каждый из R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} и R^{14} независимо представляет собой $-\text{H}$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CH}_3$, $-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{C}_3\text{H}_7$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}_4\text{H}_9$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{цикло-}\text{C}_3\text{H}_5$, $-\text{CH}_2-\text{цикло-}\text{C}_3\text{H}_5$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}_2\text{Br}$, $-\text{CH}_2\text{I}$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{Br}$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{I}$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OC}_2\text{H}_5$, $-\text{OC}_3\text{H}_7$, $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{OC}_4\text{H}_9$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{OC}_2\text{F}_5$, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{O-цикло-}\text{C}_3\text{H}_5$, $-\text{OCH}_2-\text{цикло-}\text{C}_3\text{H}_5$, $-\text{O-C}_2\text{H}_4-\text{цикло-}\text{C}_3\text{H}_5$, $-\text{CHO}$, $-\text{COCH}_3$, $-\text{COCF}_3$, $-\text{COC}_2\text{H}_5$, $-\text{COC}_3\text{H}_7$, $-\text{COCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{COC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{COOH}$, $-\text{COOCH}_3$, $-\text{COOC}_2\text{H}_5$, $-\text{COOC}_3\text{H}_7$, $-\text{COOCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{OOC-CH}_3$, $-\text{OOC-CF}_3$, $-\text{OOC-C}_2\text{H}_5$, $-\text{OOC-C}_3\text{H}_7$, $-\text{OOC-CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{OOC-C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{NHC}_2\text{H}_5$, $-\text{NHC}_3\text{H}_7$, $-\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NHC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$, $-\text{N}(\text{C}_3\text{H}_7)_2$, $-\text{N}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]_2$, $-\text{N}[\text{C}(\text{CH}_3)_3]_2$, $-\text{NHCOCH}_3$, $-\text{NHCOCF}_3$, $-\text{NHCOC}_2\text{H}_5$, $-\text{NHCOC}_3\text{H}_7$, $-\text{NHCOCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NHCOC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONHCH}_3$, $-\text{CONHC}_2\text{H}_5$, $-\text{CONHC}_3\text{H}_7$, $-\text{CONHCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CONH-цикло-}\text{C}_3\text{H}_5$, $-\text{CONHC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CON}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$, $-\text{CON}(\text{C}_3\text{H}_7)_2$, $-\text{CON}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]_2$, $-\text{CON}[\text{C}(\text{CH}_3)_3]_2$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{NHCH}_3$, $-\text{SO}_2\text{NHC}_2\text{H}_5$, $-\text{SO}_2\text{NHC}_3\text{H}_7$, $-\text{SO}_2\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{SO}_2\text{NH-цикло-}\text{C}_3\text{H}_5$, $-\text{SO}_2\text{NHC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_3\text{H}_7)_2$, $-\text{SO}_2\text{N}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]_2$, $-\text{SO}_2\text{N}[\text{C}(\text{CH}_3)_3]_2$, $-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$, $-\text{NHSO}_2\text{CF}_3$, $-\text{NHSO}_2\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{NHSO}_2\text{C}_3\text{H}_7$, $-\text{NHSO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NHSO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH=CH}_2$, $-\text{CH}_2-\text{CH=CH}_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$, $-\text{CH=CH-CH}_3$, $-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}\equiv\text{C-CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{Ph}$, $-\text{O-Ph}$, $-\text{O-CH}_2-\text{Ph}$,

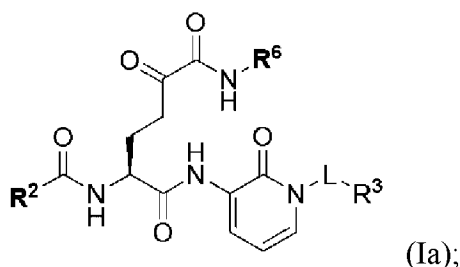


R^N представляет собой $-H$, $-CH_3$, $-C_2H_5$, $-C_3H_7$, $-CH(CH_3)_2$, $-C_4H_9$, $-CH_2-CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)-C_2H_5$, $-C(CH_3)_3$, $-\text{цикло-}C_3H_5$, $-\text{цикло-}C_4H_7$, $-\text{цикло-}C_5H_9$, $-CH_2-\text{цикло-}C_3H_5$, $-CH_2-\text{цикло-}C_4H_7$, $-CH_2-\text{цикло-}C_5H_9$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2Cl$, $-CH_2Br$, $-CH_2I$, $-CH_2-CH_2F$, $-CH_2-CHF_2$, $-CH_2-CF_3$, $-CH_2-CH_2Cl$, $-CH_2-CH_2Br$, $-CH_2-CH_2I$, $-CH_2-CH=CH_2$, $-CH_2-C\equiv CH$, $-CHO$, $-COCH_3$, $-COC_2H_5$, $-COC_3H_7$, $-COCH(CH_3)_2$, $-COC(CH_3)_3$, $-CO-\text{цикло-}C_3H_5$, $-CO-\text{цикло-}C_4H_7$, $-CO-\text{цикло-}C_5H_9$, $-COOCH_3$, $-COOC_2H_5$, $-COOC_3H_7$, $-COOCH(CH_3)_2$, $-COOC(CH_3)_3$, $-COOCH_2Ph$, $-SO_2CH_3$, $-SO_2CF_3$, $-SO_2C_2H_5$, $-SO_2C_3H_7$, $-SO_2CH(CH_3)_2$, $-SO_2-\text{цикло-}C_3H_5$ или $-SO_2C(CH_3)_3$;

R^{N1} представляет собой $-H$, $-CH_3$ или $-C_2H_5$;

или к его диастереомеру, энантиомеру, смеси диастереомеров, смеси энантиомеров, рацемату, сольвату, гидрату или к его фармацевтически приемлемой соли.

Предпочтительно, когда настоящее изобретение относится к соединению формулы (Ia):



где

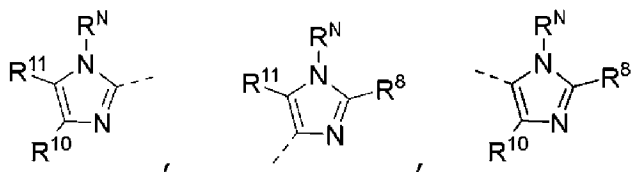
L представляет собой $-L^1-L^2-$;

L^1 представляет собой $-CH_2CO-$,

L^2 представляет собой $-NR^{N1}-$, и R^3 представляет собой 1-адамантил; или

L^2 представляет собой $-NR^{N1}CH_2-$, и R^3 представляет собой 2-бицикло-[3.1.1]-гептил,

И упомянутые выше остатки 1-адамантил и 2-бицикло[3.1.1]-гептил необязательно содержат одну или более $C=C$ двойную связь и/или необязательно замещены одним или более из R^a , R^b , R^c , R^d и R^e ;

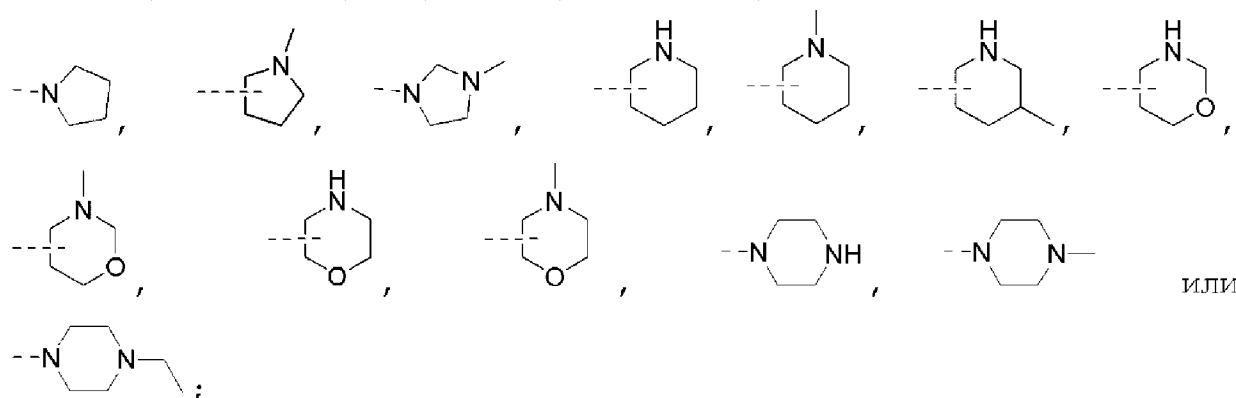


R^2 представляет собой

R⁶ представляет собой -C₂H₅;

каждый из R^a, R^b, R^c, R^d и R^e независимо представляет собой -H, -F, -Cl, -Br, -CN, -OH, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CHF₂, -CF₃, -CH₂CF₃, -COCH₃, -COCH₂CH₃, -CO₂H, -CO₂CH₃, -CO₂C₂H₅, -CONH₂, -CONHCH₃, -CON(CH₃)₂, -CONHC₂H₅, -CH₂CO₂H, -CH₂CO₂CH₃, -CH₂CO₂C₂H₅, -CH₂CONH₂, -CH₂CONHCH₃, -CH₂CON(CH₃)₂, -CH₂CONHC₂H₅, -NHCOCH₃, -NHCOC₂H₅, -NHCOCF₃, -NHCOCH₂CF₃, -NHSO₂CH₃, -NHSO₂C₂H₅, -NHSO₂CHF₂, -NHSO₂CF₃ или -NHSO₂CH₂CF₃;

каждый из R^8 , R^{10} и R^{11} независимо представляет собой -H, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, —CN, -NO₂, —CH₃, —C₂H₅, —C₃H₇, —CH(CH₃)₂, —C₄H₉, —CH₂—CH(CH₃)₂, —CH(CH₃)—C₂H₅, —C(CH₃)₃, —цикло-C₃H₅, —CH₂—цикло—C₃H₅, —CH₂F, —CHF₂, —CF₃, —CH₂Cl, —CH₂Br, —CH₂I, —CH₂—CH₂F, —CH₂—CHF₂, —CH₂—CF₃, —CH₂—CH₂Cl, —CH₂—CH₂Br, —CH₂—CH₂I, —OCH₃, —OC₂H₅, —OC₃H₇, —OCH(CH₃)₂, —OC(CH₃)₃, —OC₄H₉, —OCHF₂, —OCF₃, —OCH₂CF₃, —OC₂F₅, —OCH₂OCH₃, —O-цикло-C₃H₅, —OCH₂-цикло-C₃H₅, —O-C₂H₄-цикло-C₃H₅, —CHO, —COCH₃, —COCF₃, —COC₂H₅, —COC₃H₇, —COCH(CH₃)₂, —COC(CH₃)₃, —COOH, —COOCH₃, —COOC₂H₅, —COOC₃H₇, —COOCH(CH₃)₂, —COOC(CH₃)₃, —OOC-CH₃, —OOC-CF₃, —OOC-C₂H₅, —OOC-C₃H₇, —OOC-CH(CH₃)₂, —OOC-C(CH₃)₃, —NH₂, —NHCH₃, —NHC₂H₅, —NHC₃H₇, —NHCH(CH₃)₂, —NHC(CH₃)₃, —N(CH₃)₂, —N(C₂H₅)₂, —N(C₃H₇)₂, —N[CH(CH₃)₂]₂, —N[C(CH₃)₃]₂, —NHCOCH₃, —NHCOCF₃, —NHCOC₂H₅, —NHCOC₃H₇, —NHCOCH(CH₃)₂, —NHCOC(CH₃)₃, —CONH₂, —CONHCH₃, —CONHC₂H₅, —CONHC₃H₇, —CONHCH(CH₃)₂, —CONH—цикло-C₃H₅, —CONHC(CH₃)₃, —CON(CH₃)₂, —CON(C₂H₅)₂, —CON(C₃H₇)₂, —CON[CH(CH₃)₂]₂, —CON[C(CH₃)₃]₂, —SO₂NH₂, —SO₂NHCH₃, —SO₂NHC₂H₅, —SO₂NHC₃H₇, —SO₂NHCH(CH₃)₂, —SO₂NH—цикло-C₃H₅, —SO₂NHC(CH₃)₃, —SO₂N(CH₃)₂, —SO₂N(C₂H₅)₂, —SO₂N(C₃H₇)₂, —SO₂N[CH(CH₃)₂]₂, —SO₂N[C(CH₃)₃]₂, —NHSO₂CH₃, —NHSO₂CF₃, —NHSO₂C₂H₅, —NHSO₂C₃H₇, —NHSO₂CH(CH₃)₂, —NHSO₂C(CH₃)₃, —CH=CH₂, —CH₂—CH=CH₂, —C(CH₃)=CH₂, —CH=CH—CH₃, —C≡CH, —C≡C—CH₃, —CH₂—C≡CH, —Ph, —O—Ph, —O—CH₂—Ph,



ИЛИ

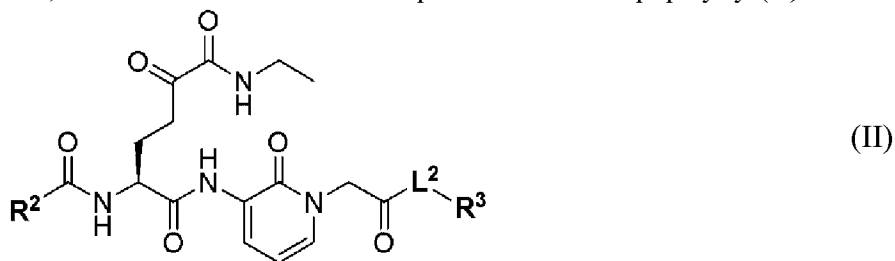
R^N представляет собой $-H$, $-CH_3$, $-C_2H_5$, $-C_3H_7$, $-CH(CH_3)_2$, $-C_4H_9$, $-CH_2-$
 $CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)-C_2H_5$, $-C(CH_3)_3$, $-\text{цикло-}C_3H_5$, $-\text{цикло-}C_4H_7$, $-\text{цикло-}C_5H_9$, $-$
 $CH_2-\text{цикло-}C_3H_5$, $-CH_2-\text{цикло-}C_4H_7$, $-CH_2-\text{цикло-}C_5H_9$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-$
 CH_2Cl , $-CH_2Br$, $-CH_2I$, $-CH_2-CH_2F$, $-CH_2-CHF_2$, $-CH_2-CF_3$, $-CH_2-CH_2Cl$, $-$
 CH_2-CH_2Br , $-CH_2-CH_2I$, $-CH_2-CH=CH_2$, $-CH_2-C\equiv CH$, $-CHO$, $-COCH_3$, $-COC_2H_5$, $-$
 COC_3H_7 , $-COCH(CH_3)_2$, $-COC(CH_3)_3$, $-CO-\text{цикло-}C_3H_5$, $-CO-\text{цикло-}C_4H_7$, $-CO-$

цикло- C_5H_9 , $-COOCH_3$, $-COOC_2H_5$, $-COOC_3H_7$, $-COOCH(CH_3)_2$, $-COOC(CH_3)_3$, $-COOCH_2Ph$, $-SO_2CH_3$, $-SO_2CF_3$, $-SO_2C_2H_5$, $-SO_2C_3H_7$, $-SO_2CH(CH_3)_2$, $-SO_2$ —цикло— C_3H_5 или $-SO_2C(CH_3)_3$;

R^{N1} представляет собой $-H$, $-CH_3$, представляет $-C_2H_5$;

или к его диастереомеру, энантиомеру, смеси диастереомеров, смеси энантиомеров, рацемату, сольвату, гидрату или к его фармацевтически приемлемой соли.

Предпочтительно, когда соединение по изобретению имеет формулу (II):

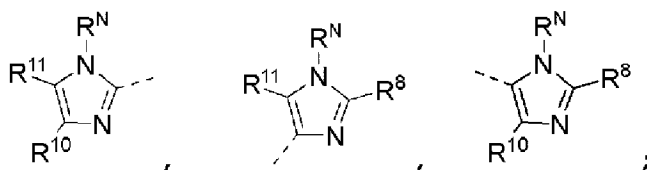


где

L^2 представляет собой $-NR^{N1}-$, и R^3 собой представляет 1-адамантил; или

L^2 представляет собой $-NR^{N1}CH_2-$, и R^3 представляет собой 2-бицикло-[3.1.1]гептил,

И упомянутые выше остатки адамантил и бицикло[3.1.1]гептил необязательно содержат одну или более $C=C$ двойную связь и/или необязательно замещены одним или более из R^a , R^b , R^c , R^d и R^e ;



R^2 представляет собой

каждый из R^a , R^b , R^c , R^d и R^e независимо представляет собой $-H$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-CN$, $-OH$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-COCH_3$, $-COCH_2CH_3$, $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$, $-CO_2C_2H_5$, $-CONH_2$, $-CONHCH_3$, $-CON(CH_3)_2$, $-CONHC_2H_5$, $-CH_2CO_2H$, $-CH_2CO_2CH_3$, $-CH_2CO_2C_2H_5$, $-CH_2CONH_2$, $-CH_2CONHCH_3$, $-CH_2CON(CH_3)_2$, $-CH_2CONHC_2H_5$, $-NHCOCH_3$, $-NHCOC_2H_5$, $-NHCOCF_3$, $-NHCOC_2H_5CF_3$, $-NHSO_2CH_3$, $-NHSO_2C_2H_5$, $-NHSO_2CHF_2$, $-NHSO_2CF_3$ или $-NHSO_2CH_2CF_3$;

R^N представляет собой $-H$, $-CH_3$, $-C_2H_5$, $-C_3H_7$, $-CH(CH_3)_2$, $-C_4H_9$, $-CH_2-CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)-C_2H_5$, $-C(CH_3)_3$, $-цикло-C_3H_5$, $-цикло-C_4H_7$, $-цикло-C_5H_9$, $-CH_2-цикло-C_3H_5$, $-CH_2-цикло-C_4H_7$, $-CH_2-цикло-C_5H_9$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2Cl$, $-CH_2Br$, $-CH_2I$, $-CH_2-CH_2F$, $-CH_2-CHF_2$, $-CH_2-CF_3$, $-CH_2-CH_2Cl$, $-CH_2-CH_2Br$, $-CH_2-CH_2I$, $-CH_2-CH=CH_2$, $-CH_2-C\equiv CH$, $-CHO$, $-COCH_3$, $-COC_2H_5$, $-COC_3H_7$, $-COCH(CH_3)_2$, $-COC(CH_3)_3$, $-CO$ —цикло— C_3H_5 , $-CO$ —цикло— C_4H_7 , $-CO$ —цикло— C_5H_9 , $-COOCH_3$, $-COOC_2H_5$, $-COOC_3H_7$, $-COOCH(CH_3)_2$, $-COOC(CH_3)_3$, $-COOCH_2Ph$, $-SO_2CH_3$, $-SO_2CF_3$, $-SO_2C_2H_5$, $-SO_2C_3H_7$, $-SO_2CH(CH_3)_2$ или $-SO_2C(CH_3)_3$;

R^{N1} представляет собой $-H$, $-CH_3$ или $-CH_2CH_3$;

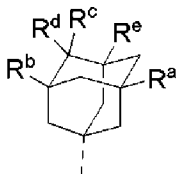
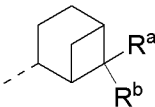
каждый из R^8 , R^{10} и R^{11} независимо представляет собой

$-H$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-OH$, $-CN$, $-NO_2$, $-CH_3$, $-C_2H_5$, $-C_3H_7$, $-CH(CH_3)_2$, $-C_4H_9$, $-CH_2-CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)-C_2H_5$, $-цикло-C_3H_5$, $-CH_2-цикло-C_3H_5$, $-CH_2F$, $-CHF_2$,

—CF₃, —CH₂Cl, —CH₂Br, —CH₂I, —CH₂—CH₂F, —CH₂—CHF₂, —CH₂—CF₃, —CH₂—CH₂Cl, —CH₂—CH₂Br, —CH₂—CH₂I, —OCH₃, —OC₂H₅, —OC₃H₇, —OCH(CH₃)₂, —OC(CH₃)₃, —OC₄H₉, —OCHF₂, —OCF₃, —OCH₂CF₃, —OC₂F₅, —OCH₂OCH₃, —O-цикло-C₃H₅, —OCH₂-цикло-C₃H₅, —O-C₂H₄-цикло-C₃H₅, —CH=CH₂, —CH₂—CH=CH₂, —C(CH₃)=CH₂, —CH=CH—CH₃, —C≡CH, —C≡C—CH₃, —CH₂—C≡CH или —Ph;

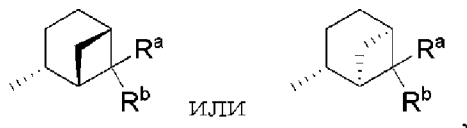
или его диастереомер, энантиомер, смесь диастереомеров, смесь энантиомеров, рацемат, сольват, гидрат или его фармацевтически приемлемая соль.

Термин "1-адамантил" и "2-бицикло[3.1.1]гептил" относится к следующим структурам, соответственно:

1-адамантил 	2-бицикло[3.1.1]гептил 
--	---

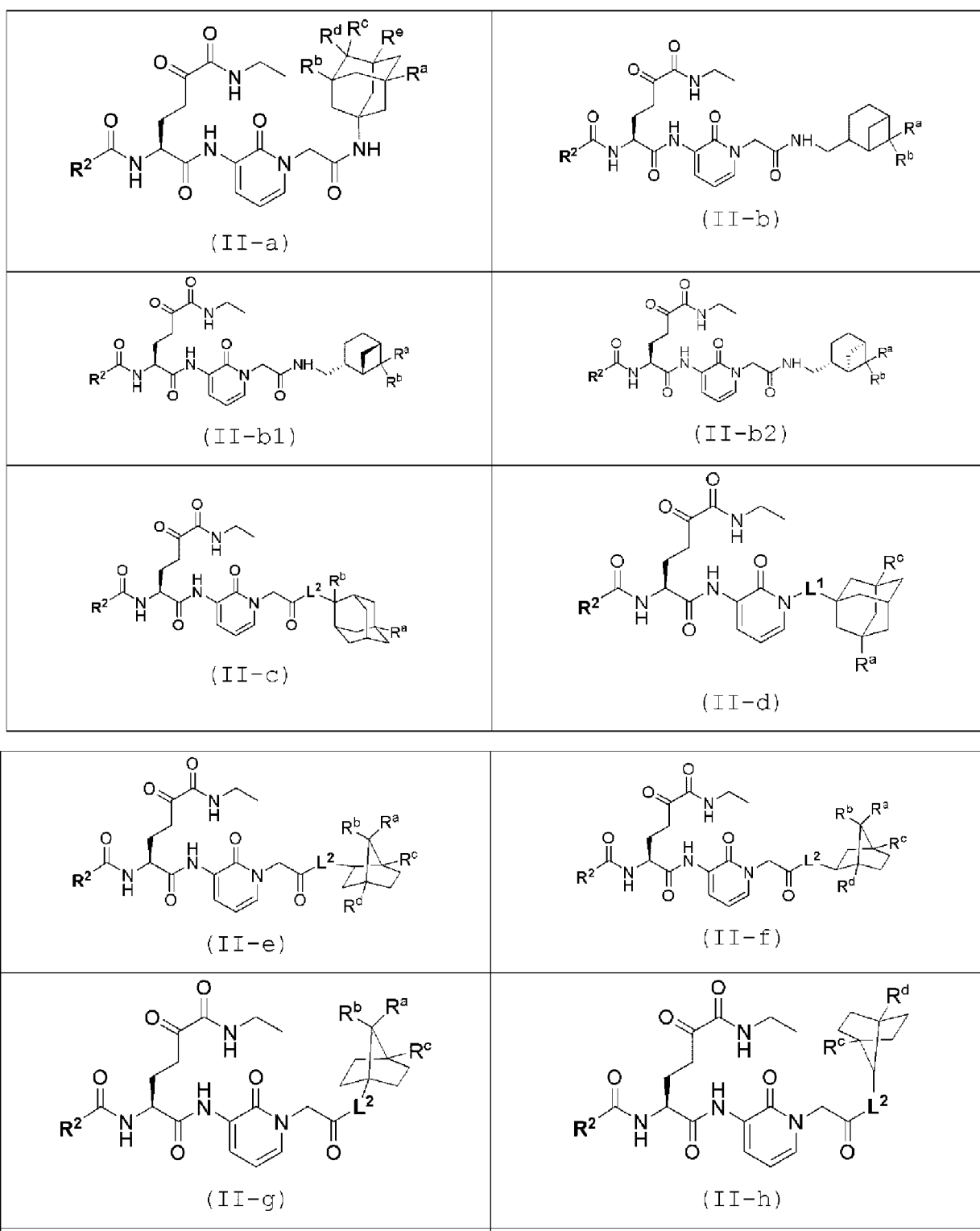
и R^a, R^b, R^c, R^d и R^e имеют значения, определенные в изобретении.

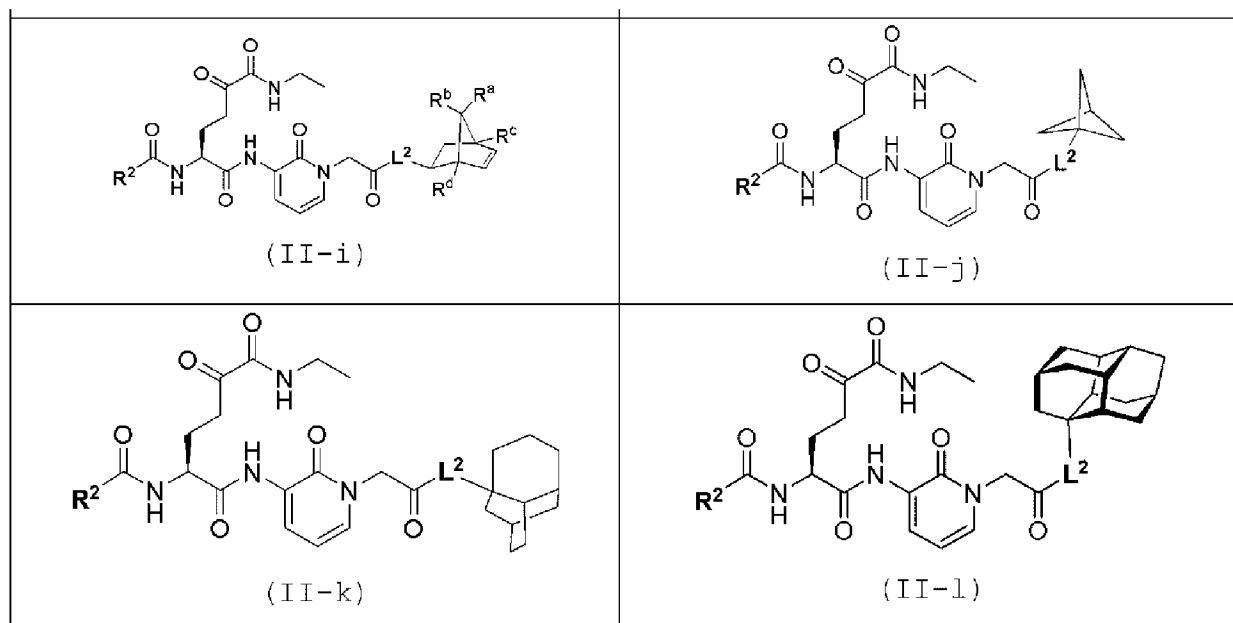
Предпочтительно, когда 2-бицикло[3.1.1]гептил имеет следующую структуру:



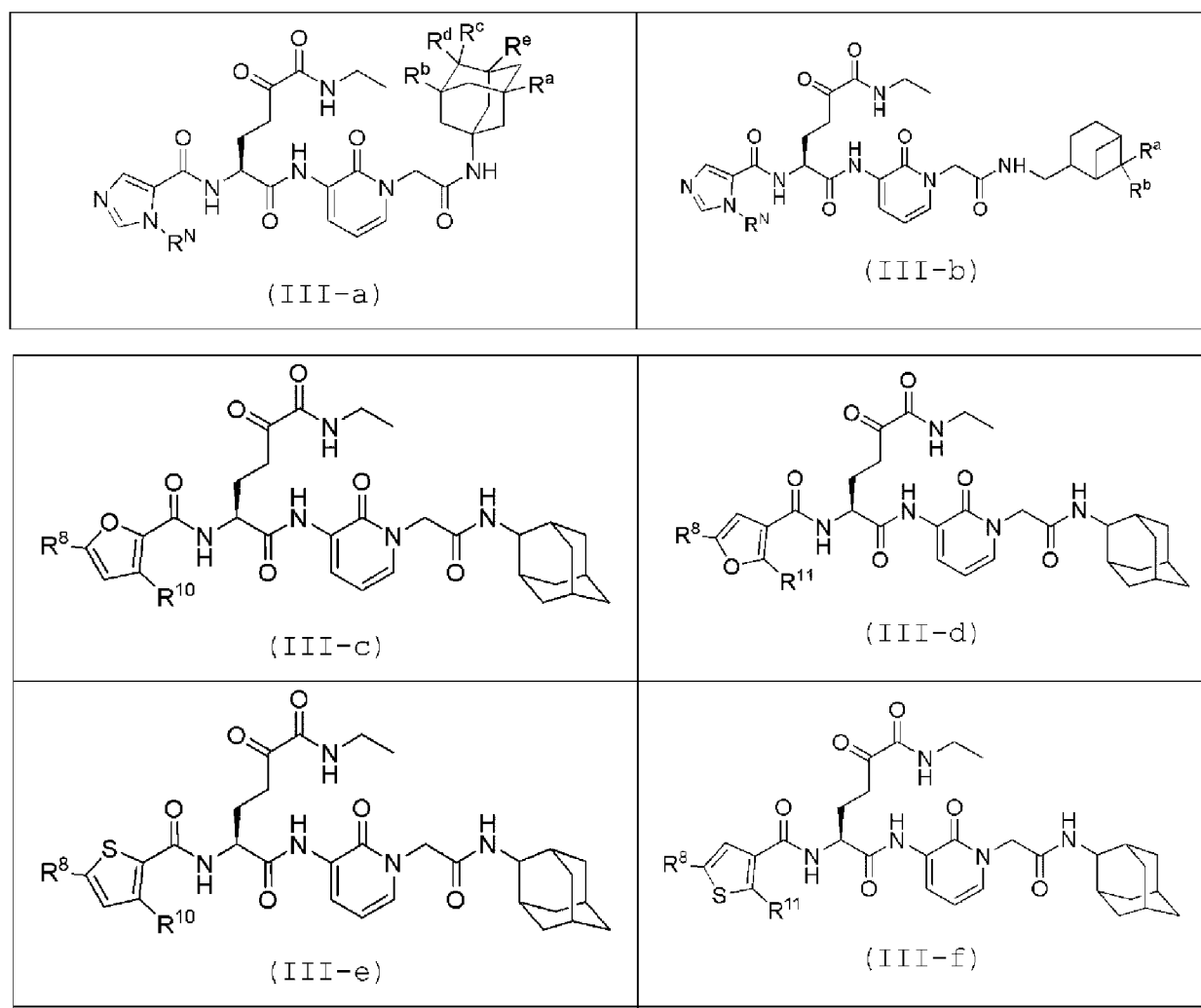
и R^a и R^b, имеют значения, определенные в изобретении.

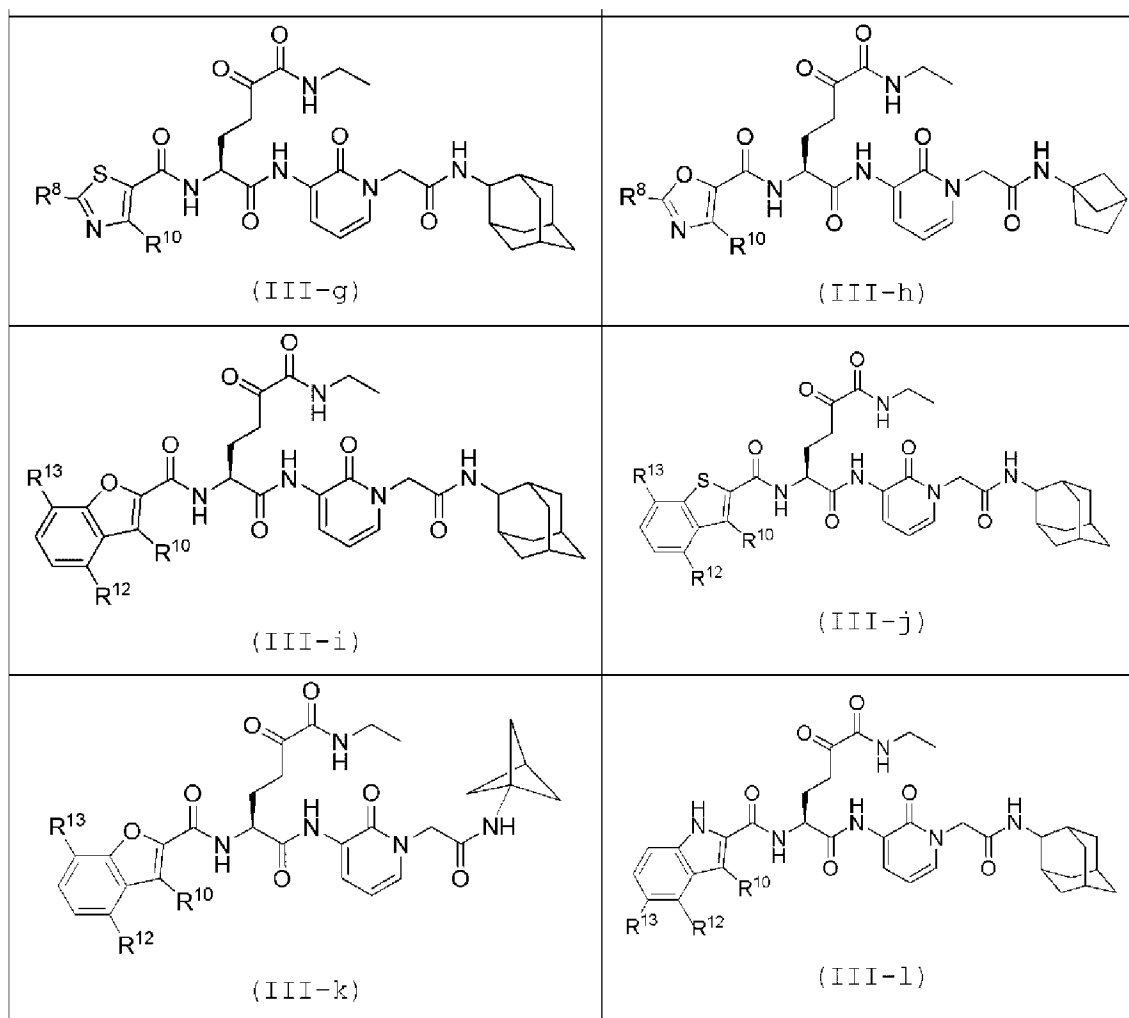
Более предпочтительно, когда соединение имеет любую одну из формул (II-a) - (II-1), (II-b1) - (II-b2), and (III-a) - (III-1):





где L^1 , L^2 , R^2 , R^N , R^a , R^b , R^c , R^d и R^e имеют значения, определенные в формуле (I), предпочтительно, в формуле (Ia), более предпочтительно, в формуле (II).

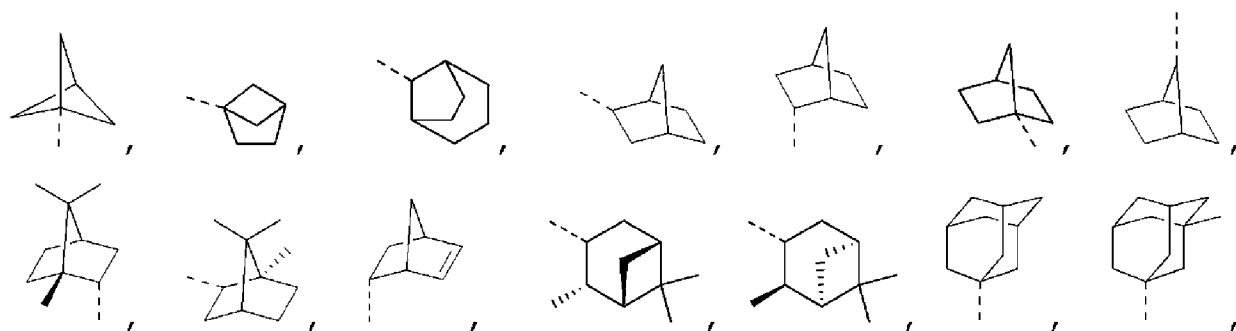


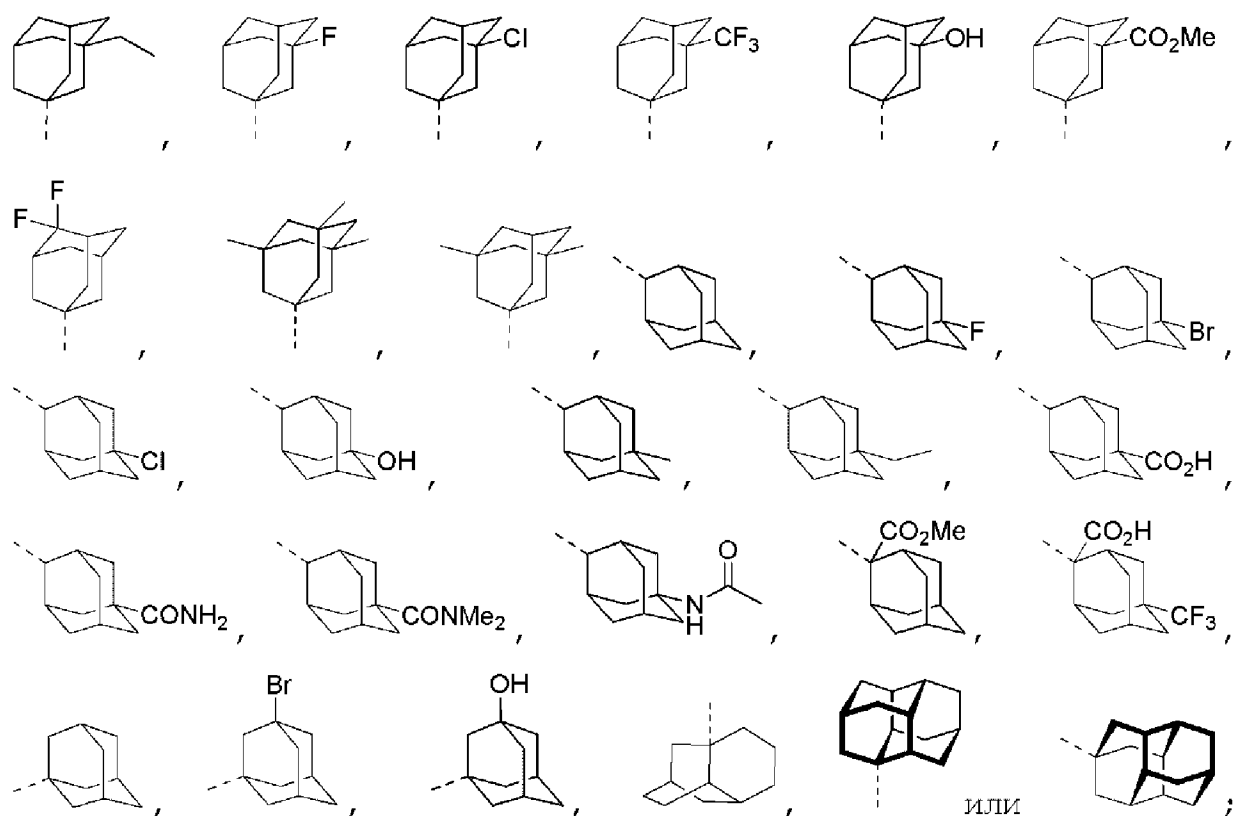


где L^1 , L^2 , R^8 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{11} , R^N , R^a , R^b , R^c , R^d и R^e имеют значения, определенные в формуле (I), предпочтительно, в формуле (Ia).

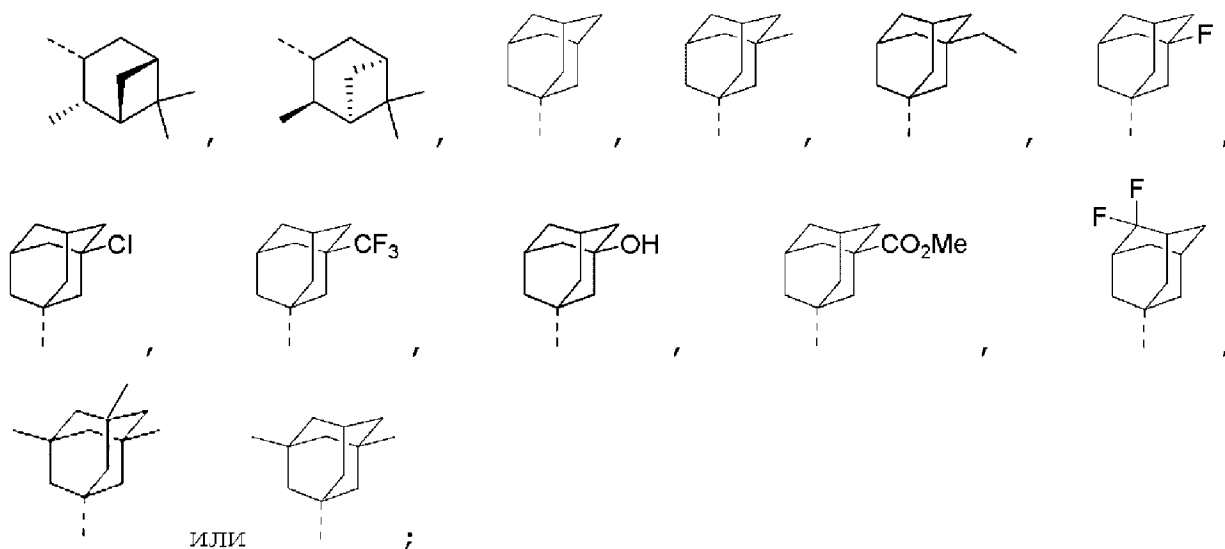
В предпочтительном варианте осуществления, изобретение относится к соединению формул (I), (Ia) и (II), где

R^3 представляет

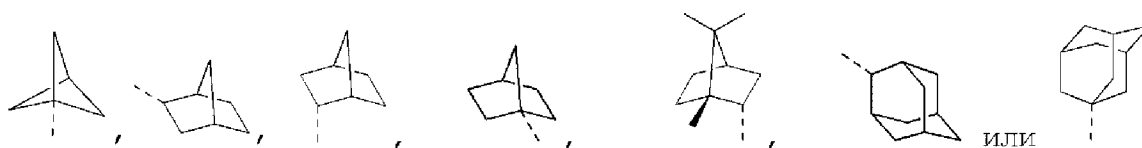




Также предпочтительно, когда R^3 представляет



Более предпочтительно, когда R^3 представляет



В предпочтительном варианте осуществления, изобретение относится к соединению любой одной из формул (I), (Ia) и (II), (II-a) - (II-l), (II-b1) - (II-b2), где

R^2 представляет

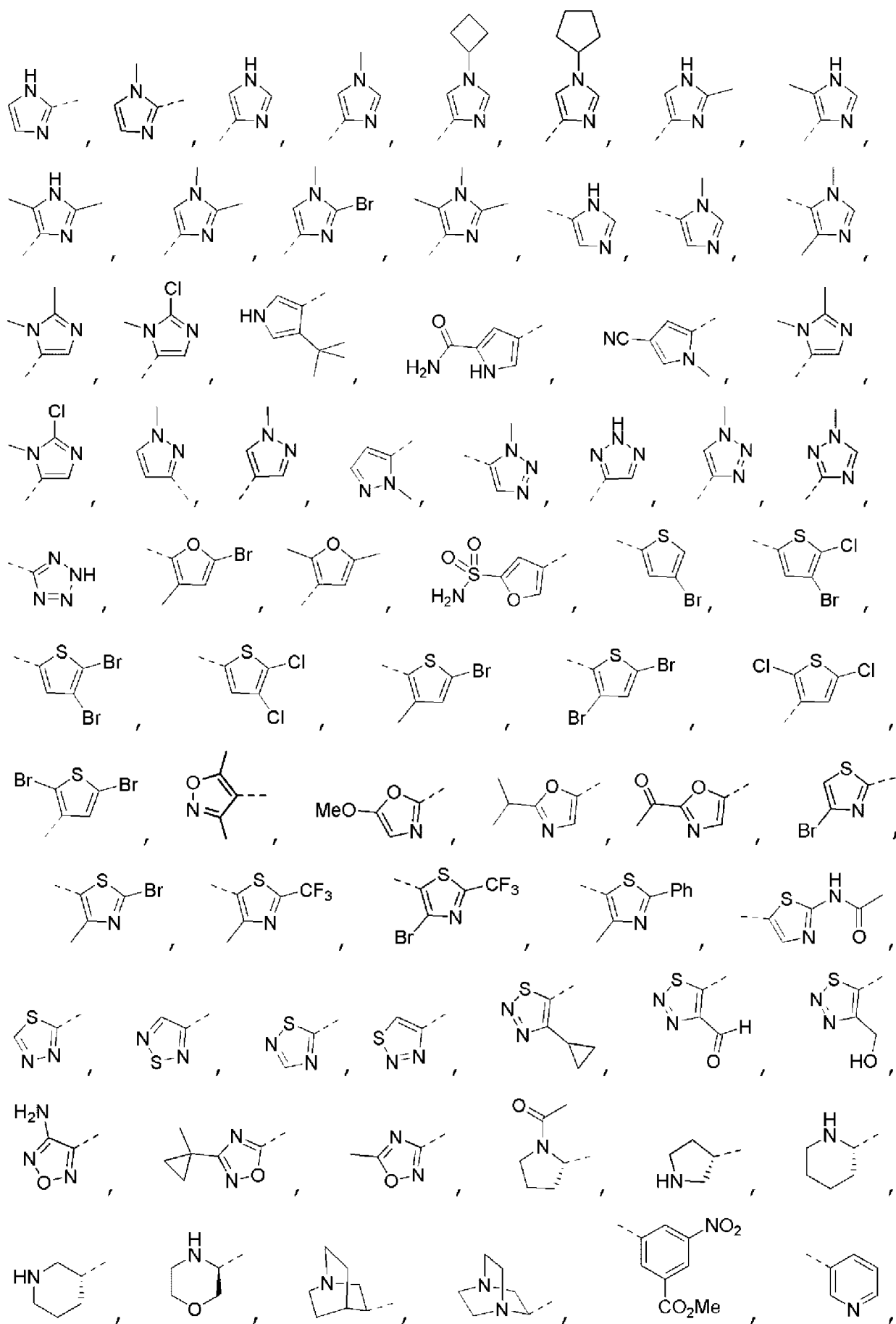
CH₂—CF₃, —CH₂—CH₂Cl, —CH₂—CH₂Br, —CH₂—CH₂I, —CH₂OH, —OCH₃, —OC₂H₅, —OC₃H₇, —OCH(CH₃)₂, —OC(CH₃)₃, —OC₄H₉, —OCHF₂, —OCF₃, —OCH₂CF₃, —OC₂F₅, —OCH₂OCH₃, —O-цикло-С₃H₅, —OCH₂-цикло-С₃H₅, —O-С₂H₄-цикло-С₃H₅, —CHO, —COCH₃, —COCF₃, —COC₂H₅, —COC₃H₇, —COCH(CH₃)₂, —COC(CH₃)₃, —COOH, —COOCH₃, —COOC₂H₅, —COOC₃H₇, —COOCH(CH₃)₂, —COOC(CH₃)₃, —OOC-CH₃, —OOC-CF₃, —OOC-C₂H₅, —OOC-C₃H₇, —OOC-CH(CH₃)₂, —OOC-C(CH₃)₃, —NH₂, —NHCH₃, —NHC₂H₅, —NHC₃H₇, —NHCH(CH₃)₂, —NHC(CH₃)₃, —N(CH₃)₂, —N(C₂H₅)₂, —N(C₃H₇)₂, —N[CH(CH₃)₂]₂, —N[C(CH₃)₃]₂, —NHCOCH₃, —NHCOCF₃, —NHCOC₂H₅, —NHCOC₃H₇, —NHCOCH(CH₃)₂, —NHCOC(CH₃)₃, —CONH₂, —CONHCH₃, —CONHC₂H₅, —CONHC₃H₇, —CONHCH(CH₃)₂, —CONH—цикло-С₃H₅, —CONHC(CH₃)₃, —CON(CH₃)₂, —CON(C₂H₅)₂, —CON(C₃H₇)₂, —CON[CH(CH₃)₂]₂, —CON[C(CH₃)₃]₂, —SO₂NH₂, —SO₂NHCH₃, —SO₂NHC₂H₅, —SO₂NHC₃H₇, —Ph, —O—Ph, —O—CH₂-Ph или  ;

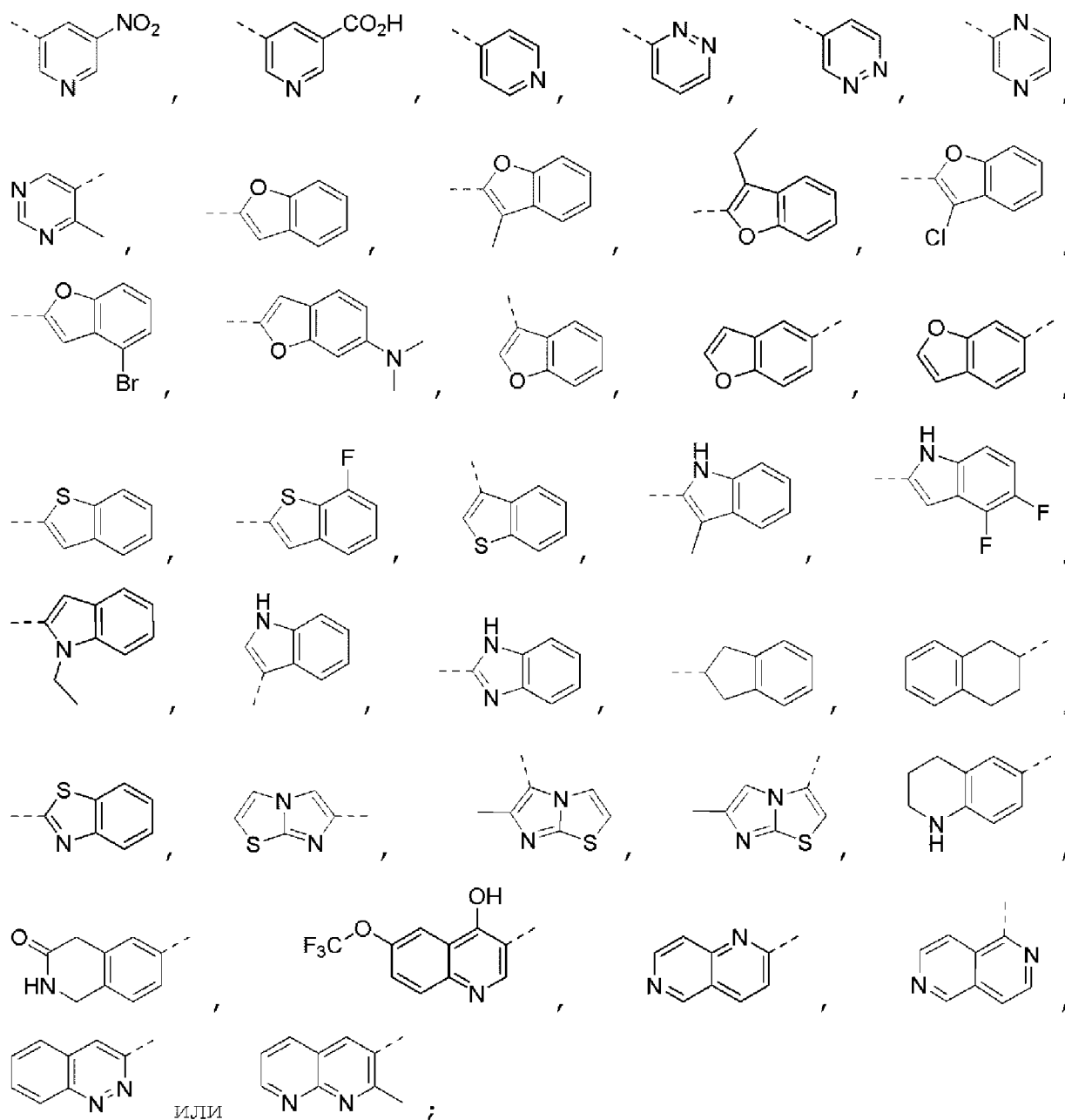
Более предпочтительно, когда каждый из R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³ и R¹⁴ независимо представляет собой —H, —F, —Cl, —Br, —OH, —CN, —NO₂, —CH₃, —C₂H₅, —C₃H₇, —CH(CH₃)₂, —C(CH₃)₃, —цикло-С₃H₅, —CF₃, —CH₂OH, —OCH₃, —OCF₃, —CHO, —COCH₃, —COOH, —COOCH₃, —NH₂, —N(CH₃)₂, —CONH₂, —SO₂NH₂, —Ph или  ;

R^N представляет собой —H, —CH₃, —C₂H₅, —C₃H₇, —CH(CH₃)₂, —C₄H₉, —CH₂—CH(CH₃)₂, —CH(CH₃)—C₂H₅, —C(CH₃)₃, —цикло-С₃H₅, —цикло-С₄H₇, —цикло-С₅H₉, —CH₂—цикло-С₃H₅, —CH₂—цикло-С₄H₇, —CH₂—цикло-С₅H₉, —CH₂F, —CHF₂, —CF₃, —CH₂Cl, —CH₂Br, —CH₂I, —CH₂—CH₂F, —CH₂—CHF₂, —CH₂—CF₃, —CH₂—CH₂Cl, —CH₂—CH₂Br, —CH₂—CH₂I, —CH₂—CH=CH₂, —CH₂—C≡CH, —CHO, —COCH₃, —COC₂H₅, —COC₃H₇, —COCH(CH₃)₂, —COC(CH₃)₃, —CO—цикло-С₃H₅, —CO—цикло-С₄H₇, —CO—цикло-С₅H₉, —COOCH₃, —COOC₂H₅, —COOC₃H₇, —COOCH(CH₃)₂, —COOC(CH₃)₃, —COOCH₂Ph, —SO₂CH₃, —SO₂CF₃, —SO₂C₂H₅, —SO₂C₃H₇, —SO₂CH(CH₃)₂, —SO₂—цикло-С₃H₅ или —SO₂C(CH₃)₃;

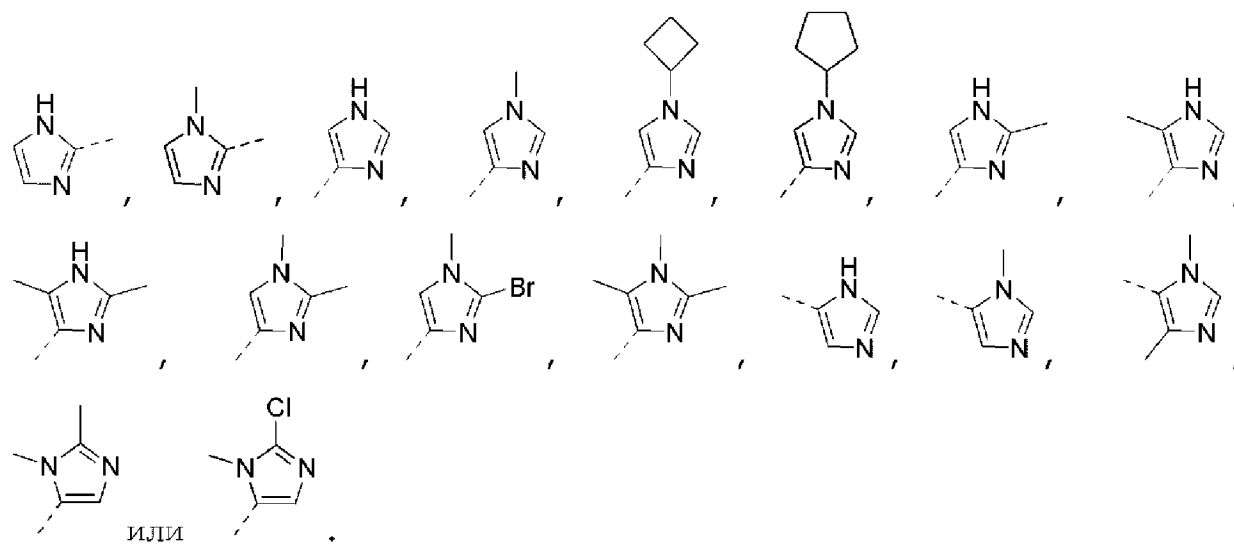
Предпочтительно, R^N представляет собой —H, —CH₃, —C₂H₅, —CH(CH₃)₂, —цикло-С₃H₅, —цикло-С₄H₇, —цикло-С₅H₉, —CH₂—цикло-С₃H₅, —CH₂—цикло-С₄H₇, —CH₂—цикло-С₅H₉ или —COCH₃, более предпочтительно, R^N представляет собой —H, —CH₃, —C₂H₅, —CH(CH₃)₂, —цикло-С₄H₇, —цикло-С₅H₉ или —COCH₃.

В предпочтительном варианте осуществления, изобретение относится к соединению любой одной из формул (I), (Ia) и (II), (II-a) - (II-l), (II-b1) - (II-b2), R² представляет собой

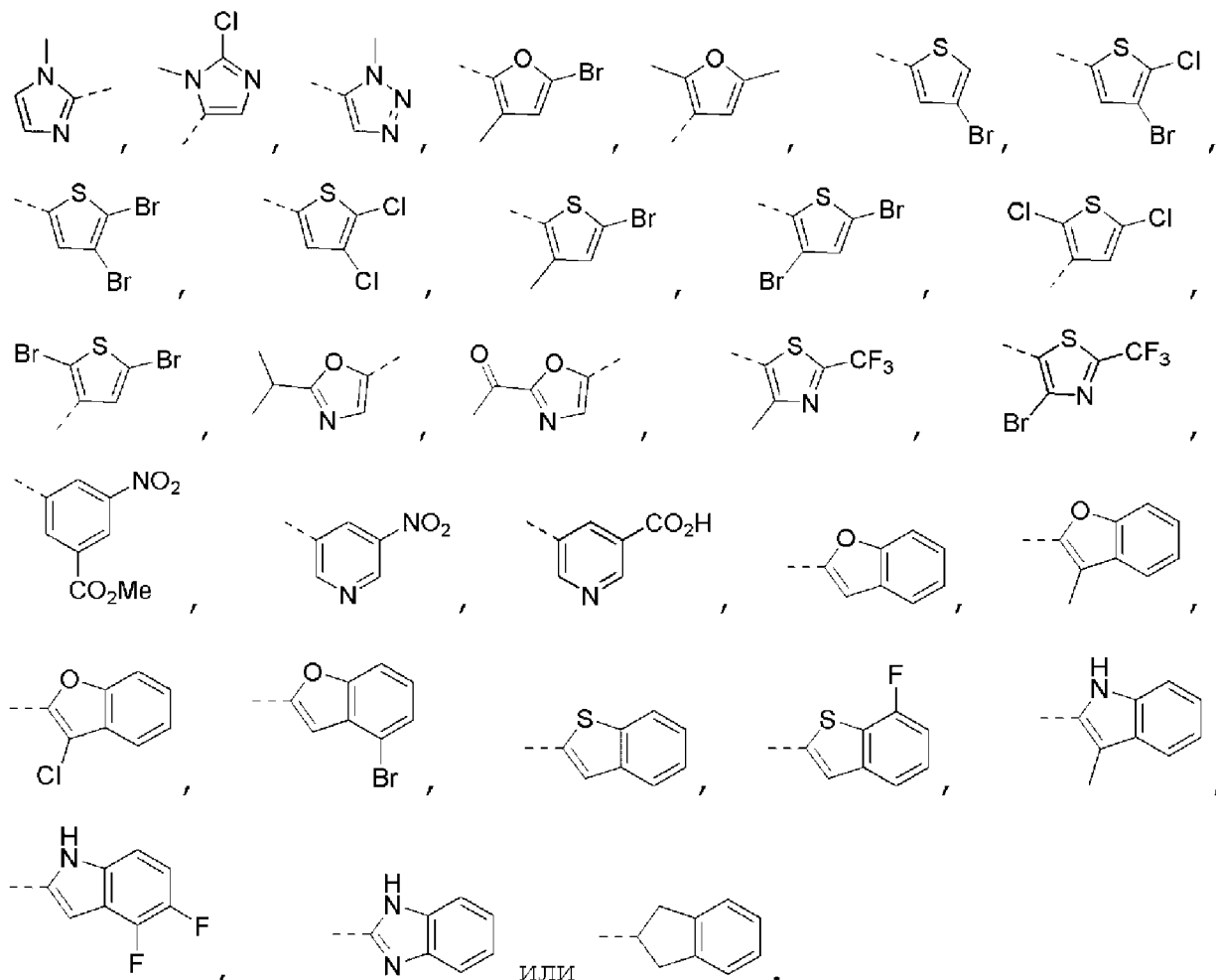




Также предпочтительно, когда R^2 представляет



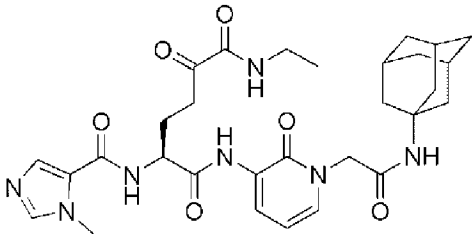
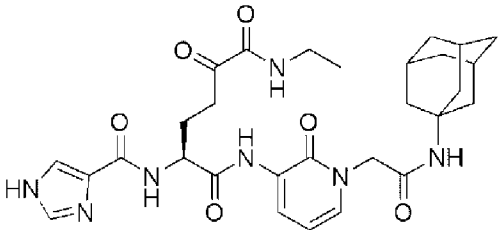
Еще более предпочтительно, когда R² представляет

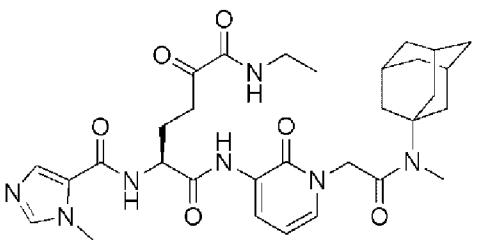
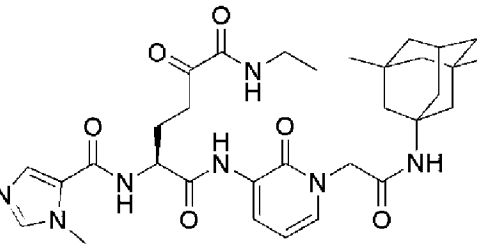
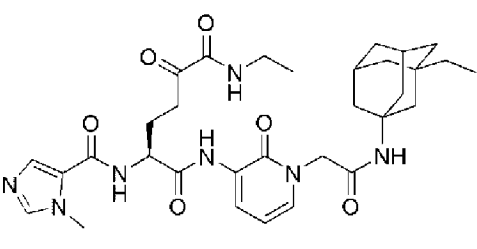
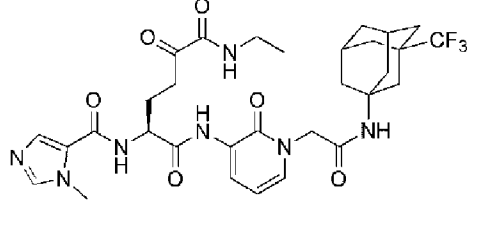
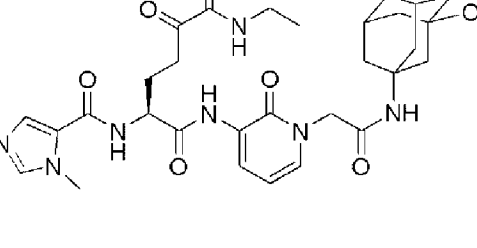


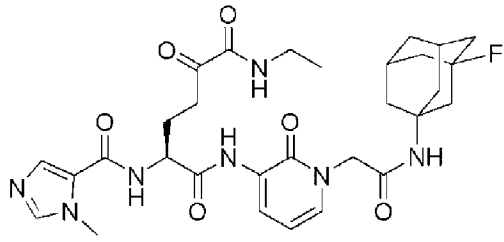
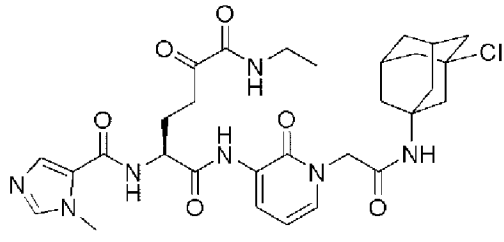
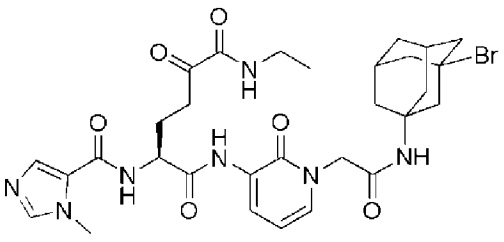
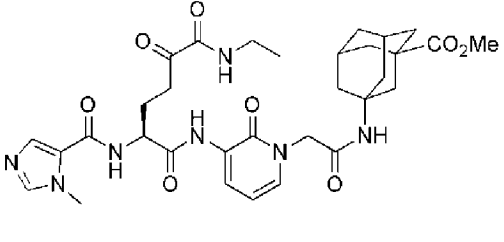
В предпочтительном варианте осуществления, изобретение относится к соединению любой одной из формул (I), (Ia) и (II), (II-a) - (II-l), (II-b1) - (II-b2), где

L представляет -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CONH-, -CH₂CONH-CH₂-, -CH₂CON(CH₃)-CH₂-, -CH₂CONH-CH(CH₃)-.

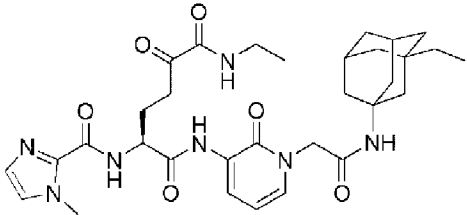
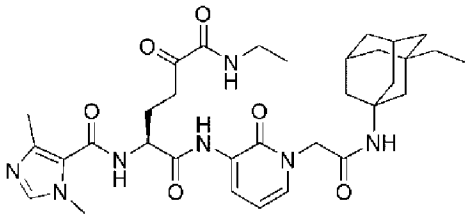
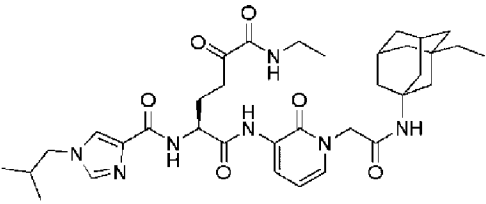
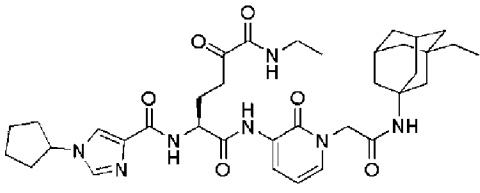
Наиболее предпочтительными являются следующие соединения формулы (I):

Соединение	Структура	Название
I-1:		(S)-N1-этил-N6-(1-(2-(1-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-(1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамида)-2-оксогександиамин
I-2:		(S)-N1-этил-5-(1Н-имидазол-4-карбоксамида)-N6-(1-(2-(1-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-оксогександиамин

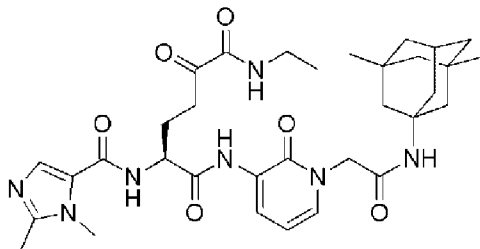
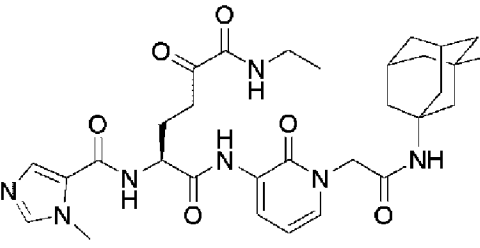
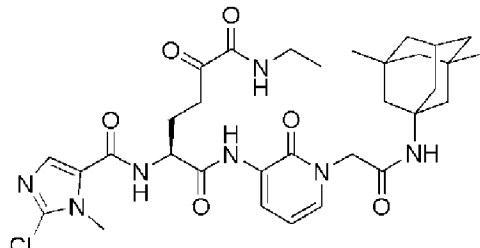
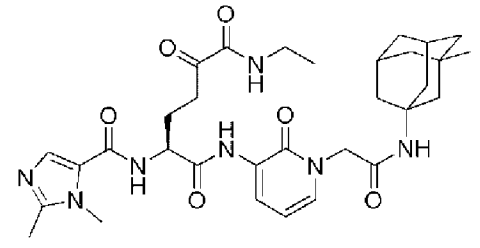
I-3:		(S)-N1-этил-N6-(1-(2-(1-адамантил (метил) амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-2-оксогександиамин
I-4:		(S)-N1-этил-N6-(1-(2-(3,5-диметиладамантан-1-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-2-оксогександиамин
I-5:		(S)-N1-этил-N6-(1-(2-(3-этиладамантан-1-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-2-оксогександиамин
I-6:		(S)-N1-этил-N6-(1-(2-(3-трифторметиладамантан-1-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-2-оксогександиамин
I-7:		(S)-N1-этил-N6-(1-(2-(3-гидроксиадамантан-1-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-2-оксогександиамин

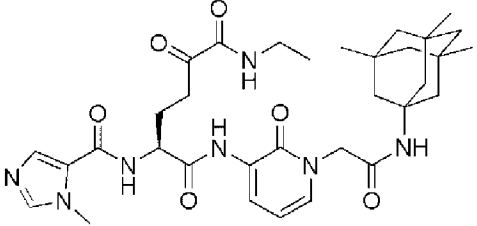
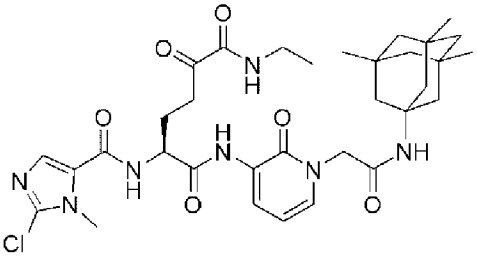
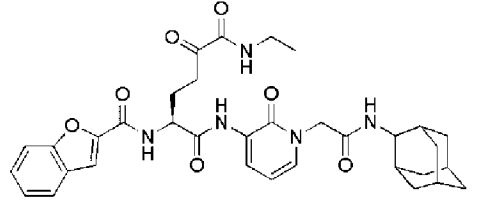
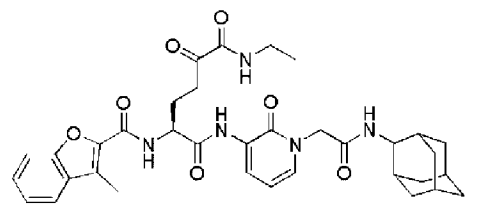
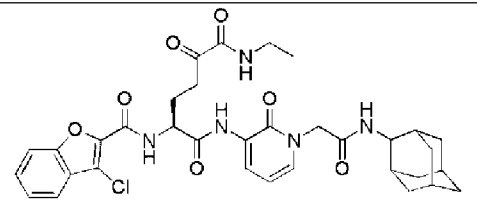
I-8:		(S)-N1-этил-N6-(1-(2-(3-фторадамантан-1-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-(1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамидо)-2-оксогександиамин
I-9:		(S)-N1-этил-N6-(1-(2-(3-хлорадамантан-1-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-(1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамидо)-2-оксогександиамин
I-10:		(S)-N1-этил-N6-(1-(2-(3-бромадамантан-1-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-(1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамидо)-2-оксогександиамин
I-11:		(S)-N1-этил-N6-(1-(2-(3-метил адамантан-3-карбоксилат-1-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-(1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамидо)-2-оксогександиамин

I-12:		(S)-N1-этил-N6-(1-(2-(4,4-дифлорадамантан-1-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-(1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамидо)-2-оксогександиамин
I-13:		(S)-N1-(1-(2-(((1S,2R,5S)-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гептан-2-ил) метиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-N6-этил-2-(1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамидо)-5-оксогександиамин
I-14:		(S)-N1-(1-(2-(((1R,2R,5R)-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гептан-2-ил) метиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-N6-этил-2-(1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамидо)-5-оксогександиамин
I-15:		(S)-N1-этил-N6-(1-(2-(3-этиладамантан-1-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-(1-метил-1Н-имидазол-4-карбоксамидо)-2-оксогександиамин

I-16:		(S)-N1-этил-N6-(1-(2-(3-этиладамантан-1-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-(1-метил-1H-имидазол-2-карбоксамидо)-2-оксоександиамин
I-17:		(S)-2-(1,4-диметил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-N6-этил-N1-(1-(2-(3-этиладамантан-1-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-оксоександиамин
I-18:		(S)-N1-этил-5-(1-изобутил-1H-имидазол-4-карбоксамидо)-N6-(1-(2-(3-этиладамантан-1-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-оксоександиамин
I-19:		(S)-2-(1-циклопентил-1H-имидазол-4-карбоксамидо)-N6-этил-N1-(1-(2-(3-этиладамантан-1-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-оксоександиамин

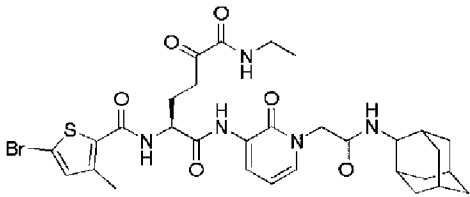
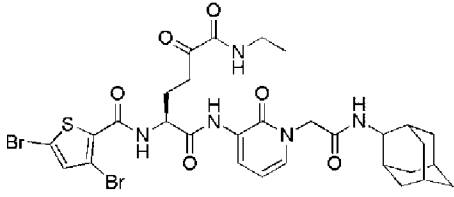
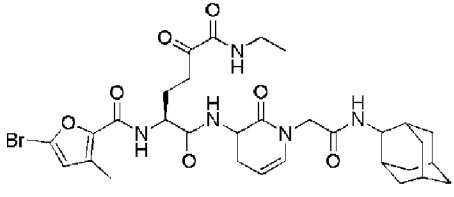
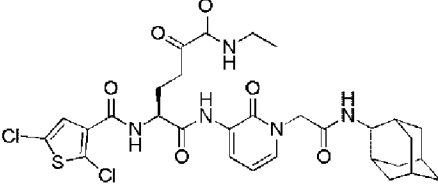
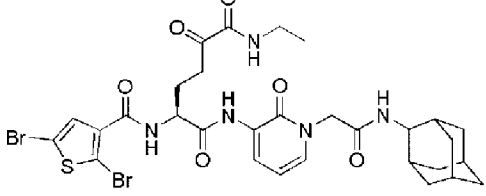
I-20:		(S)-2-(1-циклобутил-1H-имидазол-4-карбоксамидо)-N6-этил-N1-(1-(2-(3-этиладамантан-1-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-оксотександиамин
I-21:		(S)-2-(1,4-диметил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-N6-этил-N1-(1-(2-(3,5-диметиладамантан-1-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-оксотександиамин
I-22:		(S)-N1-этил-N6-(1-(2-(3,5-диметиладамантан-1-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-(1-метил-1H-имидазол-4-карбоксамидо)-2-оксотександиамин
I-23:		(S)-N1-этил-N6-(1-(2-(3,5-диметиладамантан-1-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-(1-метил-1H-имидазол-2-карбоксамидо)-2-оксотександиамин

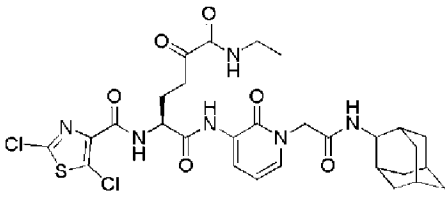
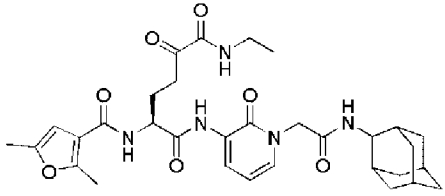
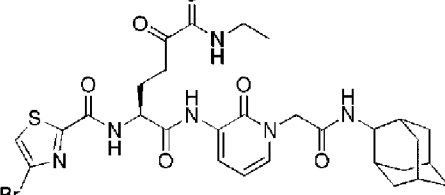
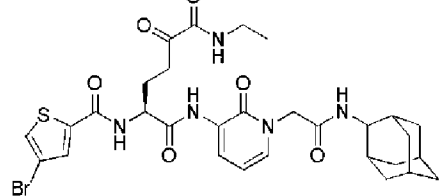
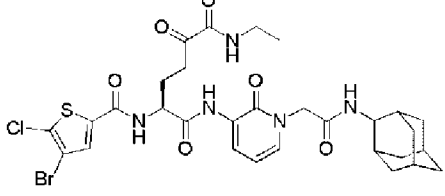
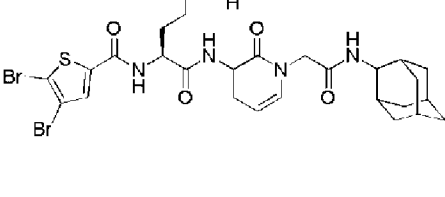
I-24:		(S)-2-(1,2-диметил-1Н-имидазол-5-карбоксамидо) - N6-этил-N1-(1-(2-(3,5-диметиладамантан-1-амино) - 2-оксоэтил) -2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил) -5-оксотетрасандиамин
I-25:		(S)-N1-этил-N6-(1-(2-(3-метиладамантан-1-амино) -2-оксоэтил) -2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил) -5-(1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамидо) -2-оксотетрасандиамин
I-26:		(S)-2-(2-хлор-1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамидо) - N6-этил-N1-(1-(2-(3,5-диметиладамантан-1-амино) - 2-оксоэтил) -2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил) -5-оксотетрасандиамин
I-27:		(S)-2-(1,2-диметил-1Н-имидазол-5-карбоксамидо) - N6-этил-N1-(1-(2-(3-метиладамантан-1-амино) -2-оксоэтил) -2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил) -5-оксотетрасандиамин

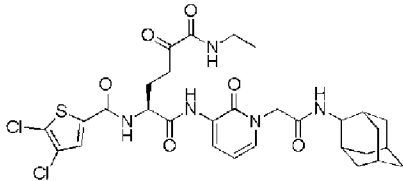
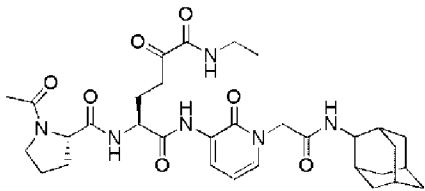
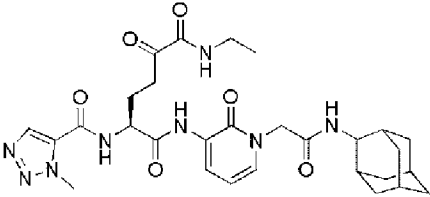
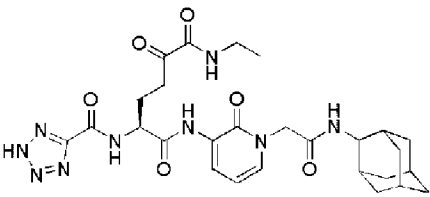
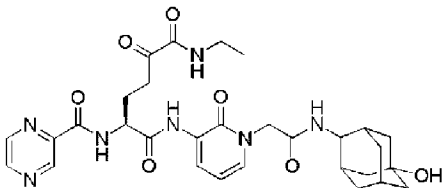
I-28:		(S)-N1-этил-N6-(1-(2-(3,5,7-триметил-1-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-2-оксотександиамин
I-29:		(S)-2-(2-хлор-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-N6-этил-N1-(1-(2-(3,5,7-триметил-1-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-оксотександиамин
I-30		(S)-2-(бензофуран-2-карбоксамидо)-N6-этил-N1-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-оксотександиамин
I-31		(S)-N1-этил-N6-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-(3-метилбензофуран-2-карбоксамидо)-2-оксотександиамин
I-32		(S)-2-(3-хлорбензофуран-2-карбоксамидо)-N6-этил-N1-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-оксотександиамин

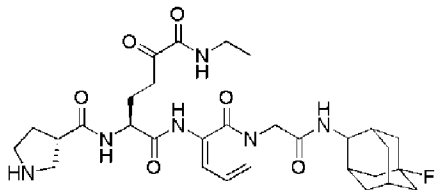
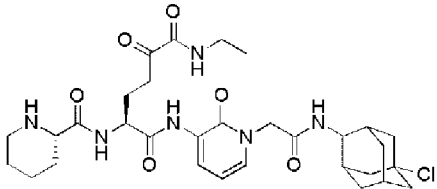
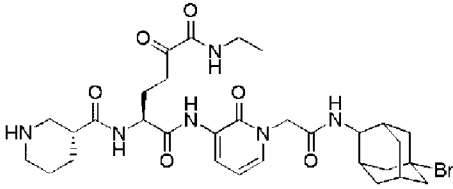
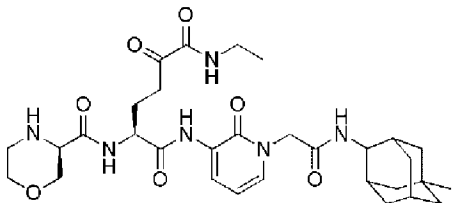
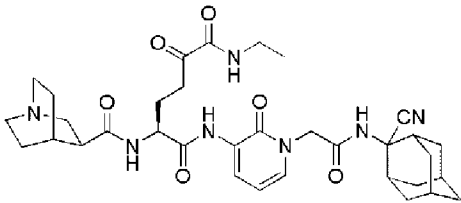
I-33		(S)-2-(4-бромбензофуран-2-карбоксамидо)-N6-этил-N1-(1-(2-(2-адмантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-оксотександиамин
I-34		(S)-2-(бензо[b]тиофен-2-карбоксамидо)-N6-этил-N1-(1-(2-(2-адмантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-оксотександиамин
I-35		(S)-N1-этил-5-(7-фторбензо[b]тиофен-2-карбоксамидо)-N6-(1-(2-(2-адмантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-оксотександиамин
I-36		(S)-2-(4,5-дифтор-1H-индол-2-карбоксамидо)-N6-этил-N1-(1-(2-(2-адмантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-оксотександиамин
I-37		(S)-N1-этил-N6-(1-(2-(2-адмантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-(3-метил-1H-индол-2-карбоксамидо)-2-оксотександиамин

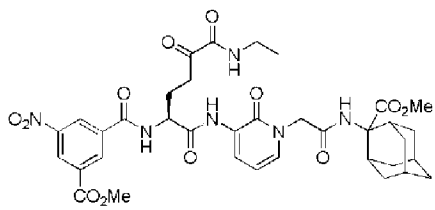
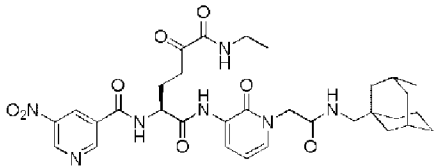
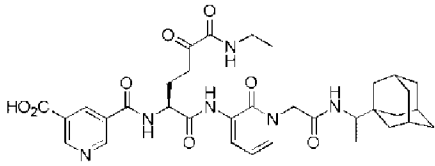
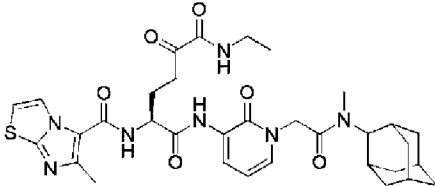
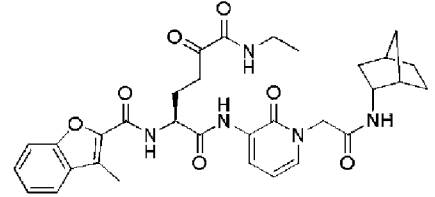
I-38		(S)-2-(1H-бензо[d]имидазол-2-карбоксамидо)-N6-этил-N1-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-оксогоксандиамин
I-39		(S)-2-(2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоксамидо)-N6-этил-N1-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-оксогоксандиамин
I-40		(S)-N1-этил-N6-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-(4-метил-2-(трифторметил)тиазол-5-карбоксамидо)-2-оксогоксандиамин
I-41		(S)-2-(4-бром-2-(трифторметил)тиазол-5-карбоксамидо)-N6-этил-N1-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-оксогоксандиамин
I-42		(S)-N1-этил-N6-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-(4-метил-2-фенилтиазол-5-карбоксамидо)-2-оксогоксандиамин

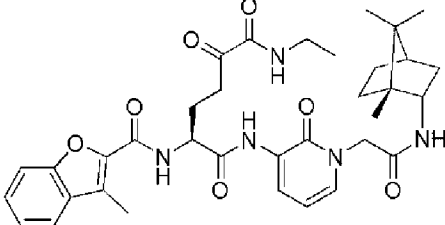
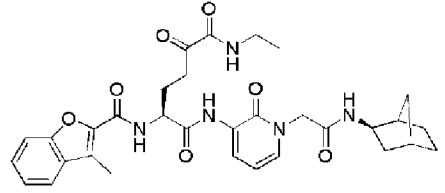
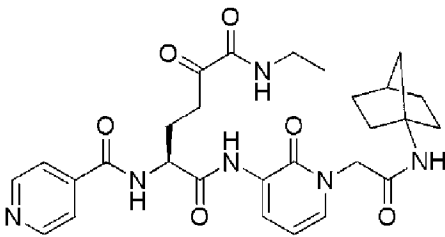
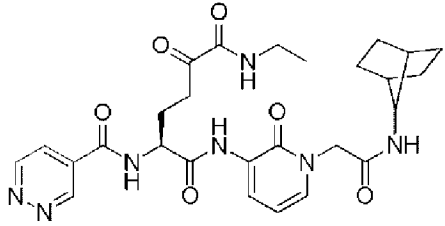
I-43		(S)-2-(5-бром-3-метилтиофен-2-карбоксамидо)-N6-этил-N1-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-оксотександиамин
I-44		(S)-2-(3,5-дибромтиофен-2-карбоксамидо)-N6-этил-N1-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-оксотександиамин
I-45		(S)-2-(5-бром-3-метилфуран-2-карбоксамидо)-N6-этил-N1-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-оксотександиамин
I-46		(S)-2-(2,5-дихлортиофен-3-карбоксамидо)-N6-этил-N1-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-оксотександиамин
I-47		(S)-2-(2,5-дибромтиофен-3-карбоксамидо)-N6-этил-N1-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-оксотександиамин

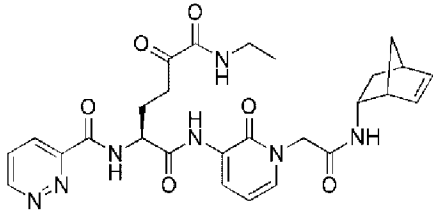
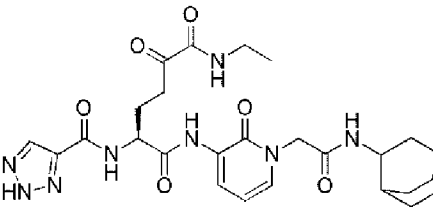
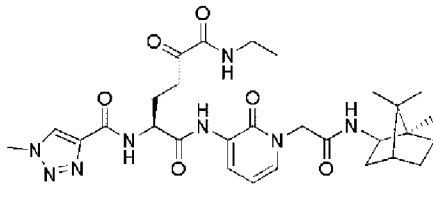
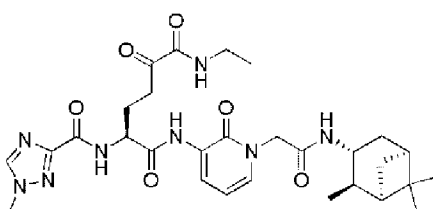
I-48		(S)-2-(2,5-дихлортиазол-4-карбоксамидо)-N6-этил-N1-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-оксотександиамин
I-49		(S)-2-(2,5-диметилфуран-3-карбоксамидо)-N6-этил-N1-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-оксотександиамин
I-50		(S)-2-(4-бромтиазол-2-карбоксамидо)-N6-этил-N1-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-оксотександиамин
I-51		(S)-2-(4-бромтиофен-2-карбоксамидо)-N6-этил-N1-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-оксотександиамин
I-52		(S)-2-(4-бром-5-хлортиофен-2-карбоксамидо)-N6-этил-N1-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-оксотександиамин
I-53		(S)-2-(4,5-дибромтиофен-2-карбоксамидо)-N6-этил-N1-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-

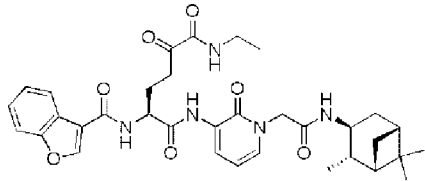
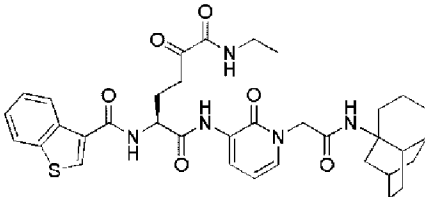
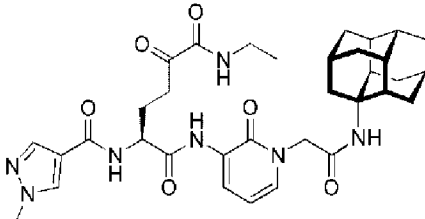
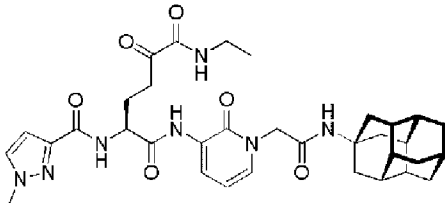
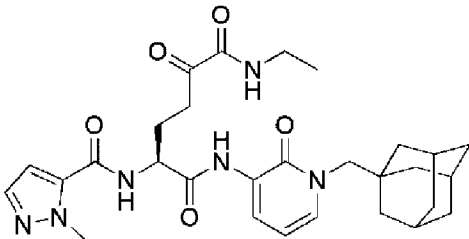
		дигидропиридин-3-ил) -5- оксотександиамин
I-54		(S) -2- (4,5-дихлортиофен-2- карбоксамидо) -N6-этил-N1- (1- (2- (2-адамантиламино) -2- оксоэтил) -2-оксо-1,2- дигидропиридин-3-ил) -5- оксотександиамин
I-55		(S) -2- ((S) -1- ацетилпирролидин-2- карбоксамидо) -N6-этил-N1- (1- (2- (2-адамантиламино) -2- оксоэтил) -2-оксо-1,2- дигидропиридин-3-ил) -5- оксотександиамин
I-56		(S) -N1-этил-N6- (1- (2- (2- адамантиламино) -2- оксоэтил) -2-оксо-1,2- дигидропиридин-3-ил) -5- (1- метил-1H-1,2,3-триазол-5- карбоксамидо) -2- оксотександиамин
I-57		(S) -N1-этил-N6- (1- (2- (2- адамантиламино) -2- оксоэтил) -2-оксо-1,2- дигидропиридин-3-ил) -2- оксо-5- (2H-тетразол-5- карбоксамидо) гександиамид
I-58		(S) -N1-этил-N6- (1- (2- (5- гидроксиадамантан-2-амино) - 2-оксоэтил) -2-оксо-1,2- дигидропиридин-3-ил) -2- оксо-5- (пиразин-2- карбоксамидо) гександиамид

I-59		(S)-N1-этил-N6-(1-(2-(5-фторадамантан-2-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-оксо-5-((S)-пирролидин-3-карбоксамидо)гександиамид
I-60		(S)-N1-этил-N6-(1-(2-(5-хлорадамантан-2-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-оксо-5-((S)-пиперидин-2-карбоксамидо)гександиамид
I-61		(S)-N1-этил-N6-(1-(2-(5-бромадамантан-2-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-оксо-5-((R)-пиперидин-3-карбоксамидо)гександиамид
I-62		(S)-N1-этил-N6-(1-(2-(5-метиладамантан-2-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-((R)-морфолин-3-карбоксамидо)-2-оксогександиамин
I-63		(S)-N1-этил-N6-(1-(2-(2-карбонитриладамантан-2-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-оксо-5-((3S,4R)-хинуклидин-3-карбоксамидо)гександиамид

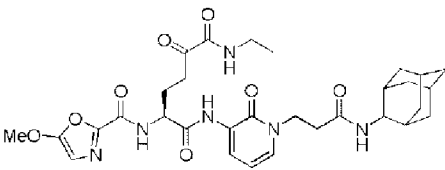
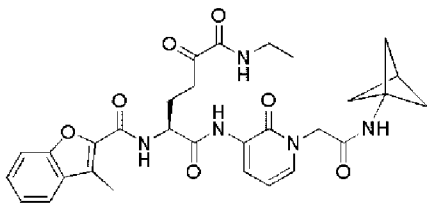
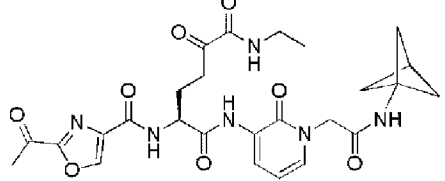
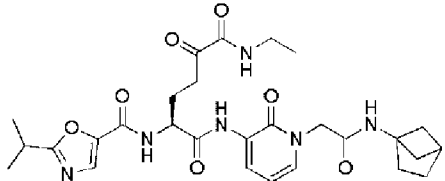
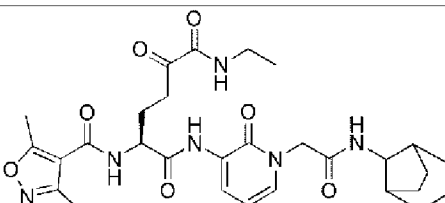
I-64		(S)-метил 3-(6-(этиламино)-1-(1-(2-(метил 2-аминоадамантан-2-карбоксилат)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-1,5,6-триоксотексан-2-илкарбамоил)-5-нитробензоат
I-65		(S)-N1-(1-(2-(1-адамантилметиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-N6-этил-2-(5-нитроникотинамидо)-5-оксотександиамин
I-66		5-((2S)-1-(1-(2-1-адамантилметиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(этиламино)-1,5,6-триоксотексан-2-илкарбамоил)никотиновая кислота
I-67		(S)-N1-этил-N6-(1-(2-(2-адамантил(метил)амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-(6-метилимидазо[2,1-b]тиазол-5-карбоксамидо)-2-оксотександиамин
I-68		(S)-N1-(1-(2-((1S,2R,4R)-бицикло[2.2.1]гептан-2-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-

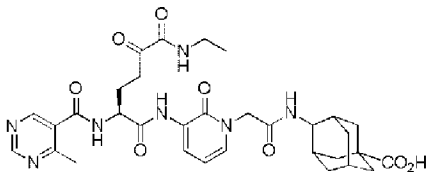
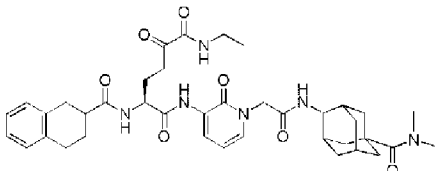
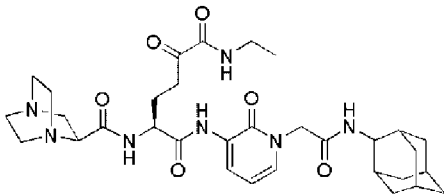
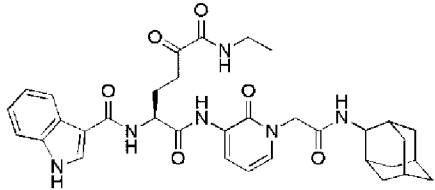
		ил) -N6-этил-2- (3-метилбензофуран-2-карбоксамидо) -5-оксогександиамин
I-69		(S) -N1-этил-5- (3-метилбензофуран-2-карбоксамидо) -2-оксо-N6- (2-оксо-1- (2-оксо-2- ((1R,2S,4R) -1,7,7-триметилбикакло[2.2.1] гепта н-2-иламино) этил) -1,2-дигидропиридин-3-ил) гександиамида
I-70		(S) -N1- (1- (2- ((1R,2R,4S) -бикакло[2.2.1] гептан-2-иламино) -2-оксоэтил) -2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил) -N6-этил-2- (3-метилбензофуран-2-карбоксамидо) -5-оксогександиамина
I-71		(S) -N1- (1- (2- ((1S,4R) -бикакло[2.2.1] гептан-1-иламино) -2-оксоэтил) -2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил) -N6-этил-2- (изоникотинамида) -5-оксогександиамина
I-72		(S) -N1- (1- (2- (бикакло[2.2.1] гептан-7-иламино) -2-оксоэтил) -2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил) -N6-этил-5-оксо-2- (пиридазин-4-карбоксамида) гександиамида

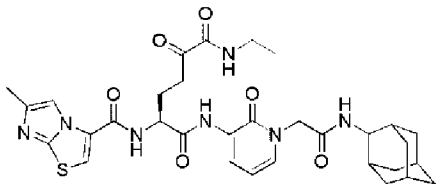
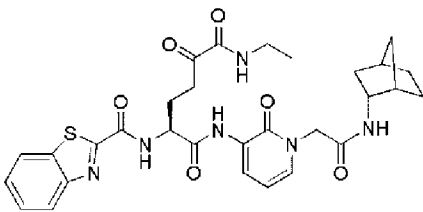
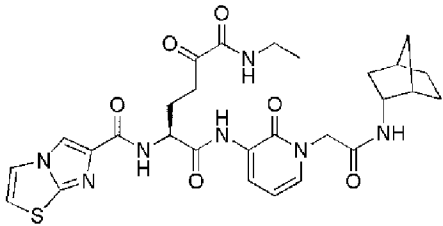
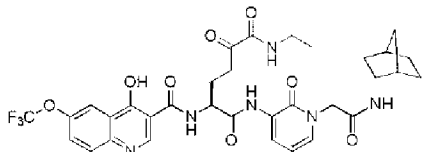
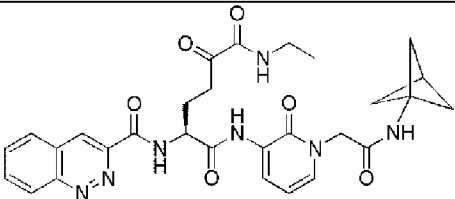
I-73		(S)-N1-(1-(2-((1R,2R,4R)-бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-N6-этил-5-оксо-2-(пиридазин-3-карбоксамидо)гександиамид
I-74		(2S)-N1-(1-(2-(бицикло[2.2.2]октан-2-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-N6-этил-5-оксо-2-(2H-1,2,3-триазол-4-карбоксамидо)гександиамид
I-75		(S)-N1-этил-5-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамидо)-2-оксо-N6-(2-оксо-1-(2-оксо-2-((1R,2R,4R)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-иламино)этил)-1,2-дигидропиридин-3-ил)гександиамид
I-76		(S)-N1-этил-5-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамидо)-2-оксо-N6-(2-оксо-1-(2-оксо-2-((1R,2R,3R,5S)-2,6,6-триметилбицикло[3.1.1]гептан-3-иламино)этил)-1,2-дигидропиридин-3-ил)гександиамид

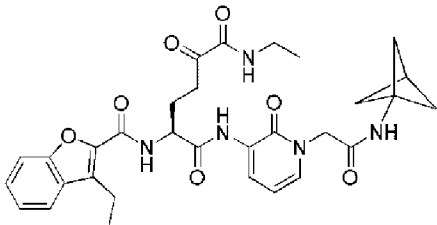
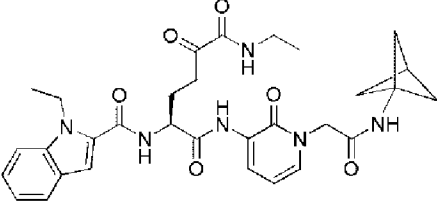
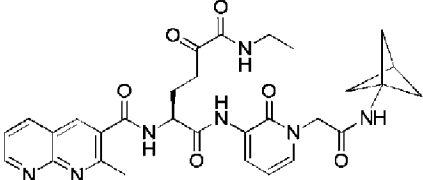
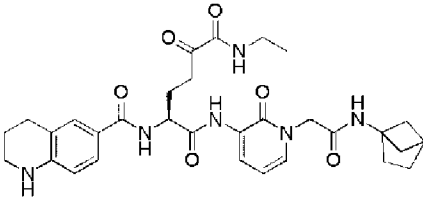
I-77		(S)-2-(бензофуран-3-карбоксамидо)-N6-этил-5-оксо-N1-(2-оксо-1-(2-оксо-2-((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-триметилбикакло[3.1.1]гептан-3-иламино)этил)-1,2-дигидропиридин-3-ил)гександиами́д
I-78		(S)-2-(бензо[b]тиофен-3-карбоксамидо)-N6-этил-N1-(1-(2-(4-гомоизовистан-3-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-оксогександиами́н
I-79		(S)-N1-этил-N6-(1-(2-(диамантан-1-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-(1-метил-1H-пиразол-4-карбоксамидо)-2-оксогександиами́н
I-80		(S)-N1-этил-N6-(1-(2-(диамантан-4-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-(1-метил-1H-пиразол-3-карбоксамидо)-2-оксогександиами́н
I-81		(S)-N1-(1-(1-адамантилметил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-N6-этил-2-(1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-5-оксогександиами́н

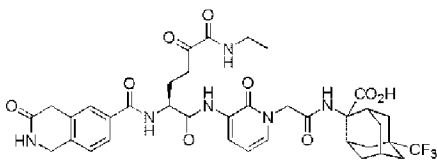
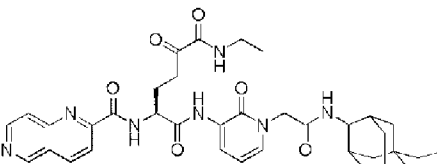
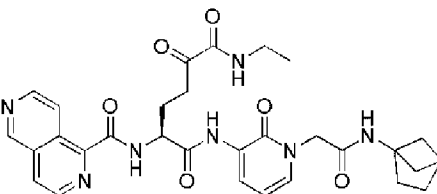
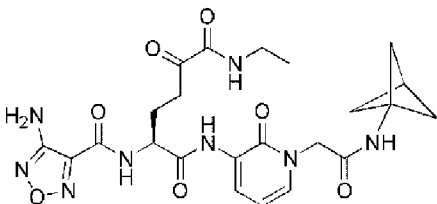
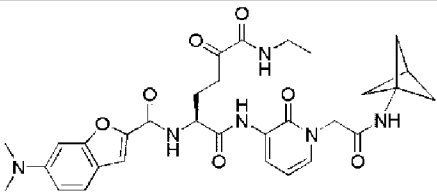
I-82		(S)-N1-(1-((3-гидрокси-1-адамантил) метил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(4-циклопропил-1,2,3-тиадиазол-5-карбоксамида)-N6-этил-5-оксотександиамин
I-83		(S)-N1-(1-((3-бром-1-адамантил) метил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-N6-этил-5-оксо-2-(1,2,5-тиадиазол-3-карбоксамида) гександиамид
I-84		(S)-N1-(1-(2-адамантилметил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-N6-этил-2-(4-(гидроксиметил)-1,2,3-тиадиазол-5-карбоксамида)-5-оксотександиамин
I-85		(S)-2-(4-третбутил-1Н-пиррол-3-карбоксамида)-N1-(1-(2-(1-адамантиламино) этил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-N6-этил-5-оксотександиамин
I-86		(S)-2-(4-циано-1-метил-1Н-пиррол-2-карбоксамида)-N1-(1-(1-адамантиламино) пропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-N6-этил-5-оксотександиамин

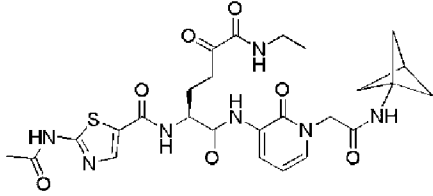
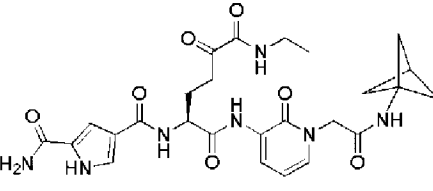
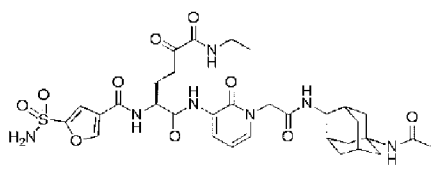
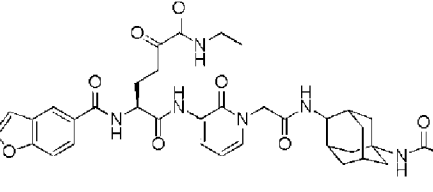
I-87		(S)-N1-(1-(3-(2-адамантиламино)-3-охопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-N6-этил-2-(5-метоксиоксазол-2-карбоксамидо)-5-оксотександиамин
I-88		(S)-N1-(1-(2-(бицикло[1.1.1]пентан-1-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-N6-этил-2-(3-метилбензофуран-2-карбоксамидо)-5-оксотександиамин
I-89		(S)-2-(2-ацетилоксазол-4-карбоксамидо)-N1-(1-(2-(бицикло[1.1.1]пентан-1-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-N6-этил-5-оксотександиамин
I-90		(S)-N1-(1-(2-(бицикло[2.1.1]гексан-1-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-N6-этил-2-(2-изопропилоксазол-5-карбоксамидо)-5-оксотександиамин
I-91		(2S)-N1-(1-(2-(бицикло[3.2.1]октан-8-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-

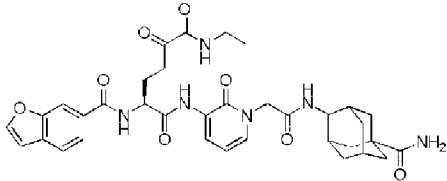
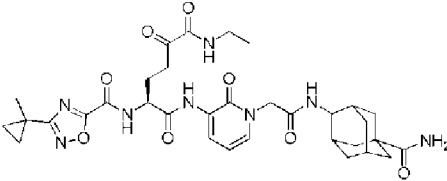
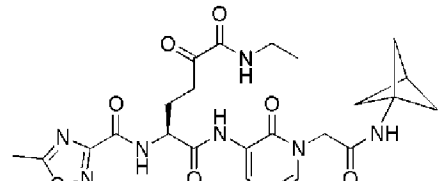
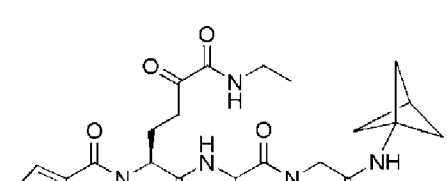
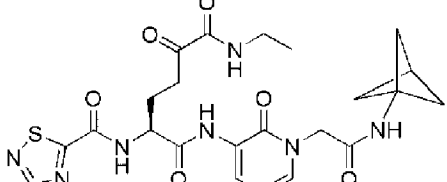
		ил) -2- (3, 5- диметилизоксазол-4- карбоксамидо) -N6-этил-5- оксогександиамин
I-92		(S) -N1-этил-N6- (1- (2- (5- карбокси-2-аминоадамантан) - 2-оксоэтил) -2-оксо-1, 2- дигидропиридин-3-ил) -5- (4- метилпиримидин-5- карбоксамидо) -2- оксогександиамин
I-93		(5S) -N1-этил-N6- (1- (2- (4- аминоадамантан-N, N-диметил- 1-карбоксамид) -2-оксоэтил) - 2-оксо-1, 2-дигидропиридин- 3-ил) -2-оксо-5- (1, 2, 3, 4- тетрагидронафталин-2- карбоксамидо) гександиамида
I-94		(S) -2- ((S) -1, 4- диазабицикло [2.2.2] октан-2- карбоксамидо) -N6-этил-N1- (1- (2- (2-адамантиламино) -2- оксоэтил) -2-оксо-1, 2- дигидропиридин-3-ил) -5- оксогександиамин
I-95		(S) -N1-этил-5- (1H-индол-3- карбоксамидо) -N6- (1- (2- (2- адамантиламино) -2- оксоэтил) -2-оксо-1, 2- дигидропиридин-3-ил) -2- оксогександиамин

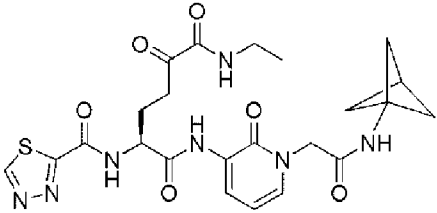
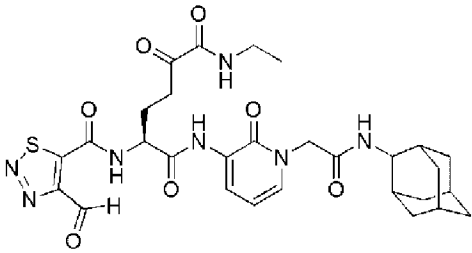
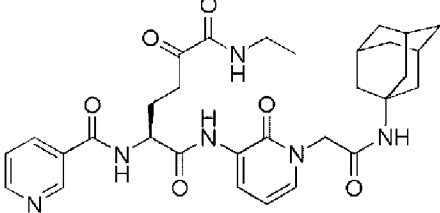
I-96		(S)-N1-этил-N6-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-(6-метилимидазо[2,1-b]тиазол-3-карбоксамидо)-2-оксогександиамин
I-97		(S)-2-(бензо[d]тиазол-2-карбоксамидо)-N1-(1-(2-((1S,2R,4R)-бицикло[2.2.1]гептан-2-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-N6-этил-5-оксогександиамин
I-98		(S)-N1-(1-(2-((1S,2R,4R)-бицикло[2.2.1]гептан-2-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-N6-этил-2-(имидазо[2,1-b]тиазол-6-карбоксамидо)-5-оксогександиамин
I-99		(S)-N1-(1-(2-((1S,2R,4R)-бицикло[2.2.1]гептан-2-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-N6-этил-2-(4-гидрокси-6-(трифторметокси)хинолин-3-карбоксамидо)-5-оксогександиамин
I-100		(S)-N1-(1-(2-(бицикло[1.1.1]пентан-1-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-

		ил) -2- (циннолин-3-карбоксамидо) -N6-этил-5-оксогександиамин
I-101		(S)-N1-(1-(2-(бицикло[1.1.1]пентан-1-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-N6-этил-2-(3-этилбензофуран-2-карбоксамидо)-5-оксогександиамин
I-102		(S)-N1-(1-(2-(бицикло[1.1.1]пентан-1-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-N6-этил-2-(1-этил-1H-индол-2-карбоксамидо)-5-оксогександиамин
I-103		(S)-N1-(1-(2-(бицикло[1.1.1]пентан-1-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-N6-этил-2-(2-метил-1,8-нафтиридин-3-карбоксамидо)-5-оксогександиамин
I-104		(S)-N1-(1-(2-(бицикло[2.1.1]гексан-1-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-N6-этил-5-оксо-2-(1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-карбоксамидо) гександиамид

I-105		(S)-N1-этил-N6-(1-(2-(2-карбокси-2-амино-5-(трифторметил) адамантан)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-оксо-5-(3-оксо-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-карбоксамидо) гександиамид
I-106		(S)-N1-этил-N6-(1-(2-(5-этиладамантан-2-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-(1,6-нафтиридин-2-карбоксамидо)-2-оксогександиамин
I-107		(S)-N1-(1-(2-(бицикло[2.1.1]гексан-1-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-N6-этил-2-(2,6-нафтиридин-1-карбоксамидо)-5-оксогександиамин
I-108		(S)-2-(4-амино-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамидо)-N1-(1-(2-(бицикло[1.1.1]пентан-1-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-N6-этил-5-оксогександиамин
I-109		(S)-N1-(1-(2-(бицикло[1.1.1]пентан-1-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-

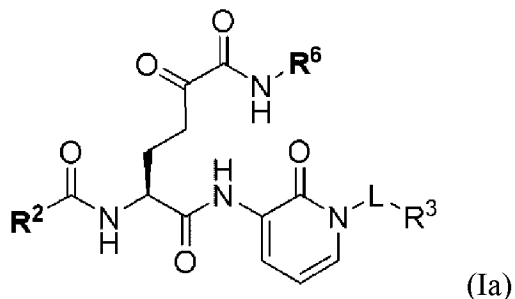
		ил) -2- (6- (диметиламино) бензофуран-2- карбоксамидо) -N6-этил-5- оксогександиамин
I-110		(S) -2- (2-ацетамидотиазол-5- карбоксамидо) -N1- (1- (2- (бицикло [1.1.1] пентан-1- иламино) -2-оксоэтил) -2- оксо-1, 2-дигидропиридин-3- ил) -N6-этил-5- оксогександиамин
I-111		(S) -N4- (1- (1- (2- (бицикло [1.1.1] пентан-1- иламино) -2-оксоэтил) -2- оксо-1, 2-дигидропиридин-3- иламино) -6- (этиламино) - 1, 5, 6-триоксогексан-2-ил) - 1H-пиррол-2, 4-дикарбоксамид
I-112		(S) -N1-этил-N6- (1- (2- (1- ацетиламино-4- аминоадамантан) -2- оксоэтил) -2-оксо-1, 2- дигидропиридин-3-ил) -2- оксо-5- (5-сульфамоилфуран- 3-карбоксамидо) гександиамид
I-113		(S) -2- (бензофуран-5- карбоксамидо) -N6-этил-N1- (1- (2- (1-ацетиламино-4- аминоадамантан) -2- оксоэтил) -2-оксо-1, 2- дигидропиридин-3-ил) -5- оксогександиамин

I-114		(S)-2-(бензофуран-6-карбоксамидо)-N6-этил-N1-(1-(2-(4-аминоадамантан-1-карбоксамид)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-оксогександиамин
I-115		(S)-N1-этил-N6-(1-(2-(4-аминоадамантан-1-карбоксамид)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-(3-(1-метилциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамидо)-2-оксогександиамин
I-116		(S)-N1-(1-(2-(бицикло[1.1.1]пентан-1-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-N6-этил-2-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамидо)-5-оксогександиамин
I-117		(S)-N1-(1-(2-(бицикло[1.1.1]пентан-1-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-N6-этил-5-оксо-2-(1,2,3-тиадиазол-4-карбоксамидо)гександиамид
I-118		(S)-N1-(1-(2-(бицикло[1.1.1]пентан-1-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-N6-этил-5-оксо-2-

		(1,2,4-тиадиазол-5-карбоксамидо) гександиамид
I-119		(S)-N1-(1-(2-(бицикло[1.1.1]пентан-1-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-N6-этил-5-оксо-2-(1,3,4-тиадиазол-2-карбоксамидо) гександиамид
I-120		(S)-N1-этил-5-(4-формил-1,2,3-тиадиазол-5-карбоксамидо)-N6-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-оксогександиамин
I-121		(S)-N1-этил-N6-(1-(2-(3,5-диметиладамантан-1-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-(никотинамидо)-2-оксогександиамин

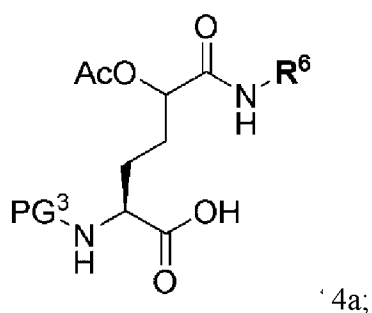
Способ получения соединений по изобретению

В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение относится к способу синтеза соединения формулы (I), в частности, любого соединения формулы (Ia):

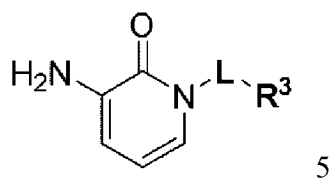


Представленный на схеме 1 способ получения соединения формулы (Ia) включает:

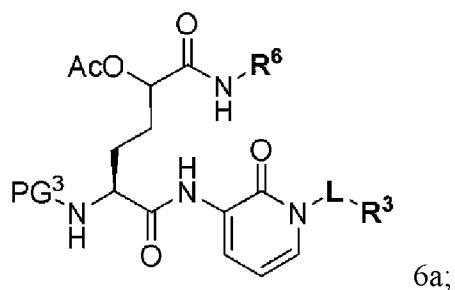
Стадию 1А: получение соединения 4а



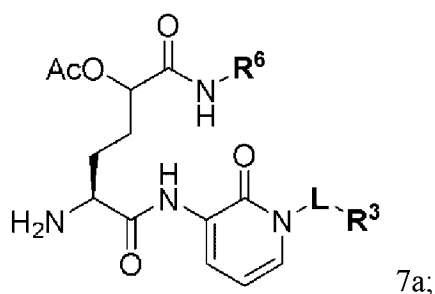
Стадию 2A: проведение реакции сочетания соединения 4a с соединением 5



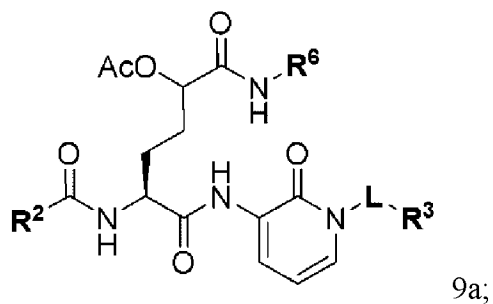
с получением соединения 6a



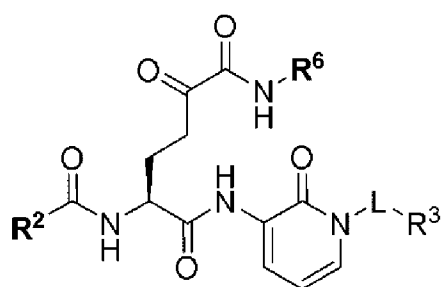
Стадию 3A: удаление защитной группы для аминогруппы PG³ с получением соединения 7a



Стадию 4A: проведение реакции сочетания соединения 7a с карбоновой кислотой (R²-CO₂H 8) с получением соединения 9a



Стадию 5A: проведение реакции окисления соединения 9a с получением соединения формулы (Ia)



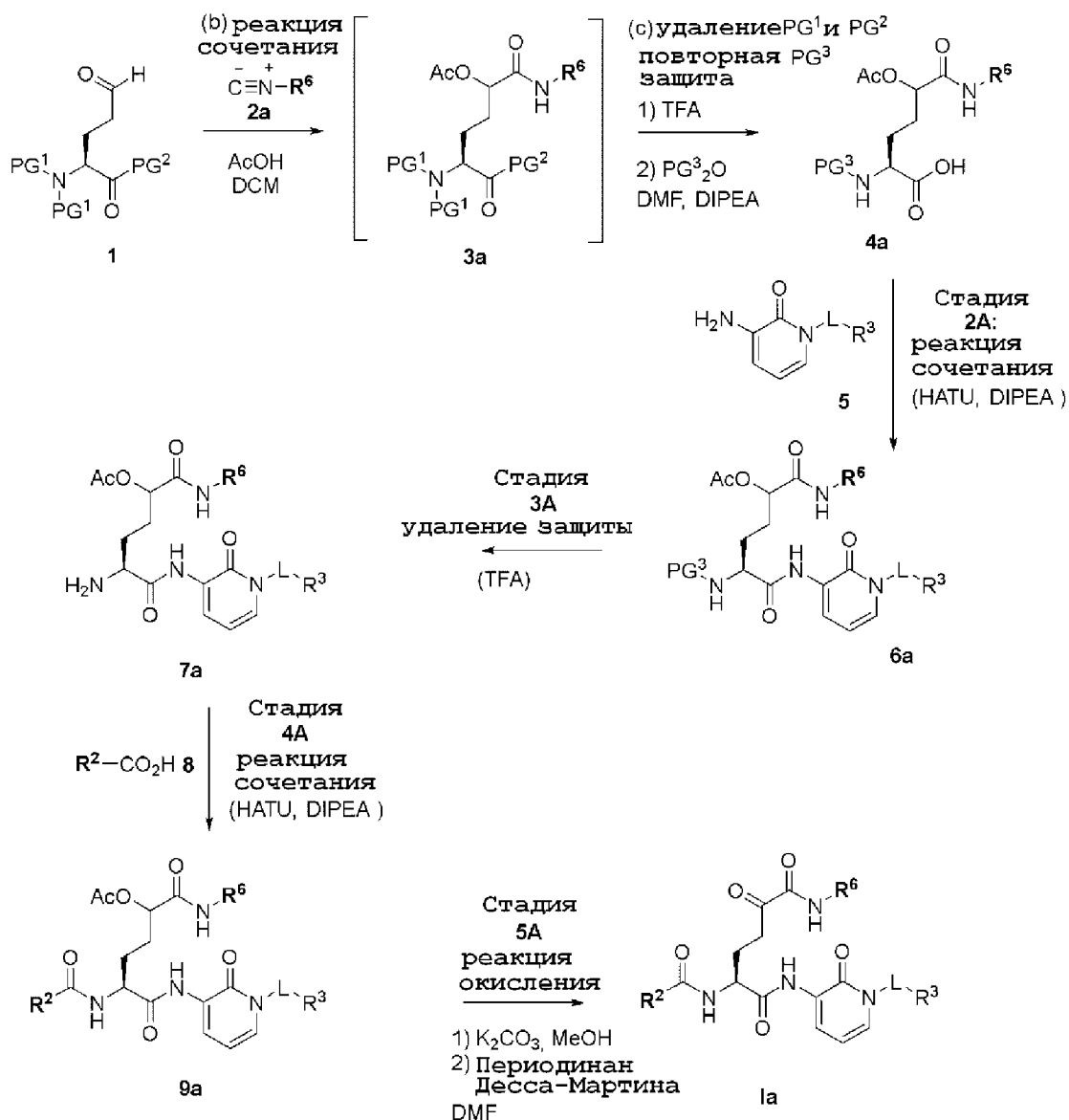
(Ia);

где L, R^2 , R^3 и R^6 имеют значения, определенные выше в формуле (Ia),

и

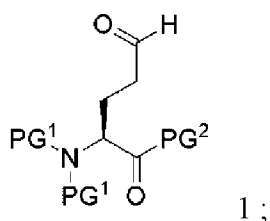
PG^3 представляет собой защитную группу для аминогруппы.

Схема 1

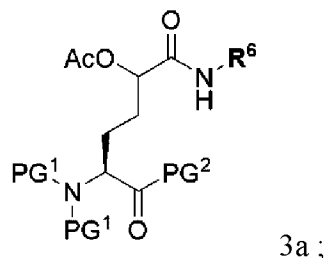


Необязательно, стадию 1A' проводят перед стадией 1A:

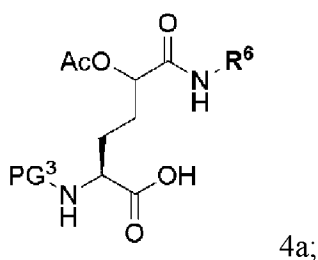
(a) получение защищенного альдегида 1



(b) проведение реакции сочетания альдегида 1 с изоцианидом (CN-R⁶) 2a с получением промежуточного соединения 3a



(c) удаление защитных групп PG¹ и PG² соединения 3a, предпочтительно, в кислотных условиях и введение защитной группы для аминогруппы PG³ с получением соединения 4a



где R², R⁶ имеют значения, определенные в формуле (Ia),

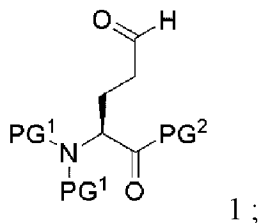
PG¹ и PG³ представляют собой защитные группы для аминогруппы,

PG² представляет собой защитную группу для карбоксильной группы.

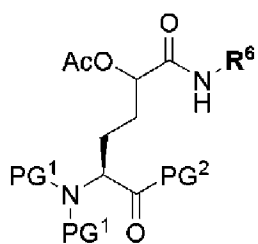
Поэтому, следующий способ получения соединений формулы (Ia) является предпочтительным:

Стадия 1A':

(a) получение защищенного альдегида 1

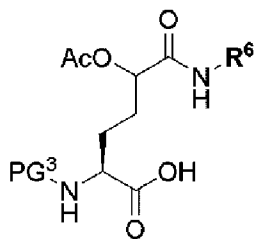


(b) проведение реакции сочетания альдегида 1 с изоцианидом (CN-R⁶) 2a с получением промежуточного соединения 3a



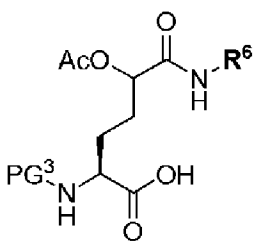
3a;

(с) удаление защитных групп PG^1 и PG^2 соединения 3a, предпочтительно, в кислотных условиях и введение защитной группы для аминогруппы PG^3 с получением соединения 4a



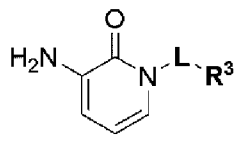
4a;

Стадия 1A: получение соединения 4a



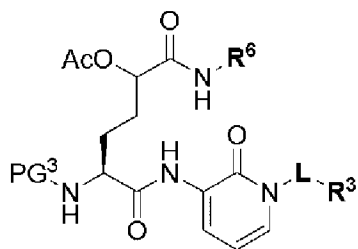
4a;

Стадия 2A: проведение реакции сочетания соединения 4a с соединением 5



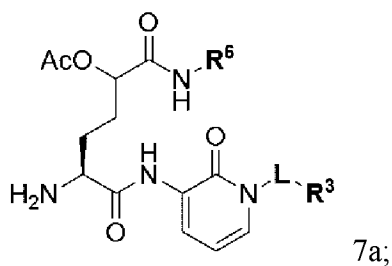
5

с получением соединения 6a

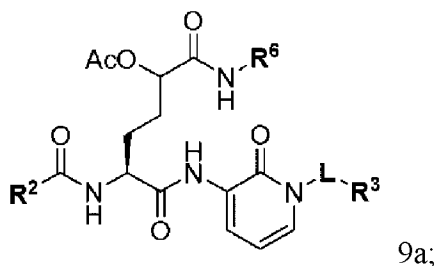


6a;

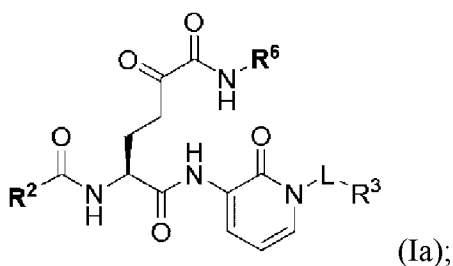
Стадия 3A: удаление защитной группы PG^3 для аминогруппы с получением соединения 7a



Стадия 4A: проведение реакции сочетания соединения 7a с карбоновой кислотой (R^2 -CO₂H 8) с получением соединения 9a



Стадия 5A: проведение реакции окисления соединения 9a с получением соединения формулы (Ia)



где L, R², R³ и R⁶ имеют значения, определенные выше в формуле (Ia), и PG¹ и PG³ представляют собой защитные группы для аминогруппы,

PG² представляет собой защитную группу для карбоксильной группы.

В альтернативном методе синтеза, сначала последовательно удаляют все защитные группы PG¹ и PG² и селективно вводят защитную группу PG³. Предпочтительно, когда PG¹ и PG³ являются одинаковыми.

Используемый в изобретении термин "защитные группы" относится к широко используемым в органическом синтезе защитным группам, предпочтительно, для аминогрупп и карбоксильных групп. Предпочтительно, когда PG¹, PG³ и PG⁵ представляют собой соответствующие защитные группы для аминогрупп. Предпочтительно, когда PG² и PG⁴ представляют собой соответствующие защитные группы для карбоксильных групп. Предпочтительно, когда PG¹, PG³ и PG⁵ могут быть выбраны из группы, состоящей или включающей ацетильную, бензольную, бензилоксикарбонильную (Cbz), третбутилкарбонильную, третбутилоксикарбонильную (Boc) и флуоренилметилоксильную группу (Fmoc). PG² и PG⁴ могут быть выбраны из группы, состоящей или включающей метоксильную, этоксильную, изобутоксильную, третбутоксильную, бензилоксильную, предпочтительно, третбутоксильную группу.

На стадии 2A для прототипирования реакции сочетания с аминогруппой

промежуточного соединения обычно используют активирующие реагенты, активирующие карбоновую кислоту ("Peptide Coupling Reagents, More than a Letter Soup", Ayman El-Faham and Fernando Albericio, Chemical Reviews, 2011, 111(11), p.6557-6602). Активация может быть осуществлена отдельной реакцией или реакций непосредственно в реакционной смеси. Предпочтительно, когда для активации группы карбоновой кислоты может быть использован любой из следующих реагентов, применяемых при проведении реакции сочетания: BOP (бензотриазол-1-ил-окси-трис-(диметиламино)-фосфония гексафторфосфат), PyBOP (бензотриазол-1-ил-окси-трис-пирролидино-фосфония гексафторфосфат), AOP (7-(азабензотриазол-1-ил)окситрис(диметиламино)фосфония гексафтор-фосфат), PyAOP ((7-азабензотриазол-1-илокси)трипирролидино-фосфония гексафторфосфат), TBTU (2-(1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметиламминия тетрафторборат), EEDQ (N-этоксикарбонил-2-этокси-1,2-дигидрохиолин), полифосфорная кислота (PPA), DPPA (дифенилфосфорилазид), HATU (1-[бис(диметиламино)метиле]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния 3-оксида гексафторфосфат), HBTU (О-бензотриазол-1-ил-N, N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат), HOBt (1-гидрокси-бензотриазол), HOAt (1-гидрокси-7-азабензотриазол), DCC (N, N'-дициклогексил-карбодиимид), EDC (или EDAC или EDCI, 1-этил-3-(3-диметил-аминопропил)карбодиимид), BOP-Cl (бис(2-оксо-3-оксазолидинил)-фосфина хлорид), TFFH (тетраметилфтор-формамидиния гексафторфосфат), BroP (бром-трис(диметил-амино)фосфония гексафторфосфат), PyBroP (бром-триспирролидино-фосфония гексафторфосфат) и CIP (2-хлор-1,3-диметил-имидазолидиния гексафторфосфат), или, кроме того, аналогично действующие реагенты, позволяющие получать активированное промежуточное соединение, или их смесь.

Фармацевтическая композиция и применение в медицине

Поэтому, другой аспект настоящего изобретения относится к соединениям общей формулы (I) в форме лекарственных препаратов, а также к их применению в медицине. Особенно предпочтительным является их применение в качестве ингибиторов трансклутаминаз, в частности, ингибиторов трансклутаминазы 2 (TG2).

Так, например, соединения формулы (I), описанные в настоящем изобретении или по настоящему изобретению, могут быть введены сами по себе или в форме фармацевтически приемлемой соли.

Соединения по настоящему изобретению могут образовывать фармакологически приемлемую соль с органическими или неорганическими кислотами или основаниями. Примерами подходящих кислот для образования такой соли присоединения кислоты являются хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, фосфорная кислота, уксусная кислота, лимонная кислота, щавелевая кислота, малоновая кислота, салициловая кислота, п-аминосалициловая кислота, яблочная кислота, фумаровая кислота, янтарная кислота, аскорбиновая кислота, малеиновая кислота, сульфоновая кислота, фосфоновая кислота, хлорная кислота, азотная кислота, муравьиная кислота, пропионовая кислота, глюконовая кислота, молочная кислота, винная кислота, гидроксималеиновая кислота, пировиноградная кислота, фенилуксусная кислота,

бензойная кислота, п-аминобензойная кислота, п-гидроксibenзойная кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, азотистая кислота, гидроксietансульфоновая кислота, этиленсульфоновая кислота, п-толуолсульфоновая кислота, нафтилсульфоновая кислота, сульфаниловая кислота, камфорсульфоновая кислота, china acid, миндальная кислота, о-метилминдальная кислота, гидробензолсульфоновая кислота, пикриновая кислота, адипиновая кислота, d-о-толилвинная кислота, тартроновая кислота, (о, м, п)-толуиловая кислота, нафтиламинсульфоновая кислота, трифторуксусная кислота, и другие минеральные или карбоновые кислоты, хорошо известные специалистам в данной области. Эти соли получают традиционным способом путем контактирования соединения в форме свободного основания с достаточным количеством требуемой кислоты с образованием соли. Предпочтительными являются мезилатная соль, гидрохлоридная соль и трифторацетатная соль, и особенно предпочтительными являются трифторацетатная соль и гидрохлоридная соль.

В случае, когда соединения по изобретению содержат кислотные группы, соли могут быть также образованы с неорганическими или органическими основаниями. Примерами подходящих неорганических или органических оснований являются, например, NaOH, KOH, NH₄OH, гидроксид тетраалкиламмония, лизин или аргинин и другие подобные основания. Соли могут быть приготовлены традиционным способом, используя методы, хорошо известные в данной области, например, путем обработки раствора соединения общей формулы (I) раствором кислоты, выбранной из упомянутой выше группы.

Способы применения

В еще одном аспекте настоящего изобретения, новые соединения общей формулы (I) применяют в качестве фармацевтически активного средства, то есть соединение формулы (I) применяют в медицине.

Кроме того, настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, включающей по меньшей мере одно соединение общей формулы (I) в качестве активного ингредиента или его фармакологически приемлемые соли в качестве активного ингредиента, вместе по меньшей мере с одним фармакологически приемлемым носителем, вспомогательным веществом и/или разбавителем.

Описанные в изобретении соединения общей формулы (I) могут, в частности, применяться для лечения и профилактики заболеваний, ассоциированных и/или вызванных транsgлутаминазой 2.

Целиакия, непереносимость глютена ассоциирована с тканевой транsgлутаминазой (TG 2). Еще одной очень важной группой показаний для лечения с применением ингибиторов тканевой транsgлутаминазы являются фиброзные заболевания. Фиброзные заболевания характеризуются накоплением сшитых белков внеклеточного матрикса. К наиболее важным фиброзным заболеваниям относятся диабетическая нефропатия, муковисцидоз, идиопатический легочный фиброз, фиброз почек, а также фиброз печени, для лечения которых могут быть применены описанные соединения.

В примере исследования биологической активности В-1, доказано, что соединения по изобретению в качестве обратимых ингибиторов эффективно ингибируют TG, в частности, TG2.

Используемый в изобретении термин "ингибирование" относится к способности соединения понижаяще регулировать, уменьшать, понижать, подавлять, инактивировать или ингибировать по меньшей мере частично активность фермента или экспрессию фермента или белка.

Поэтому, еще один аспект настоящего изобретения заключается в применении описанных соединений по изобретению общей формулы (I) или их фармацевтической композиции при лечении или профилактике аутоиммунных и воспалительных заболеваний, сосудистых заболеваний, фиброзных заболеваний, заболеваний печени, холестатических заболеваний печени, рака, нейродегенеративных заболеваний, глазных заболеваний и кожных заболеваний.

Дополнительные аспекты настоящего изобретения относятся к применению соединений общей формулы (I) для приготовления фармацевтической композиции, применяемой для профилактики и/или лечения аутоиммунных и воспалительных заболеваний, сосудистых заболеваний, фиброзных заболеваний, заболеваний печени, холестатических заболеваний печени, рака, нейродегенеративных заболеваний, глазных заболеваний и кожных заболеваний.

В дополнительном аспекте настоящего изобретения, предлагается способ предотвращения и/или лечения аутоиммунных и воспалительных заболеваний, сосудистых заболеваний, фиброзных заболеваний, заболеваний печени, холестатических заболеваний печени, рак, нейродегенеративных заболеваний, глазных заболеваний и кожных заболеваний, где способ включает введение субъекту, в частности, человеку фармацевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения общей формулы (I) для предотвращения и/или лечения указанных аутоиммунных и воспалительных заболеваний, сосудистых заболеваний, фиброзных заболеваний, заболеваний печени, холестатических заболеваний печени, рака, нейродегенеративных заболеваний, глазных заболеваний и кожных заболеваний.

Аутоиммунные и воспалительные заболевания включают преимущественно множественный склероз, целиакию, болезнь Дюринга-Брока (герпетиформный дерматоз), глютеную атаксию, глютеную нейропатию, диабет, ревматоидный артрит, болезнь Грейвса, воспалительное заболевание кишечника, системную красную волчанку, псориаз и гингивит;

сосудистые заболевания включают атеросклероз, тромбоз, жесткость сосудов;

фиброзные заболевания, поражающие легкие, почки, печень, кожу или кишки, такие как кистозный фиброз, фиброз почек и диабетическую нефропатию, кишечный фиброз, идиопатический фиброз легких, фиброз печени;

заболевания печени, такие как алкогольный гепатит, алкогольный стеатогепатит, неалкогольный стеатогепатит, неалкогольный жировой гепатоз, цирроз печени, аутоиммунный гепатит или воспаление печени;

холестатические заболевания печени включают первичный биллиарный холангит и первичный склерозирующий холангит;

рак включает глиобластому, меланому, рак поджелудочной железы, почечно-клеточную карциному, менингиому и рак молочной железы,

нейродегенеративные заболевания включают болезнь Паркинсона, болезнь Хантингтона или болезнь Альцгеймера,

глазные заболевания включают глаукому, катаракты, макулярную дегенерацию или увеит;

кожные заболевания включают угри, псориаз, образование рубцов и старение кожи.

Более предпочтительно, когда соединение формулы (I) или его фармацевтическую композицию применяют при лечении или профилактике целиакии.

Кроме того, соединения общей формулы (I) могут быть введены в форме их фармацевтически активных солей, необязательно, с использованием практически нетоксичных фармацевтически приемлемых носителей, вспомогательных веществ или твердых разбавителей. Лекарственные препараты приготавливают известным способом в обычном твердом или жидком носителе, или в твердом разбавителе, и обычном фармацевтически приемлемом вспомогательном веществе/требуемом веществе в соответствующей дозе. Предпочтительные препараты приготавливают в форме, пригодной для перорального применения, например, в форме пилюль, таблеток, таблеток с пленочной оболочкой, таблеток с покрытием, капсул и порошков.

Предпочтительными лекарственными формами являются таблетки, таблетки с пленочной оболочкой, таблетки с покрытием, желатиновые капсулы и непрозрачные капсулы. Любые фармацевтические композиции содержат по меньшей мере одно соединение общей формулы (I), и/или его фармацевтически приемлемые соли в количестве от 5 мг до 500 мг, предпочтительно, от 10 мг до 250 мг, и наиболее предпочтительно, в количестве от 10 до 100 мг на одну лекарственную форму.

Кроме того, предметом настоящего изобретения являются фармацевтические препараты для перорального, парентерального, дермального, интрадермального, внутрижелудочного, внутрикожного, внутрисосудистого, внутривенного, внутримышечного, интраперитонеального, интраназального, интравагинального, интрабуккального, чрескожного, ректального, подкожного, сублингвального, местного, трансдермального или ингаляционного применения, содержащие, помимо типичных сред и твердых разбавителей, соединение общей формулы (I), и/или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного компонента.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению содержат одно из раскрытых в настоящем изобретении соединений формулы (I) в качестве активного компонента, обычно смешанного с подходящими материалами, используемыми в качестве

носителя, выбранными в зависимости от предполагаемой формы введения, то есть в форме таблеток для перорального введения, капсул (заполненных твердым, полутвердым или жидким веществом), гелей для перорального приема, элексигов, диспергируемых гранул, сиропов, суспензий и других подобных форм в соответствии с общепринятой фармацевтической практикой. Например, соединение формулы (I) в качестве активного компонента может быть смешано с любым пероральным, нетоксичным, фармацевтически приемлемым инертным носителем, таким как лактоза, крахмал, сахароза, целлюлоза, стеарат магния, дикальцийфосфат, сульфат кальция, тальк, маннит, этиловый спирт (в случае жидких форм) и другими подобными веществами для перорального приема в форме таблеток или капсул. Кроме того, при необходимости в смесь могут быть добавлены соответствующие связующие, смазывающие, дезинтегрирующие и окрашивающие вещества. Порошки и таблетки могут содержать указанные инертные носители в количестве от приблизительно 5% по массе до приблизительно 95% по массе от суммарной массы композиции по изобретению.

Подходящие для применения связующие вещества включают крахмал, желатин, природные сахара, подсластители из кукурузы, природные и синтетические камеди, такие как аравийская камедь, альгинат натрия, карбоксиметилцеллюлоза, полиэтиленгликоль и воски. Подходящие смазывающие вещества для применения в указанных лекарственных формах включают борную кислоту, бензоат натрия, ацетат натрия, хлорид натрия и другие подобные вещества. Дезинтегранты включают крахмал, метилцеллюлозу, циклодекстрины, гуаровую камедь и другие подобные вещества. При необходимости, в композицию могут быть введены подсластители, вкусовые добавки и консерванты. Некоторые из используемых выше терминов, а именно дезинтегранты, твердые разбавители, смазывающие вещества, связующие вещества и другие подобные вещества, более подробно рассмотрены ниже.

Кроме того, композиции по настоящему изобретению могут быть приготовлены в лекарственной форме с пролонгированным высвобождением для контролирования скорости высвобождения любого одного или более компонентов или активных компонентов с целью оптимизации терапевтического эффекта, то есть ингибирующего эффекта и других подобных эффектов. Подходящие лекарственные формы с пролонгированным высвобождением включают таблетки с несколькими слоями покрытий, имеющими различную скорость разложения, или полимерные матрицы с контролируемым высвобождением, пропитанные активными компонентами, и таблетки или капсулы, содержащие такие пропитанные или инкапсулированные пористые полимерные матрицы.

Препараты в жидкой форме включают растворы, суспензии и эмульсии. В качестве примера, следует упомянуть водные или водные пропиленгликолевые растворы для парентеральных инъекций или добавление подсластителей и замутнителей в растворы, суспензии и эмульсии для перорального введения.

Аэрозольные препараты, применяемые для ингаляций, могут включать растворы и твердые вещества в форме порошков, которые могут быть смешаны с фармацевтически приемлемым носителем, таким как сжатый инертный газ, например, азот.

Для приготовления суппозиторий сначала расплавляют воск с низкой температурой плавления, например, смесь глицеридов жирных кислот, например, масло какао, и гомогенно диспергируют в нем активный компонент, путем перемешивания или аналогичных операций смешивания. Затем расплавленную однородную смесь разливают в соответствующие формы, охлаждают и благодаря этому отверждают.

К аналогичным лекарственным формам относятся препараты для перорального или парентерального введения в твердой форме, которые незадолго до применения должны быть превращены в препараты в жидкой форме. Такие жидкие формы включают растворы, суспензии и эмульсии.

Кроме того, соединения по настоящему изобретению могут быть введены трансдермально. Трансдермальные композиции могут иметь форму кремов, лосьонов, аэрозолей и/или эмульсий.

Термин "капсула" обозначает специальный контейнер или корпус, изготовленный из метилцеллюлозы, поливиниловых спиртов или денатурированных желатинов или крахмалов, в который могут быть заключены активные вещества. Обычно, капсулы с твердой оболочкой готовят из смесей желатинов костей и кожи свиньи, обладающих сравнительно высокой прочностью геля. Сама капсула может содержать небольшие количества окрашивающих веществ, замутнителей, смягчающих веществ и консервантов.

Таблетка представляет собой прессованную или литую твердую лекарственную форму, содержащую активные компоненты с соответствующими твердыми разбавителями. Таблетка может быть изготовлена путем прессования смесей или гранул, полученных методами влажного гранулирования, сухого гранулирования или трамбования, которые известны специалистам в данной области.

Пероральные гели представляют собой активные компоненты, диспергированные и растворенные в гидрофильной полутвердой матрице.

Порошки для композиций представляют собой порошковые смеси, содержащие активные компоненты и подходящие твердые разбавители, которые могут быть суспендированы в воде или соках.

Подходящими твердыми разбавителями являются вещества, которые обычно составляют большую часть композиции или лекарственной формы. Подходящие твердые разбавители включают сахара, такие как лактоза, сахароза, маннит и сорбит; крахмал, полученный из пшеницы, кукурузы, риса и картофеля; целлюлозу, такую как микрокристаллическая целлюлоза. Количество твердого разбавителя в композиции может составлять от приблизительно 5 до приблизительно 95% от суммарной массы композиции, предпочтительно, от приблизительно 25 до приблизительно 75% по массе, более предпочтительно, от приблизительно 30 до приблизительно 60% по массе.

Термин "дезинтегранты" (разрыхлители) относится к материалам, добавляемым в композицию для обеспечения дезинтеграции и высвобождения лекарственного вещества. Подходящие дезинтегранты включают крахмал, модифицированный крахмал, который растворим в холодной воде, например карбоксиметилкрахмал натрия; природные и синтетические камеди, такие как камедь бобов рожкового дерева, карайя, гуаровая камедь и агар-агар; производные целлюлозы, такие как метилцеллюлоза и карбоксиметилцеллюлоза натрия, микрокристаллические целлюлозы и сшитые микрокристаллические целлюлозы, такие как кроскармеллоза натрия; альгинаты, такие как альгиновая кислота и альгинат натрия; глины, такие как бентониты, и пенообразующие смеси. Количество дезинтегрантов, используемых в композиции, может составлять приблизительно от 2 до 20% в расчете на массу композиции, и, более предпочтительно, от приблизительно 5 до приблизительно 10% в расчете на массу композиции.

Связующие вещества представляют собой вещества, связывающие или склеивающие порошки друг с другом и, соответственно, выполняющие роль "клея" в композиции. Связующие вещества добавляют когезионные свойства крахмалу, который уже присутствует в твердых разбавителях или дезинтегрантах. Подходящие связующие вещества включают сахар, например сахарозу, крахмалы, получаемые из пшеницы, кукурузы, риса и картофеля; природные камеди, такие как аравийская камедь, желатин и трагакантовая камедь; полученные из морских водорослей вещества, такие как альгиновая кислота, альгинат натрия и альгинат кальция аммония, целлюлозные материалы, такие как метилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза натрия и гидроксипропилметилцеллюлоза, поливинилпирролидон, и неорганические соединения, такие как алюмосиликат магния. Количество связующих веществ в композиции может составлять от приблизительно 2 до приблизительно 20% от суммарной массы композиции, предпочтительно, от приблизительно 3 до приблизительно 10% по массе, и более предпочтительно, от приблизительно 3 до приблизительно 6% по массе.

Термин "смазывающее вещество" относится к веществу, добавляемому в лекарственную форму для того, чтобы обеспечить после процесса прессования высвобождение таблетки, гранулята и других подобных изделий из литейной формы или пресс-формы за счет уменьшения трения. Подходящие смазывающие вещества включают стеараты металлов, такие как стеарат магния, стеарат кальция, стеарат калия; стеариновую кислоту; воски с высокой температурой плавления и водорастворимые смазывающие вещества, такие как хлорид натрия, бензоат натрия, ацетат натрия, олеат натрия, полиэтиленгликоли и D, L-лейцин. В связи с тем, что смазывающие вещества должны присутствовать на поверхности гранул, а также между гранулами и деталями таблеточного пресса, их обычно добавляют на последней стадии перед прессованием. Количество смазывающих веществ в композиции может составлять от приблизительно 0,2 до приблизительно 5% от суммарной массы композиции, предпочтительно, от приблизительно 0,5 до приблизительно 2% от массы, более предпочтительно, от приблизительно 0,3 до приблизительно 1,5% по массе.

Смазывающие вещества являются материалами, предотвращающими образование агломератов и улучшающими характеристики текучести гранул, тем самым обеспечивая их плавное и равномерное течение. Подходящие смазывающие вещества включают диоксид кремния и тальк. Количество смазывающих веществ в композиции может составлять от приблизительно 0,1 до приблизительно 5% от суммарной массы композиции, предпочтительно, от приблизительно 0,5 до приблизительно 2% от массы.

Окрашивающие вещества являются вспомогательными веществами, окрашивающими композицию или лекарственную форму. Такие вспомогательные вещества могут включать окрашивающие вещества пищевого назначения, которые адсорбируются на подходящих адсорбентах, таких как, глина или оксид алюминия. Количество используемого окрашивающего вещества может составлять от приблизительно 0,1 до приблизительно 5% от суммарной массы композиции, и предпочтительно, от приблизительно 0,1 до приблизительно 1% по массе.

Используемый в настоящем изобретении термин "фармацевтически эффективное количество" ингибитора трансклутаминазы представляет собой количество или действие, эффективное для достижения требуемого физиологического результата, либо в клетках, обработанных *in vitro*, либо у пациента, подвергнутого лечению *in vivo*. В частности, фармацевтически эффективное количество представляет собой такое количество, которое является достаточным для ингибирования в течение определенного периода времени одного или более клинически определенных патологических процессов, ассоциированных с трансклутаминазой 2. Эффективное количество может изменяться в зависимости от конкретного соединения формулы (I) и дополнительно зависеть от множества факторов и условий, связанных с подвергаемым лечению субъектом и тяжестью заболевания. Например, в случае введения ингибитора *in vivo*, необходимо учитывать такие факторы, как возраст, масса тела и состояние здоровья пациентов, а также кривые зависимости эффекта от дозы и данные по токсичности, полученные в ходе доклинических исследований на животных. Если ингибитор в форме соединения формулы (I), описанного в настоящем изобретении, должен быть введен в контакт с клетками *in vivo*, то необходимо провести множество доклинических исследований *in vitro* для определения таких параметров, как абсорбция, период полувыведения, доза, токсичность и другие подобные параметры. Определение фармацевтически эффективного количества для данного фармацевтически активного ингредиента является обычной практикой для специалиста в данной области.

ПРИМЕРЫ

Следующие условные сокращенные обозначения имеют следующие значения.

Woc (третбутоксикарбонил), WocOSu (N-третбутоксикарбонил-окси-сукцинимид) DCM (дихлорметан), DMAP (4-(диметиламино)-пиридин), TEA (триэтиламин), DMF (диметилформамид), DMP (периодинан Десса-Мартина), DIPEA (N-Этилдиизопропиламин), Glu (глутаминовая кислота), EDC (1-этил-3-(3'-диметиламинопропил)-карбодиимид), TFA (трифторуксусная кислота), THF (тетрагидрофуран), EtOAc (этилацетат), HATU (1-[бис(диметиламино)-метиле]-1H-1,2,3-

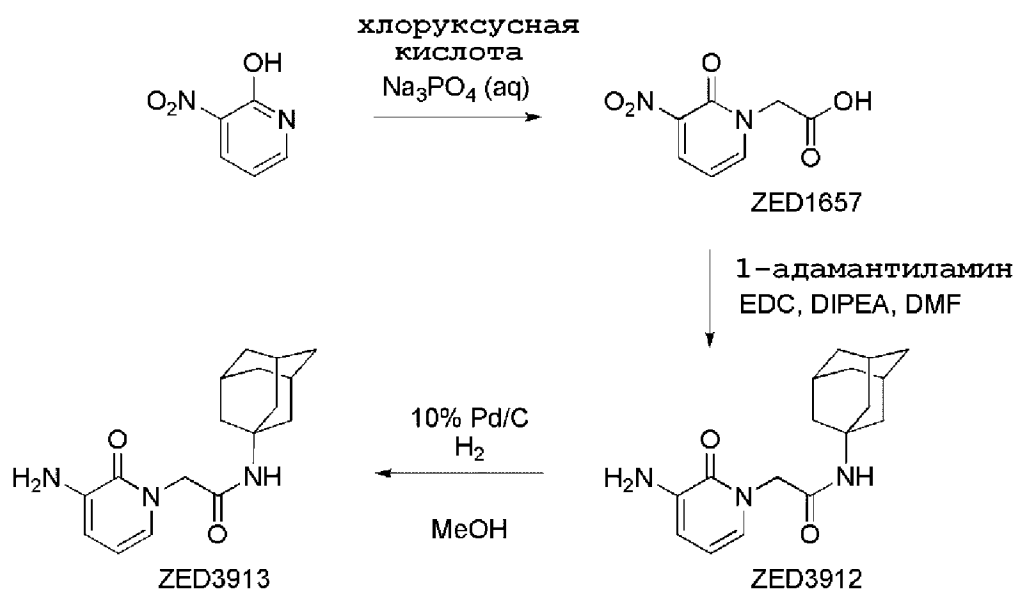
триазоло[4,5-b]пиридиния 3-оксида гексафтор-фосфат), НОВт (гидроксibenзотриазол), МТВЕ (метилтретбутиловый эфир), tBu (третбутил).

Примеры химических синтезов

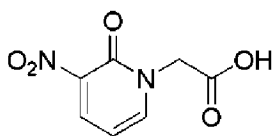
Предполагается, что приведенные далее примеры только иллюстрируют изобретение с использованием выбранных соединений, но эти конкретные примеры никоим образом не ограничивают охраняемого объема права интеллектуальной собственности на настоящее изобретение. Для специалиста в данной области является очевидным, что аналогичные соединения и соединения, полученные аналогичными методами синтеза, подпадают под охраняемый объем права интеллектуальной собственности на настоящее изобретение.

Пример I. Метод синтеза I

Схема I-1



Получение соединения ZED1657



2-(3-нитро-2-оксопиридин-1(2H)-ил)уксусная кислота

Химическая формула: C₇H₆N₂O₅

Среднечисленная молекулярная масса: 198,03

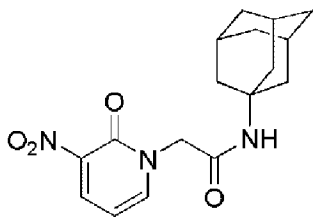
Молекулярная масса: 198,13

30,0 г (214 ммоль) 2-гидрокси-3-нитропиридина и 40,5 г (2 экв) хлоруксусной кислоты суспендировали в 600 мл воды. При 40°C, добавляли 245 г (3 экв) тринатрийфосфата додекагидрат, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли 250 мл HCl (32%), и суспензию перемешивали в течение еще одной ночи при 4°C. Осадок фильтровали и сушили.

Выход: 41,2 г, 97%;

ESI-MS: 199,3 [M+H]⁺

Получение соединения ZED3912



N-(1-адамантил)-2-(3-нитро-2-оксопиридин-1(2H)-ил)ацетамид

Химическая формула: $C_{17}H_{21}N_3O_4$

Среднечисленная молекулярная масса: 331,15

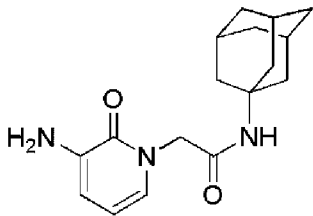
Молекулярная масса: 331,37

7,0 г (35,3 ммоль) ZED1657, 6,63 г (1 экв) 1-адамантанамина гидрохлорида и 4,77 г (1 экв) HOBT растворяли в 80 мл DMF и 7,38 мл (1,2 экв) DIPEA. Добавляли 7,45 г (1,1 экв) 1-этил-3-(3'-диметиламинопропил)карбодиимида гидрохлорида, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель испаряли, и остаток растворяли в 200 мл DCM. Раствор промывали с использованием по 100 мл каждого раствора лимонной кислоты (10%), раствора $NaHCO_3$ (10%) и солевого раствора. Органическую фазу сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, и растворитель испаряли.

Выход: 10,3 г, 88%;

ESI-MS: 332,4 $[M+H]^+$

Получение соединения ZED3913



2-(3-амино-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-N-(1-адамантил)ацетамид

Химическая формула: $C_{17}H_{23}N_3O_2$

Среднечисленная молекулярная масса: 301,18

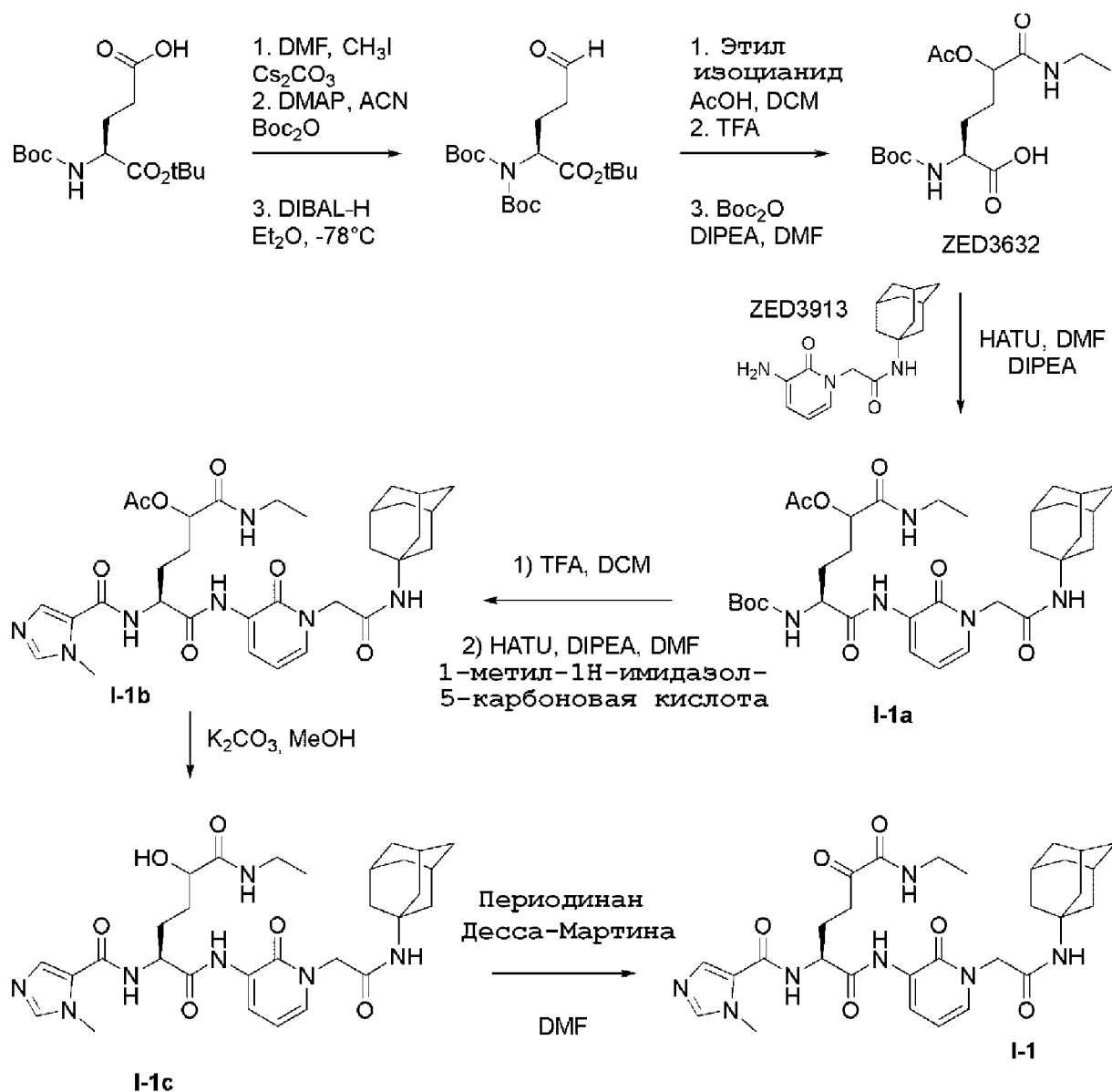
Молекулярная масса: 301,38

10,3 г (31,0 ммоль) ZED3912 суспендировали в 200 мл MeOH, затем добавляли 1,0 г палладия (10%) на активированном угле (невосстановленного). Суспензию перемешивали в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере водорода. Катализатор отфильтровывали, и растворитель испаряли.

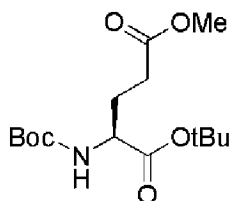
Выход: 7,51 г, 78%

ESI-MS: 302,3 $[M+H]^+$

Схема. I-2



Получение соединения ZED788



(S)-1-третбутил 5-метил 2-(третбутоксикарбониламино)пентандиоат

Химическая формула: C₁₅H₂₇NO₆

Среднечисленная молекулярная масса: 317,18

Молекулярная масса: 317,38

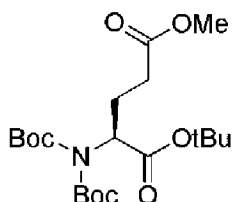
12,0 г Boc-L-Glu-OtBu (39,6 ммоль) и 7,09 г карбоната цезия (21,8 ммоль, 0,55 экв) суспендировали в 100 мл DMF и перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Добавляли 2,47 мл йодметана (39,6 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель испаряли, и остаток растворяли в

этилацетате и промывали два раза, используя каждый из раствора лимонной кислоты (10%), NaHCO_3 раствор (10%) и солевого раствора. Органическую фазу сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, и растворитель испаряли. Неочищенный продукт использовали без дополнительной очистки.

Выход: 13,4 г, >100%

ESI-MS: 318,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Получение соединения ZED720



(S)-1-третбутил 5-метил 2-(бис(третбутоксикарбонил)амино)пентандиоат

Химическая формула: $\text{C}_{20}\text{H}_{35}\text{NO}_8$

Среднечисленная молекулярная масса: 417,24

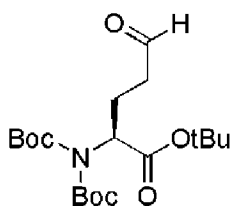
Молекулярная масса: 417,49

13,4 г ZED788 (~39,6 ммоль) и 986 мг N, N-диметил-4-аминопиридина (DMAP) растворяли в 30 мл ацетонитрила. Добавляли 17,6 г дитретбутилбикарбоната (77,1 ммоль) в 100 мл ацетонитрила, и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель испаряли, и остаток растворяли в этилацетате и промывали два раза, используя каждый из раствора лимонной кислоты (10%), раствора NaHCO_3 (10%) и солевого раствора. Органическую фазу сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, и растворитель испаряли. Неочищенный продукт использовали без дополнительной очистки.

Выход: 13,7 г, 83%

ESI-MS: 418,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Получение соединения ZED721



(S)-третбутил 2-(бис(третбутоксикарбонил)амино)-5-оксопентаноат

Химическая формула: $\text{C}_{19}\text{H}_{33}\text{NO}_7$

Среднечисленная молекулярная масса: 387,23

Молекулярная масса: 387,47

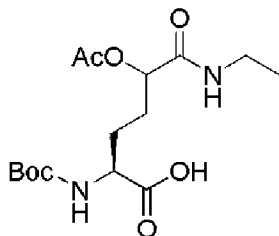
13,7 г ZED720 (32,8 ммоль) растворяли в 200 мл осушенного диэтилового эфира и охлаждали до -78°C в атмосфере аргона. Добавляли по каплям 36,1 мл гидрида диизобутилалюминия (1М в гексане), и раствор перемешивали в течение 30 минут при -78°C , затем гасили с помощью раствора тартрата калия-натрия (сегнетовой соли).

Органический слой отделяли, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали досуха. Неочищенный продукт использовали без дополнительной очистки.

Выход: 13,3 г, >100%

ESI-MS: 388,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Получение соединения ZED3221



(2S)-5-ацетокси-2-(третбутоксикарбониламино)-6-(этиламино)-6-оксгексановая кислота

Химическая формула: $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_7$

Среднечисленная молекулярная масса: 346,17

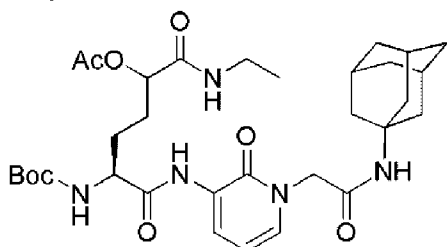
Молекулярная масса: 346,38

7,0 г (18,1 ммоль) альдегида (S)-третбутил 2-(бис(трет-бутоксикарбонил)амино)-5-оксопентаноата (ZED721) растворяли в 30 мл DCM. При 0°C добавляли 1,04 г (1,05 экв) этилизоцианида и 1,09 мл (1,05 экв) уксусной кислоты, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли 35 мл TFA, и реакционную смесь перемешивали в течение еще 3 часов. Растворитель испаряли, и остаток растворяли в 20 мл DMF. Добавляли 6,29 мл (2 экв) DIPEA и 4,73 г (1,2 экв) дитретбутилдикarbonата в 5 мл DMF, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель испаряли, и остаток растворяли в DCM. После экстракции раствором NaHCO_3 (1,05 экв в воде), добавляли в водную фазу 1,5 экв лимонной кислоты, затем повторно экстрагировали с помощью DCM. Органическую фазу сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, и растворитель испаряли. Остаток очищали флэш-хроматографией.

Выход: 5,77 г, 92%

ESI-MS: 347,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Получение соединения I-1a



(5S)-5-(третбутоксикарбониламино)-1-(этиламино)-6-(1-(2-(1-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-1,6-диоксгексан-2-ил ацетат

Химическая формула: $\text{C}_{32}\text{H}_{47}\text{N}_5\text{O}_8$

Среднечисленная молекулярная масса: 629,34

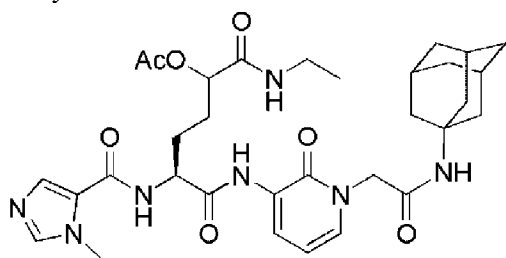
Молекулярная масса: 629,74

5,77 г (16,7 ммоль) ZED3221, 6,33 г (1 экв) HATU и 5,02 г (1 экв) ZED3913 растворяли в 100 мл DMF и 5,80 мл DIPEA (2 экв) и перемешивали при 45°C в течение ночи. Растворитель испаряли, остаток растворяли в 50 мл EtOAc и промывали два раза с использованием по 35 мл каждого раствора лимонной кислоты (10%), раствора NaHCO₃ (10%) и солевого раствора. Органическую фазу сушили над Na₂SO₄, фильтровали, и растворитель испаряли.

Выход: 7,41 г, 71%

ESI-MS: 630,5 [M+H]⁺

Получение соединения I-1b



(5S)-1-(этиламино)-6-(1-(2-(1-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-5-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамида)-1,6-диоксогексан-2-ил ацетат

Химическая формула: C₃₂H₄₃N₇O₇

Среднечисленная молекулярная масса: 637,32

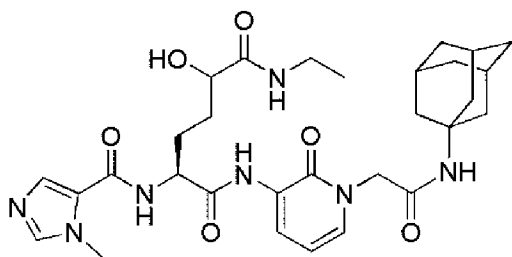
Молекулярная масса: 637,73

600 мг (0,95 ммоль) соединения I-1a растворяли в 5 мл DCM/TFA (1:1) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворитель испаряли, и остаток растворяли в 5 мл DMF. Добавляли 120 мг (1 экв) 1-метил-1H-имидазол-5-карбоновой кислоты, 362 мг (1 экв) HATU и 332 мкл (2 экв) DIPEA, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель испаряли, остаток растворяли в 25 мл EtOAc и промывали с использованием по 15 мл каждого раствора лимонной кислоты (10%), раствора NaHCO₃ (10%) и солевого раствора. Органическую фазу сушили над Na₂SO₄, фильтровали, и растворитель испаряли.

Выход: 527 мг, 87%

ESI-MS: 638,5 [M+H]⁺

Получение соединения I-1c



(5S)-N1-этил-2-гидрокси-N6-(1-(2-(1-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)гександиамид

Химическая формула: $C_{30}H_{41}N_7O_6$

Среднечисленная молекулярная масса: 595,31

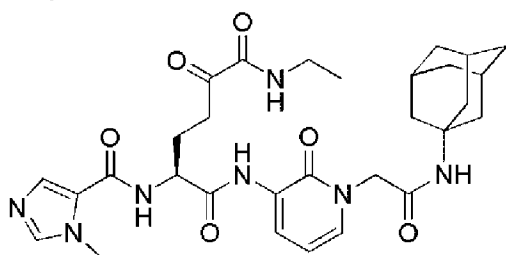
Молекулярная масса: 595,69

527 мг (0,83 ммоль) соединения I-1b растворяли в 7 мл MeOH. Добавляли 171 мг (1,5 экв) карбонат калия, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Раствор разбавляли с помощью DCM и промывали водой. Органическую фазу сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, и растворитель испаряли.

Выход: 469 мг, 95%

ESI-MS: 596,5 $[M+H]^+$

Получение соединения I-1



(S)-N1-этил-N6-(1-(2-(1-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-2-оксогександиамид

Химическая формула: $C_{30}H_{39}N_7O_6$

Среднечисленная молекулярная масса: 593,30

Молекулярная масса: 593,67

469 мг (0,60 ммоль) соединения I-1c растворяли в 5 мл DMF. Добавляли 534 мг (1,6 экв) периодинана Десса-Мартина (DMP), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Осадок отфильтровывали, и фильтрат испаряли. Остаток очищали методом HPLC.

Выход: 362 мг, 77%

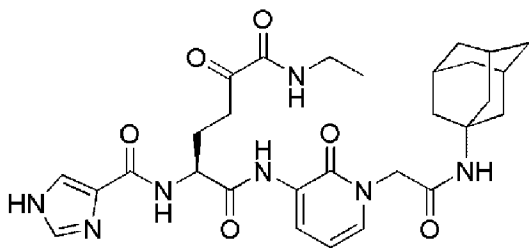
ESI-MS: 594,5 $[M+H]^+$

1H -ЯМР (DMSO- D_6 , 500 МГц, δ [ppm]: 1,27 (т, 3H, этил- CH_3), 1,74 (м, 6H, адамантил- $C4-H_2$), 1,97 // 2,15 (м // м, 1H // 1H, β - CH_2), 2,09 (м, 3H, адамантил- $C3-H$), 2,17 (м, 6H, адамантил- $C2-H_2$), 3,23 (м, 2H, этил- CH_2), 2,91 (т, 2H, γ - CH_2), 3,74 (с, 3H, имидазол-N- CH_3), 4,54 (ддд, 1H, α - CH_2), 4,61 (с, 2H, N- CH_2), 6,26 (т, 1H, пиридион- $C5-H$), 7,31 (д, 1H, пиридион- $C6-H$), 7,69 (с, 1H, имидазол-CH), 7,77 (с, 1H, имидазол-CH), 8,04 (д, 1H, адамантил-NH), 8,17 (д, 1H, пиридион- $C4-H$), 8,44 (кварт, 1H, этиламид-NH), 8,56 (д, 1H, α -NH), 9,16 (с, 1H, пиридион-NH).

^{13}C -ЯМР (DMSO- D_6 , 500 МГц, δ [ppm]: 15,14 (этил- CH_3), 24,54 (β - CH_2), 29,19 (адамантил- $C3-H$), 33,54 (имидазол-N- CH_3), 33,71 (γ - CH_2), 34,41 (этил- CH_2), 35,89 (адамантил- $C4-H_2$), 40,77 (адамантил- $C2-H_2$), 44,12 (адамантил- $C1$), 51,74 (N- CH_2), 52,42 (α - CH_2), 104,66 (пиридион- $C5-H$), 122,39 (пиридион- $C4-H$), 125,22 (имидазол- Cq), 127,92

(пиридион-N-Cq), 132,85 (имидазол-CH), 133,27 (пиридион-C6-H), 142,23 (имидазол-CH), 156,63 (пиридион-C=O), 160,32 (имидазол-C=O), 161,10 (C=O-NH-CH₂CH₃), 165,75 (C=O-адамантиламид), 170,56 (C=O-NH-пиридион), 198,43 (C=O-этиламид).

Получение соединения I-2



(S)-N1-этил-5-(1H-имидазол-4-карбоксамидо)-N6-(1-(2-(1-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-оксогександиамид

Химическая формула: C₂₉H₃₇N₇O₆

Среднечисленная молекулярная масса: 579,28

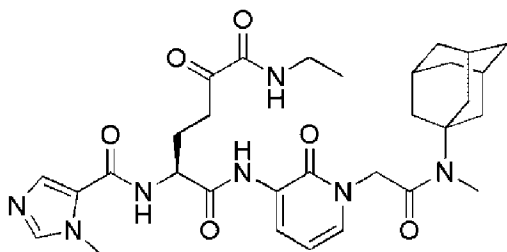
Молекулярная масса: 579,65

Синтез соединения I-2 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения I-1, используя 1-Вос-имидазол-4-карбоновую кислоту вместо 1-метил-1H-имидазол-5-карбоновой кислоты. Конечный продукт получали путем удаления защитной группы (DCM/TFA), как это описано выше, и очищали методом HPLC.

Выход: 45 мг, 63% (последняя стадия)

ESI-MS: 580,4 [M+H]⁺

Получение соединения I-3



(S)-N1-этил-N6-(1-(2-(1-адамантил(метил)амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-2-оксогександиамид

Химическая формула: C₃₁H₄₁N₇O₆

Среднечисленная молекулярная масса: 607,31

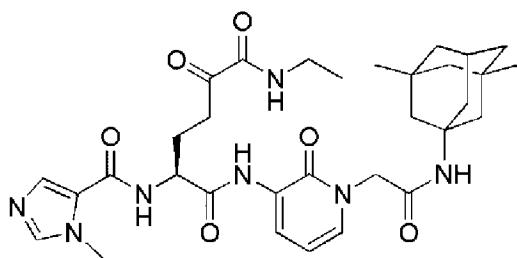
Молекулярная масса: 607,70

Синтез соединения I-3 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения I-1, используя N-метил-1-адамантанамин вместо 1-адамантанамина на стадии 2 (в соответствии с синтезом ZED3912).

Выход: 26 мг, 52% (последняя стадия)

ESI-MS: 608,5 [M+H]⁺

Получение соединения I-4



(S)-N1-этил-N6-(1-(2-(3,5-диметиладамантан-1-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-2-оксогександиамида

Химическая формула: $C_{32}H_{43}N_7O_6$

Среднечисленная молекулярная масса: 621,33

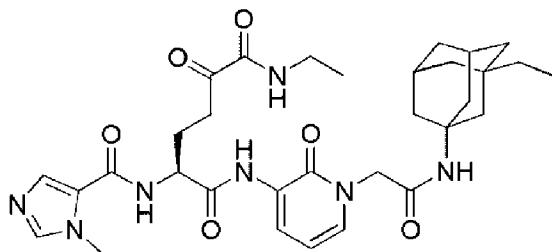
Молекулярная масса: 621,73

К α -гидроксиэфирному предшественнику соединения I-4 (382 мг, 0,61 ммоль, полученного путем использования 3,5-диметил-1-адамантанамина на стадии 2 метода получения соединения ZED3912) в 10 мл ацетонитрила, добавляли 1 мг TEMPO (2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-оксил, 1 моль.%). Добавляли 88 мг гипохлорита кальция (1 экв) при 0°C, и реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов. Суспензию фильтровали, разбавляли этилацетатом и промывали раствором $NaHCO_3$ (10%) и соевым раствором. Органическую фазу сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, и растворитель испаряли. Остаток очищали методом HPLC.

Выход: 176 мг, 46%

ESI-MS: 622,5 $[M+H]^+$

Получение соединения I-5



(S)-N1-этил-N6-(1-(2-(3-этиладамантан-1-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-2-оксогександиамида

Химическая формула: $C_{32}H_{43}N_7O_6$

Среднечисленная молекулярная масса: 621,33

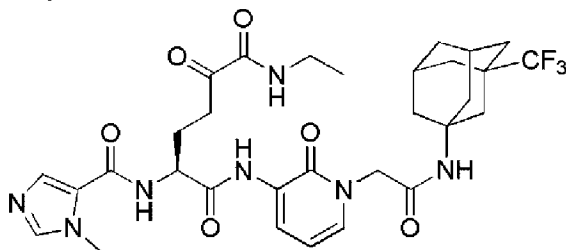
Молекулярная масса: 621,73

К α -гидроксиэфирному предшественнику соединения I-5 (162 мг, 0,26 ммоль, полученного путем использования 3-этил-1-адамантанамина на стадии 2 метода получения соединения ZED3912) в 5 мл DMSO, добавляли 145 мг 2-йодоксибензойной кислоты (IBX, 2 экв), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Добавляли раствор $NaHCO_3$ (10%), и суспензию экстрагировали с помощью EtOAc. Органическую фазу сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, и растворитель испаряли. Остаток очищали методом HPLC.

Выход: 59 мг, 37% (последняя стадия)

ESI-MS: 622,5 [M+H]⁺

Получение соединения I-6



(S)-N1-этил-N6-(1-(2-(3-трифторметиладамантан-1-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамида)-2-оксогександиамид

Химическая формула: C₃₁H₃₈F₃N₇O₆

Среднечисленная молекулярная масса: 661,28

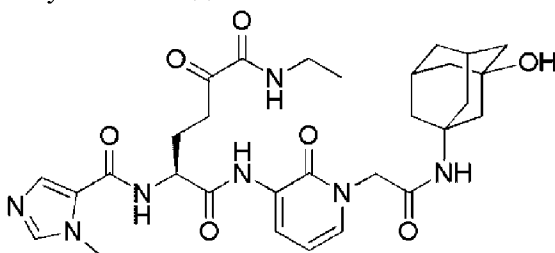
Молекулярная масса: 661,67

Синтез соединения I-6 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения I-1, используя 3-трифторметил-1-адамантанамин вместо 1-адамантанамин на стадии 2 (в соответствии с синтезом ZED3912).

Выход: 36 мг, 51% (последняя стадия)

ESI-MS: 662,4 [M+H]⁺

Получение соединения I-7



(S)-N1-этил-N6-(1-(2-(3-гидроксиадамантан-1-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамида)-2-оксогександиамид

Химическая формула: C₃₀H₃₉N₇O₇

Среднечисленная молекулярная масса: 609,29

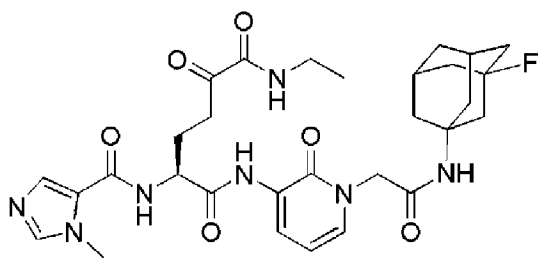
Молекулярная масса: 609,67

Синтез соединения I-7 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения I-1, используя 3-гидрокси-1-адамантанамин вместо 1-адамантанамин на стадии 2 (в соответствии с синтезом ZED3912).

Выход: 21 мг, 45% (последняя стадия)

ESI-MS: 610,5 [M+H]⁺

Получение соединения I-8



(S)-N1-этил-N6-(1-(2-(3-фторадамантан-1-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-2-оксогександиамида

Химическая формула: $C_{30}H_{38}FN_7O_6$

Среднечисленная молекулярная масса: 611,29

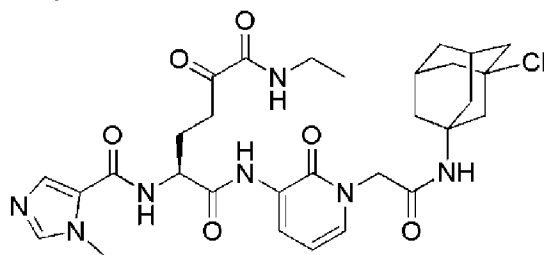
Молекулярная масса: 611,66

Синтез соединения I-8 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения I-1, используя 3-фтор-1-адамантанамин вместо 1-адамантанамин на стадии 2 (в соответствии с синтезом ZED3912).

Выход: 52 мг, 61% (последняя стадия)

ESI-MS: 612,5 $[M+H]^+$

Получение соединения I-9



(S)-N1-этил-N6-(1-(2-(3-хлорадамантан-1-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-2-оксогександиамида

Химическая формула: $C_{30}H_{38}ClN_7O_6$

Среднечисленная молекулярная масса: 627,26

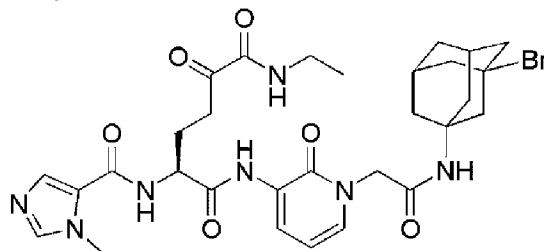
Молекулярная масса: 628,12

Синтез соединения I-9 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения I-1, используя 3-хлор-1-адамантанамин вместо 1-адамантанамин на стадии 2 (в соответствии с синтезом ZED3912).

Выход: 49 мг, 68% (последняя стадия)

ESI-MS: 628,3/630,3 $[M+H]^+$

Получение соединения I-10



(S)-N1-этил-N6-(1-(2-(3-бромадамантан-1-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-2-оксогександиамид

Химическая формула: $C_{30}H_{38}BrN_7O_6$

Среднечисленная молекулярная масса: 671,21

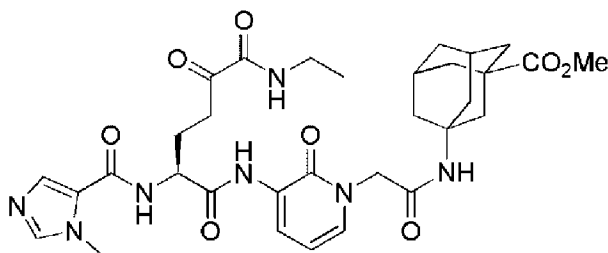
Молекулярная масса: 672,57

Синтез соединения I-10 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения I-1, используя 3-бром-1-адамантанамина вместо 1-адамантанамина на стадии 2 (в соответствии с синтезом ZED3912).

Выход: 59 мг, 71% (последняя стадия)

ESI-MS: 672,3/674,3 $[M+H]^+$

Получение соединения I-11



(S)-N1-этил-N6-(1-(2-(3-метил адамантан-3-карбоксилат-1-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-2-оксогександиамид

Химическая формула: $C_{32}H_{41}N_7O_8$

Среднечисленная молекулярная масса: 651,30

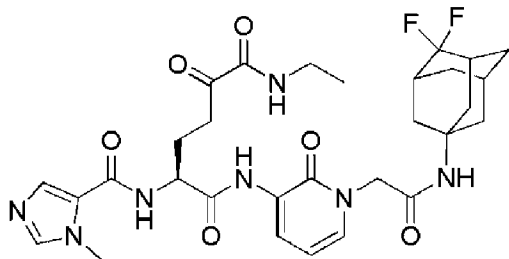
Молекулярная масса: 651,71

Синтез соединения I-11 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения I-1, используя метил 3-аминоадамантан-1-карбоксилат вместо 1-адамантанамина на стадии 2 (в соответствии с синтезом ZED3912).

Выход: 85 мг, 74% (последняя стадия)

ESI-MS: 652,5 $[M+H]^+$

Получение соединения I-12



(S)-N1-этил-N6-(1-(2-(4,4-дифторадамантан-1-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-2-оксогександиамид

Химическая формула: $C_{30}H_{37}F_2N_7O_6$

Среднечисленная молекулярная масса: 629,28

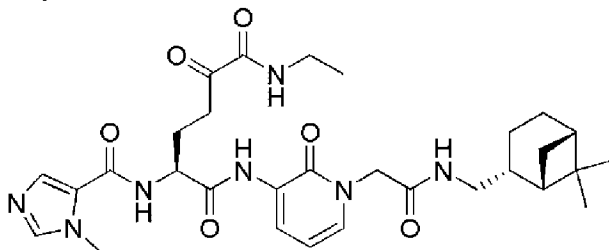
Молекулярная масса: 629,65

Синтез соединения I-12 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения I-1, используя 4,4-дифтор-1-адамантанамина вместо 1-адамантанамина на стадии 2 (в соответствии с синтезом ZED3912).

Выход: 23 мг, 47% (последняя стадия)

ESI-MS: 630,4 [M+H]⁺

Получение соединения I-13



(S)-N1-(1-(2-(((1S,2R,5S)-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гептан-2-ил)метиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-N6-этил-2-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-5-оксогександиамид

Химическая формула: C₃₀H₄₁N₇O₆

Среднечисленная молекулярная масса: 595,31

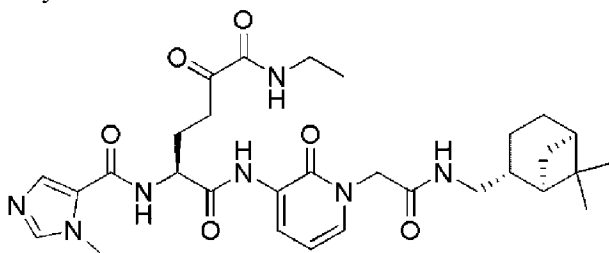
Молекулярная масса: 595,69

Синтез соединения I-13 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения I-1, используя (-)-цис-миртаниламин вместо 1-адамантанамина на стадии 2 (в соответствии с синтезом ZED3912).

Выход: 74 мг, 68% (последняя стадия)

ESI-MS: 596,5 [M+H]⁺

Получение соединения I-14



(S)-N1-(1-(2-(((1R,2R,5R)-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гептан-2-ил)метиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-N6-этил-2-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-5-оксогександиамид

Химическая формула: C₃₀H₄₁N₇O₆

Среднечисленная молекулярная масса: 595,31

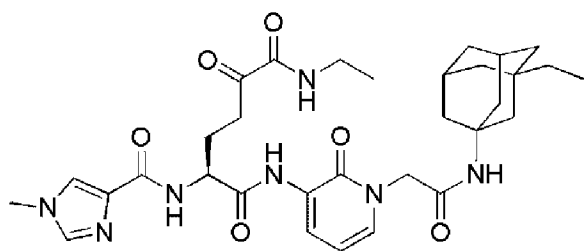
Молекулярная масса: 595,69

Синтез соединения I-14 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения I-1, используя (-)-цис-(пинан-2-илметил)амин вместо 1-адамантанамина на стадии 2 (в соответствии с синтезом ZED3912).

Выход: 52 мг, 63% (последняя стадия)

ESI-MS: 596,5 $[M+H]^+$

Получение соединения I-15



(S)-N1-этил-N6-(1-(2-(3-этиладамантан-1-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-(1-метил-1H-имидазол-4-карбоксамидо)-2-оксогександиамида

Химическая формула: $C_{32}H_{43}N_7O_6$

Среднечисленная молекулярная масса: 621,33

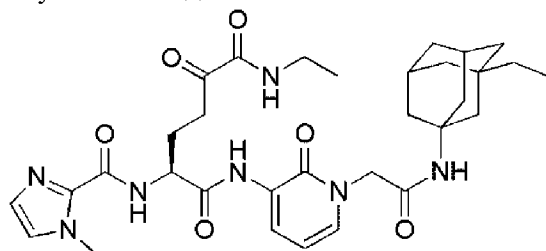
Молекулярная масса: 621,73

Синтез соединения I-15 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения I-5, используя 1-метил-1H-имидазол-4-карбоновую кислоту вместо 1-метил-1H-имидазол-5-карбоновой кислоты на стадии 6 (в соответствии с синтезом соединения I-1b).

Выход: 26 мг, 67% (последняя стадия)

ESI-MS: 622,5 $[M+H]^+$

Получение соединения I-16



(S)-N1-этил-N6-(1-(2-(3-этиладамантан-1-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-(1-метил-1H-имидазол-2-карбоксамидо)-2-оксогександиамида

Химическая формула: $C_{32}H_{43}N_7O_6$

Среднечисленная молекулярная масса: 621,33

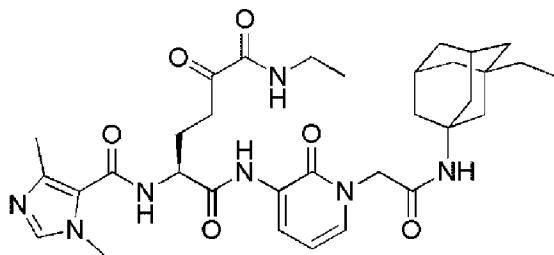
Молекулярная масса: 621,73

Синтез соединения I-16 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения I-5, используя 1-метил-1H-имидазол-2-карбоновую кислоту вместо 1-метил-1H-имидазол-5-карбоновой кислоты на стадии 6 (в соответствии с синтезом соединения I-1b).

Выход: 46 мг, 71% (последняя стадия)

ESI-MS: 622,5 $[M+H]^+$

Получение соединения I-17



(S)-2-(1,4-диметил-1Н-имидазол-5-карбоксамидо)-N6-этил-N1-(1-(2-(3-этиладамантан-1-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-оксогександиамид

Химическая формула: $C_{33}H_{45}N_7O_6$

Среднечисленная молекулярная масса: 635,34

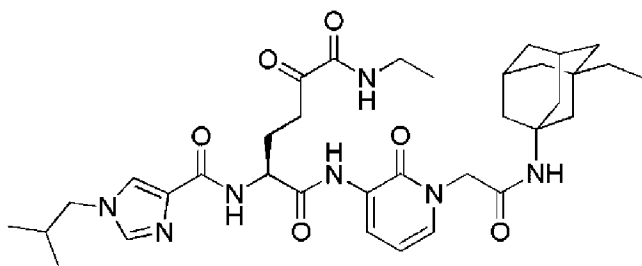
Молекулярная масса: 635,75

Синтез соединения I-17 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения I-5, используя 1,4-диметил-1Н-имидазол-5-карбоновую кислоту вместо 1-метил-1Н-имидазол-5-карбоновой кислоты на стадии 6 (в соответствии с синтезом соединения I-1b).

Выход: 69 мг, 75% (последняя стадия)

ESI-MS: 636,5 $[M+H]^+$

Получение соединения I-18



(S)-N1-этил-5-(1-изобутил-1Н-имидазол-4-карбоксамидо)-N6-(1-(2-(3-этиладамантан-1-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-оксогександиамид

Химическая формула: $C_{35}H_{49}N_7O_6$

Среднечисленная молекулярная масса: 663,37

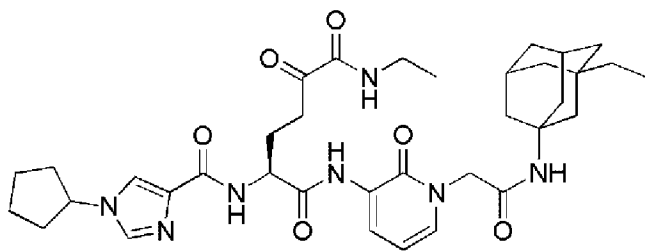
Молекулярная масса: 663,81

Синтез соединения I-18 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения I-5, используя 1-изобутил-1Н-имидазол-4-карбоновую кислоту вместо 1-метил-1Н-имидазол-5-карбоновой кислоты на стадии 6 (в соответствии с синтезом соединения I-1b).

Выход: 38 мг, 62% (последняя стадия)

ESI-MS: 664,5 $[M+H]^+$

Получение соединения I-19



(S)-2-(1-циклопентил-1H-имидазол-4-карбоксамидо)-N6-этил-N1-(1-(2-(3-этиладамантан-1-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-оксогександиамид

Химическая формула: $C_{35}H_{49}N_7O_6$

Среднечисленная молекулярная масса: 675,37

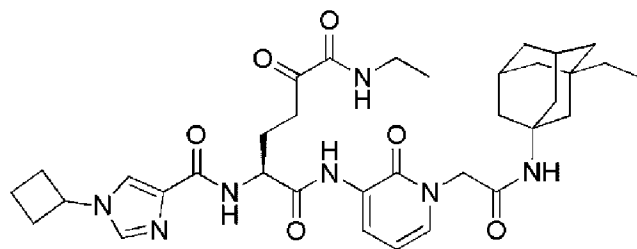
Молекулярная масса: 675,82

Синтез соединения I-19 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения I-5, используя 1-циклопентил-1H-имидазол-4-карбоновую кислоту вместо 1-метил-1H-имидазол-5-карбоновой кислоты на стадии 6 (в соответствии с синтезом соединения I-1b).

Выход: 24 мг, 57% (последняя стадия)

ESI-MS: 676,5 $[M+H]^+$

Получение соединения I-20



(S)-2-(1-циклобутил-1H-имидазол-4-карбоксамидо)-N6-этил-N1-(1-(2-(3-этиладамантан-1-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-оксогександиамид

Химическая формула: $C_{33}H_{47}N_7O_6$

Среднечисленная молекулярная масса: 661,36

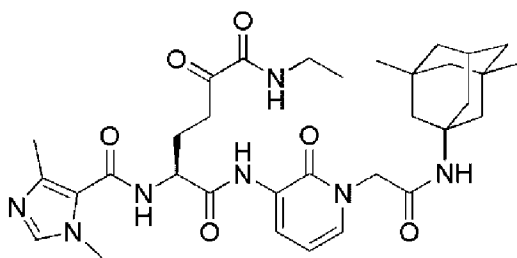
Молекулярная масса: 661,79

Синтез соединения I-20 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения I-5, используя 1-циклобутил-1H-имидазол-4-карбоновую кислоту вместо 1-метил-1H-имидазол-5-карбоновой кислоты на стадии 6 (в соответствии с синтезом соединения I-1b).

Выход: 32 мг, 66% (последняя стадия)

ESI-MS: 662,5 $[M+H]^+$

Получение соединения I-21



(S)-2-(1,4-диметил-1Н-имидазол-5-карбоксамидо)-N6-этил-N1-(1-(2-(3,5-диметиладамантан-1-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-оксогександиамид

Химическая формула: $C_{33}H_{45}N_7O_6$

Среднечисленная молекулярная масса: 635,34

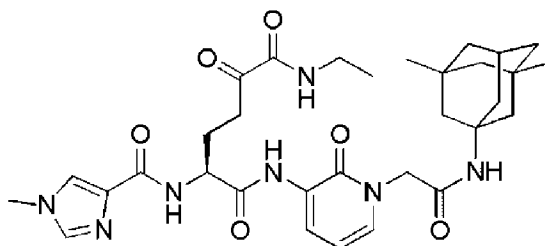
Молекулярная масса: 635,75

Синтез соединения I-21 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения I-4, используя 1,4-диметил-1Н-имидазол-5-карбоновую кислоту вместо 1-метил-1Н-имидазол-5-карбоновой кислоты на стадии 6 (в соответствии с синтезом соединения I-1b).

Выход: 25 мг, 56% (последняя стадия)

ESI-MS: 636,5 $[M+H]^+$

Получение соединения I-22



(S)-N1-этил-N6-(1-(2-(3,5-диметиладамантан-1-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-(1-метил-1Н-имидазол-4-карбоксамидо)-2-оксогександиамид

Химическая формула: $C_{32}H_{43}N_7O_6$

Среднечисленная молекулярная масса: 621,33

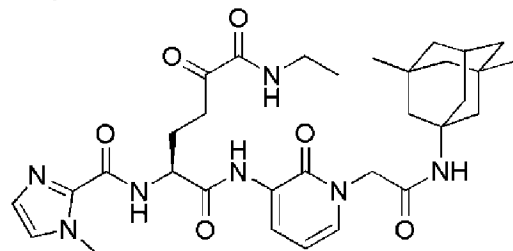
Молекулярная масса: 621,73

Синтез соединения I-22 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения I-4, используя 1-метил-1Н-имидазол-4-карбоновую кислоту вместо 1-метил-1Н-имидазол-5-карбоновой кислоты на стадии 6 (в соответствии с синтезом соединения I-1b).

Выход: 45 мг, 77% (последняя стадия)

ESI-MS: 622,5 $[M+H]^+$

Получение соединения I-23



(S)-N1-этил-N6-(1-(2-(3,5-диметиладамантан-1-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-(1-метил-1H-имидазол-2-карбоксамидо)-2-оксогександиамида

Химическая формула: $C_{32}H_{43}N_7O_6$

Среднечисленная молекулярная масса: 621,33

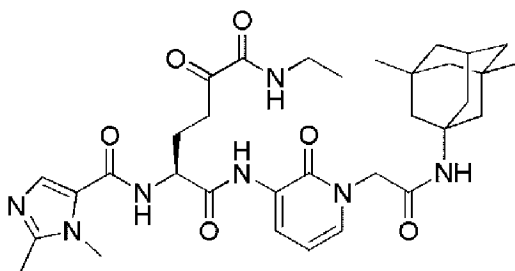
Молекулярная масса: 621,73

Синтез соединения I-23 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения I-4, используя 1-метил-1H-имидазол-2-карбоновую кислоту вместо 1-метил-1H-имидазол-5-карбоновой кислоты на стадии 6 (в соответствии с синтезом соединения I-1b).

Выход: 18 мг, 50% (последняя стадия)

ESI-MS: 622,5 $[M+H]^+$

Получение соединения I-24



(S)-2-(1,2-диметил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-N6-этил-N1-(1-(2-(3,5-диметиладамантан-1-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-оксогександиамида

Химическая формула: $C_{33}H_{45}N_7O_6$

Среднечисленная молекулярная масса: 635,34

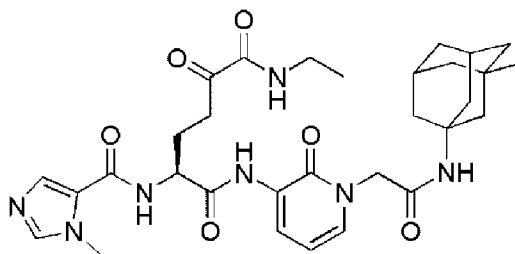
Молекулярная масса: 635,75

Синтез соединения I-24 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения I-4, используя 1,2-диметил-1H-имидазол-5-карбоновую кислоту вместо 1-метил-1H-имидазол-5-карбоновой кислоты на стадии 6 (в соответствии с синтезом соединения I-1b).

Выход: 44 мг, 72% (последняя стадия)

ESI-MS: 636,5 $[M+H]^+$

Получение соединения I-25



(S)-N1-этил-N6-(1-(2-(3-метиладамантан-1-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-2-оксогександиамида

Химическая формула: $C_{31}H_{41}N_7O_6$

Среднечисленная молекулярная масса: 607,31

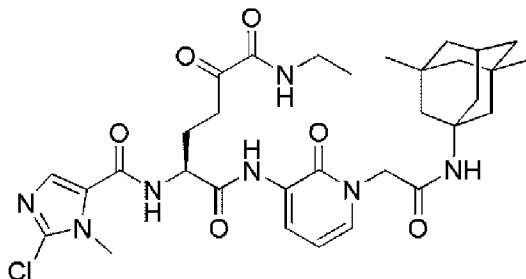
Молекулярная масса: 607,70

Синтез соединения I-25 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения I-1, используя 3-метил-1-адамантанамин вместо 1-адамантанамина на стадии 2 (в соответствии с синтезом ZED3912).

Выход: 37 мг, 59% (последняя стадия)

ESI-MS: 608,5 [M+H]⁺

Получение соединения I-26



(S)-2-(2-хлор-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-N6-этил-N1-(1-(2-(3,5-диметиладамантан-1-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-оксогександиамид

Химическая формула: C₃₂H₄₂ClN₇O₆

Среднечисленная молекулярная масса: 655,29

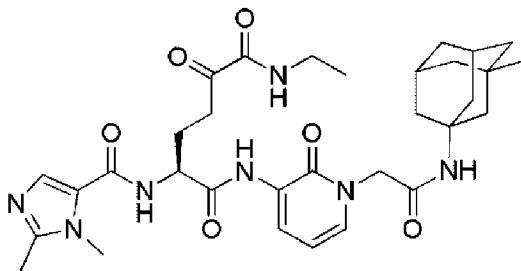
Молекулярная масса: 656,17

Синтез соединения I-26 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения I-4, используя 2-хлор-1-метил-1H-имидазол-5-карбоновую кислоту вместо 1-метил-1H-имидазол-5-карбоновой кислоты на стадии 6 (в соответствии с синтезом соединения I-1b).

Выход: 57 мг, 71% (последняя стадия)

ESI-MS: 656,5/658,5 [M+H]⁺

Получение соединения I-27



(S)-2-(1,2-диметил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-N6-этил-N1-(1-(2-(3-метиладамантан-1-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-оксогександиамид

Химическая формула: C₃₂H₄₃N₇O₆

Среднечисленная молекулярная масса: 621,33

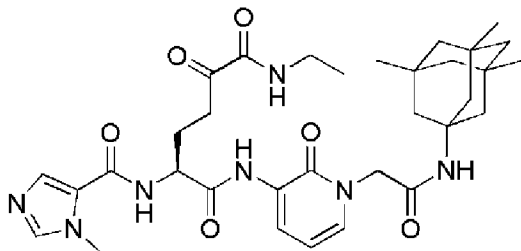
Молекулярная масса: 621,73

Синтез соединения I-27 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения I-25, используя 1,2-диметил-1H-имидазол-5-карбоновую кислоту вместо 1-метил-1H-имидазол-5-карбоновой кислоты на стадии 6 (в соответствии с синтезом соединения I-1b).

Выход: 29 мг, 52% (последняя стадия)

ESI-MS: 622,5 [M+H]⁺

Получение соединения I-28



(S)-N1-этил-N6-(1-(2-(3,5,7-триметил-1-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамида)-2-оксогександиамид

Химическая формула: C₃₃H₄₅N₇O₆

Среднечисленная молекулярная масса: 635,34

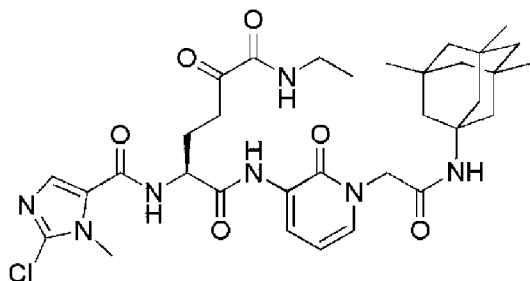
Молекулярная масса: 635,75

Синтез соединения I-28 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения I-1, используя 3,5,7-триметил-1-адамантанамин вместо 1-адамантанамин на стадии 2 (в соответствии с синтезом ZED3912).

Выход: 48 мг, 63% (последняя стадия)

ESI-MS: 636,5 [M+H]⁺

Получение соединения I-29



(S)-2-(2-хлор-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамида)-N6-этил-N1-(1-(2-(3,5,7-триметил-1-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-оксогександиамид

Химическая формула: C₃₃H₄₄ClN₇O₆

Среднечисленная молекулярная масса: 669,30

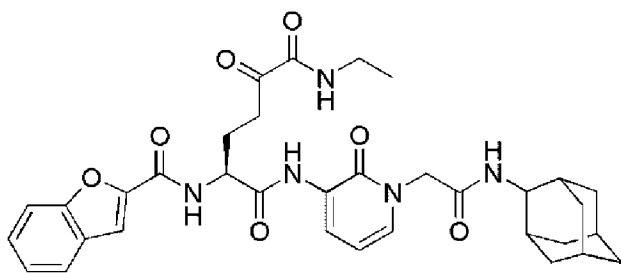
Молекулярная масса: 670,20

Синтез соединения I-29 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения I-28, используя 2-хлор-1-метил-1H-имидазол-5-карбоновую кислоту вместо 1-метил-1H-имидазол-5-карбоновой кислоты на стадии 6 (в соответствии с синтезом соединения I-1b).

Выход: 23 мг, 52% (последняя стадия)

ESI-MS: 670,5/672,5 [M+H]⁺

Получение соединения I-30



(S)-2-(бензофуран-2-карбоксамидо)-N6-этил-N1-(1-(2-(2-адмантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-оксогександиамида

Химическая формула: $C_{34}H_{39}N_5O_7$

Среднечисленная молекулярная масса: 629,28

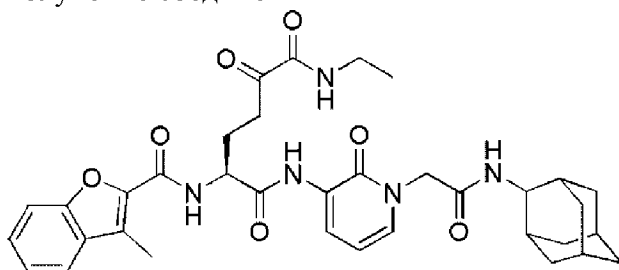
Молекулярная масса: 629,70

Синтез соединения I-30 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения I-1, используя 1-адмантанамин вместо 1-адмантанамина на стадии 2 (в соответствии с синтезом ZED3912) и бензофуран-2-карбоновую кислоту вместо 1-метил-1H-имидазол-5-карбоновой кислоты на стадии 6 (в соответствии с синтезом соединения I-1b).

Выход: 73 мг, 68% (последняя стадия)

ESI-MS: 630,4 $[M+H]^+$

Получение соединения I-31



(S)-N1-этил-N6-(1-(2-(2-адмантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-(3-метилбензофуран-2-карбоксамидо)-2-оксогександиамида

Химическая формула: $C_{35}H_{41}N_5O_7$

Среднечисленная молекулярная масса: 643,30

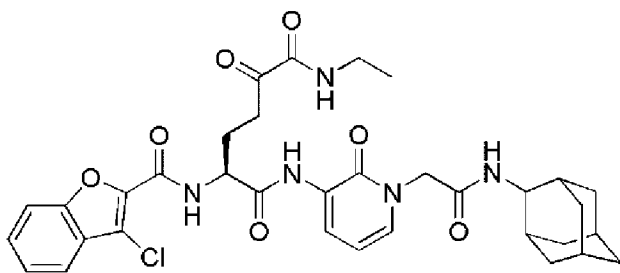
Молекулярная масса: 643,73

Синтез соединения I-31 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения I-30, используя 3-метилбензо[b]фуран-2-карбоновую кислоту вместо бензофуран-2-карбоновой кислоты на стадии 6 (в соответствии с синтезом соединения I-1b).

Выход: 90 мг, 77% (последняя стадия)

ESI-MS: 644,5 $[M+H]^+$

Получение соединения I-32



(S)-2-(3-хлорбензофуран-2-карбоксамидо)-N6-этил-N1-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-оксогександиамид

Химическая формула: $C_{34}H_{38}ClN_5O_7$

Среднечисленная молекулярная масса: 663,25

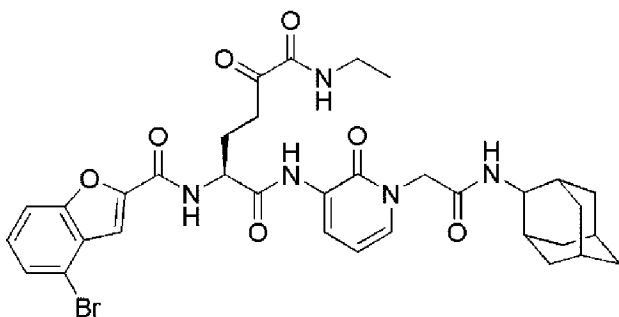
Молекулярная масса: 664,15

Синтез соединения I-32 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения I-30, используя 3-хлорбензофуран-2-карбоновую кислоту вместо бензофуран-2-карбоновой кислоты на стадии 6 (в соответствии с синтезом соединения I-1b).

Выход: 56 мг, 72% (последняя стадия)

ESI-MS: 664,4/666,4 $[M+H]^+$

Получение соединения I-33



(S)-2-(4-бромбензофуран-2-карбоксамидо)-N6-этил-N1-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-оксогександиамид

Химическая формула: $C_{34}H_{38}BrN_5O_7$

Среднечисленная молекулярная масса: 707,20

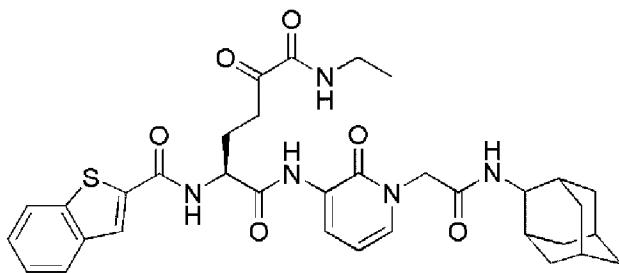
Молекулярная масса: 708,60

Синтез соединения I-33 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения I-30, используя 4-бром-1-бензофуран-2-карбоновую кислоту вместо бензофуран-2-карбоновой кислоты на стадии 6 (в соответствии с синтезом соединения I-1b).

Выход: 64 мг, 69% (последняя стадия)

ESI-MS: 708,3/710,3 $[M+H]^+$

Получение соединения I-34



(S)-2-(бензо[b]тиофен-2-карбоксамидо)-N6-этил-N1-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-оксогександиамида

Химическая формула: $C_{34}H_{39}N_5O_6S$

Среднечисленная молекулярная масса: 645,26

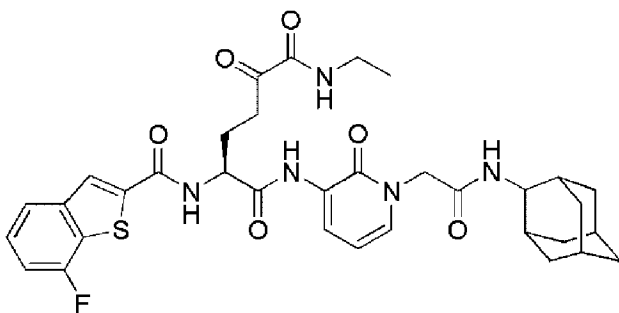
Молекулярная масса: 645,77

Синтез соединения I-34 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения I-30, используя бензо[b]тиофен-2-карбоновую кислоту вместо бензофуран-2-карбоновой кислоты на стадии 6 (в соответствии с синтезом соединения I-1b).

Выход: 51 мг, 67% (последняя стадия)

ESI-MS: 646,4 $[M+H]^+$

Получение соединения I-35



(S)-N1-этил-5-(7-фторбензо[b]тиофен-2-карбоксамидо)-N6-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-оксогександиамида

Химическая формула: $C_{34}H_{38}FN_5O_6S$

Среднечисленная молекулярная масса: 663,25

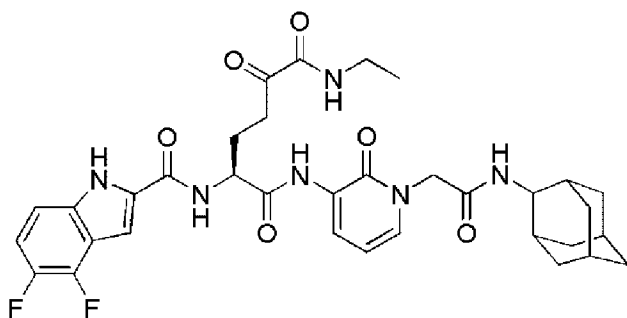
Молекулярная масса: 663,76

Синтез соединения I-35 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения I-30, используя 7-фторбензо[b]тиофен-2-карбоновую кислоту вместо бензофуран-2-карбоновой кислоты на стадии 6 (в соответствии с синтезом соединения I-1b).

Выход: 36 мг, 64% (последняя стадия)

ESI-MS: 664,4 $[M+H]^+$

Получение соединения I-36



(S)-2-(4,5-дифтор-1Н-индол-2-карбоксамидо)-N6-этил-N1-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-оксогександиамид

Химическая формула: $C_{34}H_{38}F_2N_6O_6$

Среднечисленная молекулярная масса: 664,28

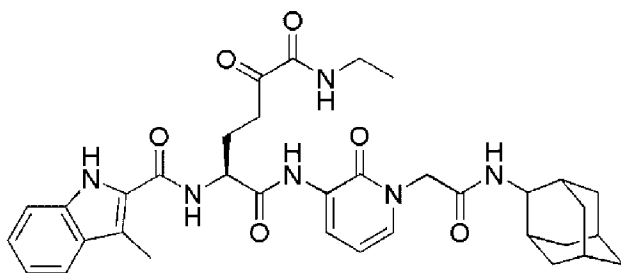
Молекулярная масса: 664,70

Синтез соединения I-36 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения I-30, используя 4,5-дифтор-1Н-индол-2-карбоновую кислоту вместо бензофуран-2-карбоновой кислоты на стадии 6 (в соответствии с синтезом соединения I-1b).

Выход: 48 мг, 67% (последняя стадия)

ESI-MS: 665,4 $[M+H]^+$

Получение соединения I-37



(S)-N1-этил-N6-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-(3-метил-1Н-индол-2-карбоксамидо)-2-оксогександиамид

Химическая формула: $C_{35}H_{42}N_6O_6$

Среднечисленная молекулярная масса: 642,32

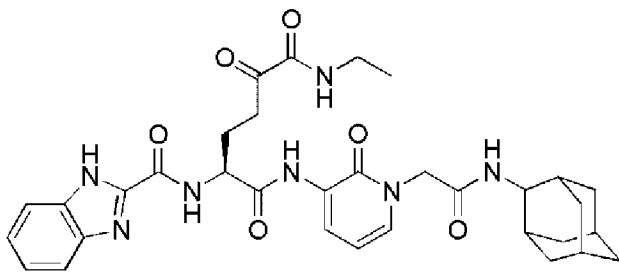
Молекулярная масса: 642,74

Синтез соединения I-37 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения I-30, используя 3-метил-1Н-индол-2-карбоновую кислоту вместо бензофуран-2-карбоновой кислоты на стадии 6 (в соответствии с синтезом соединения I-1b).

Выход: 42 мг, 64% (последняя стадия)

ESI-MS: 643,5 $[M+H]^+$

Получение соединения I-38



(S)-2-(1H-бензо[d]имидазол-2-карбоксамидо)-N6-этил-N1-(1-(2-(2-адмантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-оксогександиамид

Химическая формула: $C_{33}H_{39}N_7O_6$

Среднечисленная молекулярная масса: 629,30

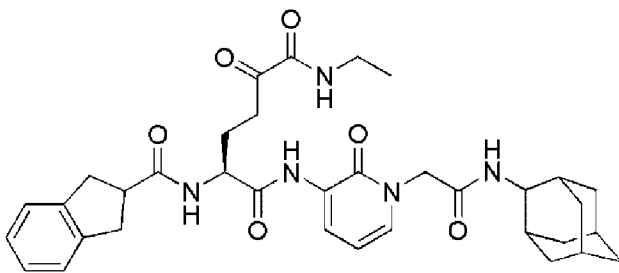
Молекулярная масса: 629,71

Синтез соединения I-38 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения I-30, используя 1H-бензо[d]имидазол-2-карбоновую кислоту вместо бензофуран-2-карбоновой кислоты на стадии 6 (в соответствии с синтезом соединения I-1b).

Выход: 26 мг, 55% (последняя стадия)

ESI-MS: 630,5 $[M+H]^+$

Получение соединения I-39



(S)-2-(2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоксамидо)-N6-этил-N1-(1-(2-(2-адмантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-оксогександиамид

Химическая формула: $C_{35}H_{43}N_5O_6$

Среднечисленная молекулярная масса: 629,32

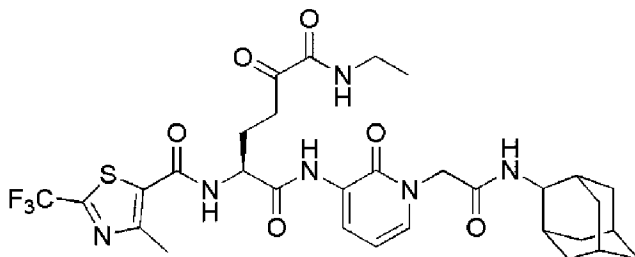
Молекулярная масса: 629,75

Синтез соединения I-39 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения I-30, используя 2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоновую кислоту вместо бензофуран-2-карбоновой кислоты на стадии 6 (в соответствии с синтезом соединения I-1b).

Выход: 19 мг, 46% (последняя стадия)

ESI-MS: 630,5 $[M+H]^+$

Получение соединения I-40



(S)-N1-этил-N6-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-(4-метил-2-(трифторметил)тиазол-5-карбоксамидо)-2-оксогександиамид

Химическая формула: $C_{31}H_{37}F_3N_6O_6S$

Среднечисленная молекулярная масса: 678,24

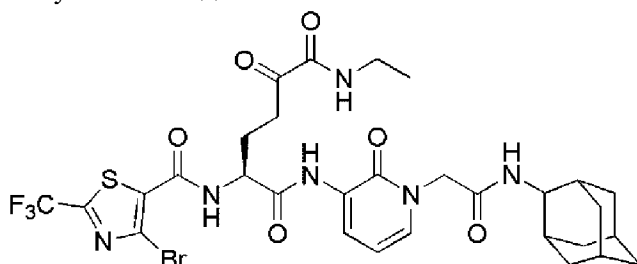
Молекулярная масса: 678,72

Синтез соединения I-40 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения I-30, используя 4-метил-2-(трифторметил)-тиазол-5-карбоновую кислоту вместо бензофуран-2-карбоновой кислоты на стадии 6 (в соответствии с синтезом соединения I-1b).

Выход: 34 мг, 61% (последняя стадия)

ESI-MS: 679,4 $[M+H]^+$

Получение соединения I-41



(S)-2-(4-бром-2-(трифторметил)тиазол-5-карбоксамидо)-N6-этил-N1-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-оксогександиамид

Химическая формула: $C_{30}H_{34}BrF_3N_6O_6S$

Среднечисленная молекулярная масса: 742,14

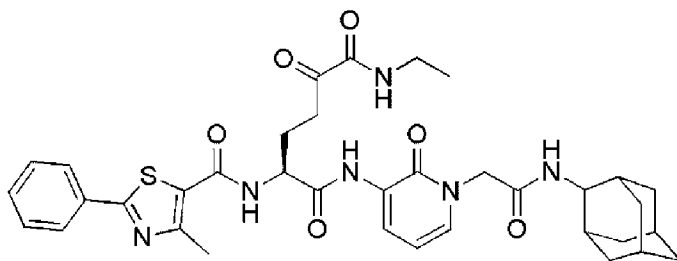
Молекулярная масса: 743,59

Синтез соединения I-41 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения I-30, используя 4-бром-2-(трифторметил)тиазол-5-карбоновую кислоту вместо бензофуран-2-карбоновой кислоты на стадии 6 (в соответствии с синтезом соединения I-1b).

Выход: 39 мг, 56% (последняя стадия)

ESI-MS: 743,3/745,3 $[M+H]^+$

Получение соединения I-42



(S)-N1-этил-N6-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-(4-метил-2-фенилтиазол-5-карбоксамидо)-2-оксогександиамид

Химическая формула: $C_{36}H_{42}N_6O_6S$

Среднечисленная молекулярная масса: 686,29

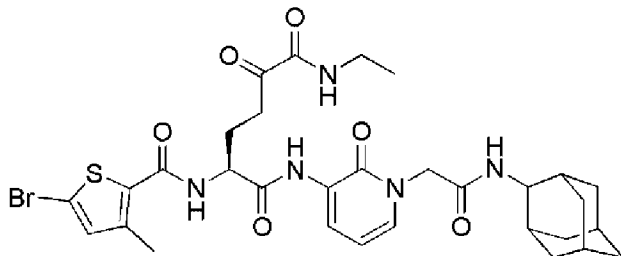
Молекулярная масса: 686,82

Синтез соединения I-42 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения I-30, используя 4-метил-2-фенилтиазол-5-карбоновую кислоту вместо бензофуран-2-карбоновой кислоты на стадии 6 (в соответствии с синтезом соединения I-1b).

Выход: 43 мг, 69% (последняя стадия)

ESI-MS: 687,5 [M+H]⁺

Получение соединения I-43



(S)-2-(5-бром-3-метилтиофен-2-карбоксамидо)-N6-этил-N1-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-оксогександиамид

Химическая формула: C₃₁H₃₈BrN₅O₆S

Среднечисленная молекулярная масса: 687,17

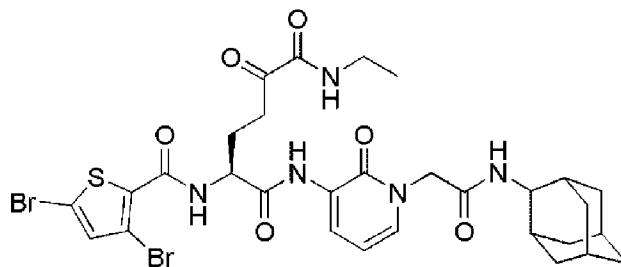
Молекулярная масса: 688,63

Синтез соединения I-43 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения I-30, используя 5-бром-3-метилтиофен-2-карбоновую кислоту вместо бензофуран-2-карбоновой кислоты на стадии 6 (в соответствии с синтезом соединения I-1b).

Выход: 55 мг, 67% (последняя стадия)

ESI-MS: 688,3/690,3 [M+H]⁺

Получение соединения I-44



(S)-2-(3,5-дибромтиофен-2-карбоксамидо)-N6-этил-N1-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-оксогександиамид

Химическая формула: C₃₀H₃₅Br₂N₅O₆S

Среднечисленная молекулярная масса: 751,07

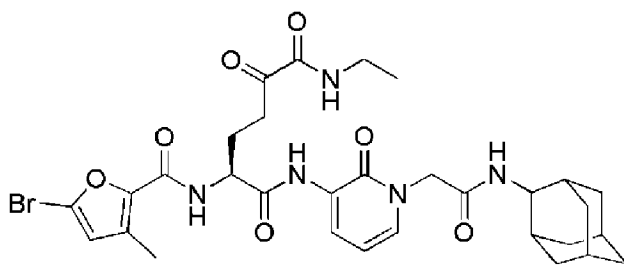
Молекулярная масса: 753,50

Синтез соединения I-44 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения I-30, используя 3,5-дибромтиофен-2-карбоновую кислоту вместо бензофуран-2-карбоновой кислоты на стадии 6 (в соответствии с синтезом соединения I-1b).

Выход: 43 мг, 60% (последняя стадия)

ESI-MS: 752,2/754,2/756,2 [M+H]⁺

Получение соединения I-45



(S)-2-(5-бром-3-метилфуран-2-карбоксамидо)-N6-этил-N1-(1-(2-(2-адмантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-оксогександиамида

Химическая формула: $C_{31}H_{38}BrN_5O_7$

Среднечисленная молекулярная масса: 671,20

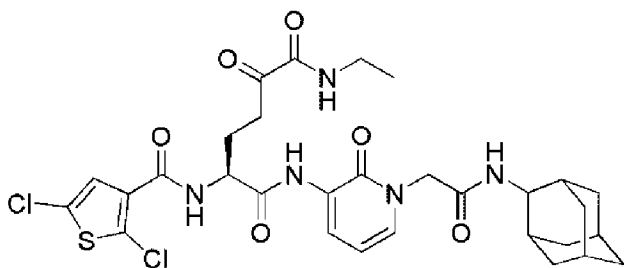
Молекулярная масса: 672,57

Синтез соединения I-45 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения I-30, используя 5-бром-3-метилфуран-2-карбоновую кислоту вместо бензофуран-2-карбоновой кислоты на стадии 6 (в соответствии с синтезом соединения I-1b).

Выход: 52 мг, 71% (последняя стадия)

ESI-MS: 672,3/674,3 $[M+H]^+$

Получение соединения I-46



(S)-2-(2,5-дихлортиофен-3-карбоксамидо)-N6-этил-N1-(1-(2-(2-адмантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-оксогександиамида

Химическая формула: $C_{30}H_{35}Cl_2N_5O_6S$

Среднечисленная молекулярная масса: 663,17

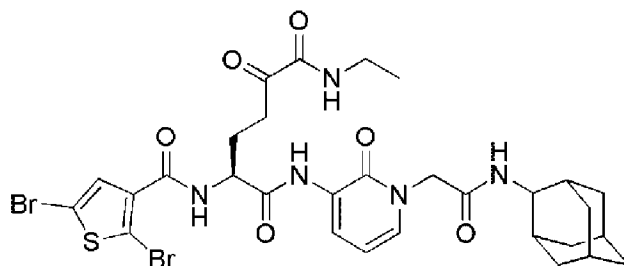
Молекулярная масса: 664,60

Синтез соединения I-46 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения I-30, используя 2,5-дихлортиофен-3-карбоновую кислоту вместо бензофуран-2-карбоновой кислоты на стадии 6 (в соответствии с синтезом соединения I-1b).

Выход: 85 мг, 72% (последняя стадия)

ESI-MS: 664,3/666,3 $[M+H]^+$

Получение соединения I-47



(S)-2-(2,5-дибромтиофен-3-карбоксамидо)-N6-этил-N1-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-оксогександиамид

Химическая формула: $C_{30}H_{35}Br_2N_5O_6S$

Среднечисленная молекулярная масса: 751,07

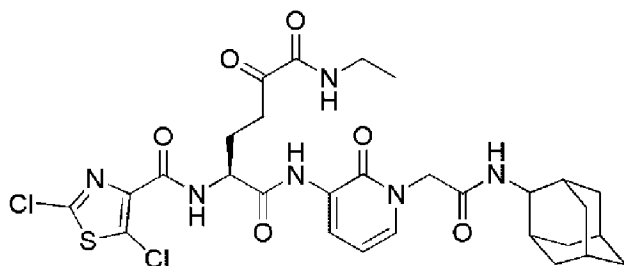
Молекулярная масса: 753,50

Синтез соединения I-47 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения I-30, используя 2,5-дибромтиофен-3-карбоновую кислоту вместо бензофуран-2-карбоновой кислоты на стадии 6 (в соответствии с синтезом соединения I-1b).

Выход: 64 мг, 68% (последняя стадия)

ESI-MS: 752,2/754,2/756,2 $[M+H]^+$

Получение соединения I-48



(S)-2-(2,5-дихлортиазол-4-карбоксамидо)-N6-этил-N1-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-оксогександиамид

Химическая формула: $C_{29}H_{34}Cl_2N_6O_6S$

Среднечисленная молекулярная масса: 664,16

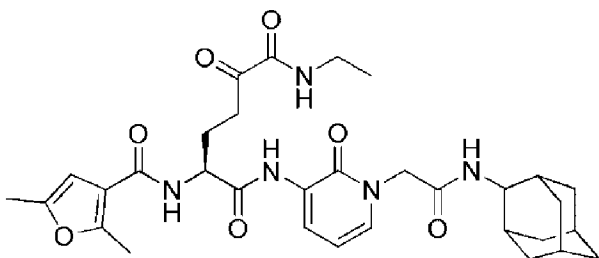
Молекулярная масса: 665,59

Синтез соединения I-48 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения I-30, используя 2,5-дихлортиазол-4-карбоновую кислоту вместо бензофуран-2-карбоновой кислоты на стадии 6 (в соответствии с синтезом соединения I-1b).

Выход: 26 мг, 48% (последняя стадия)

ESI-MS: 665,3/667,3 $[M+H]^+$

Получение соединения I-49



(S)-2-(2,5-диметилфуран-3-карбоксамидо)-N6-этил-N1-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-оксогександиамид

Химическая формула: $C_{32}H_{41}N_5O_7$

Среднечисленная молекулярная масса: 607,30

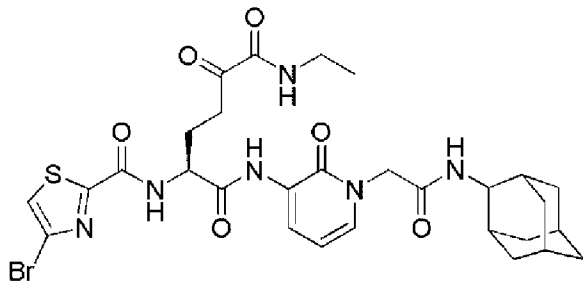
Молекулярная масса: 607,70

Синтез соединения I-49 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения I-30, используя 2,5-диметилфуран-3-карбоновую кислоту вместо бензофуран-2-карбоновой кислоты на стадии 6 (в соответствии с синтезом соединения I-1b).

Выход: 53 мг, 74% (последняя стадия)

ESI-MS: 608,5 [M+H]⁺

Получение соединения I-50



(S)-2-(4-бромтиазол-2-карбоксамидо)-N6-этил-N1-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-оксогександиамид

Химическая формула: C₂₉H₃₅BrN₆O₆S

Среднечисленная молекулярная масса: 674,15

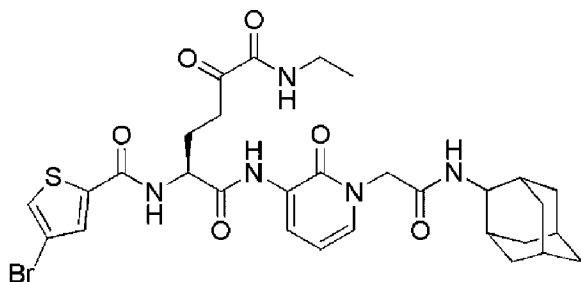
Молекулярная масса: 675,59

Синтез соединения I-50 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения I-30, используя 4-бромтиазол-2-карбоновую кислоту вместо бензофуран-2-карбоновой кислоты на стадии 6 (в соответствии с синтезом соединения I-1b).

Выход: 37 мг, 59% (последняя стадия)

ESI-MS: 675,3/677,3 [M+H]⁺

Получение соединения I-51



(S)-2-(4-бромтиофен-2-карбоксамидо)-N6-этил-N1-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-оксогександиамид

Химическая формула: C₃₀H₃₆BrN₅O₆S

Среднечисленная молекулярная масса: 673,16

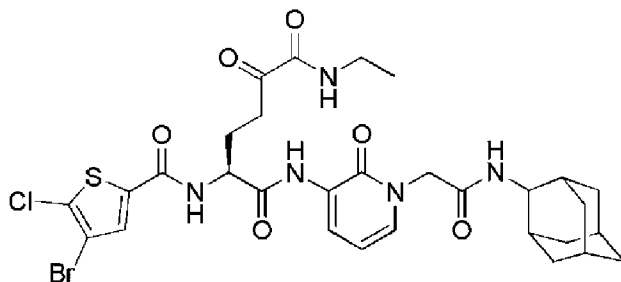
Молекулярная масса: 674,61

Синтез соединения I-51 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения I-30, используя 4-бромтиофен-2-карбоновую кислоту вместо бензофуран-2-карбоновой кислоты на стадии 6 (в соответствии с синтезом соединения I-1b).

Выход: 52 мг, 66% (последняя стадия)

ESI-MS: 674,3/676,3 [M+H]⁺

Получение соединения I-52



(S)-2-(4-бром-5-хлортиофен-2-карбоксамидо)-N6-этил-N1-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-оксогександиамида

Химическая формула: $C_{30}H_{35}BrClN_5O_6S$

Среднечисленная молекулярная масса: 707,12

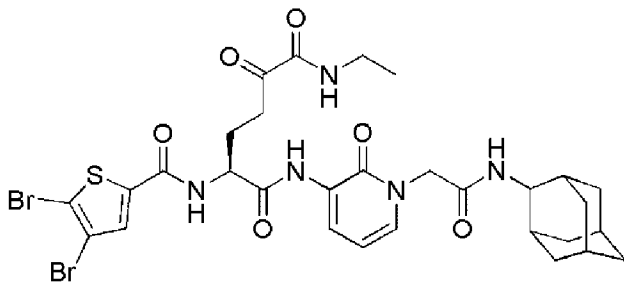
Молекулярная масса: 709,05

Синтез соединения I-52 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения I-30, используя 4-бром-5-хлортиофен-2-карбоновую кислоту вместо бензофуран-2-карбоновой кислоты на стадии 6 (в соответствии с синтезом соединения I-1b).

Выход: 48 мг, 65% (последняя стадия)

ESI-MS: 708,2/710,2 $[M+H]^+$

Получение соединения I-53



(S)-2-(4,5-дибромтиофен-2-карбоксамидо)-N6-этил-N1-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-оксогександиамида

Химическая формула: $C_{30}H_{35}Br_2N_5O_6S$

Среднечисленная молекулярная масса: 751,07

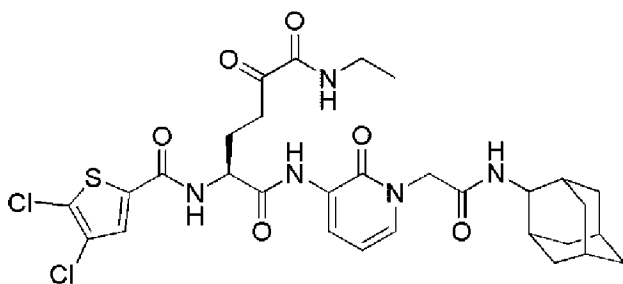
Молекулярная масса: 753,50

Синтез соединения I-53 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения I-30, используя 4,5-дибромтиофен-2-карбоновую кислоту вместо бензофуран-2-карбоновой кислоты на стадии 6 (в соответствии с синтезом соединения I-1b).

Выход: 52 мг, 63% (последняя стадия)

ESI-MS: 752,2/754,2/756,2 $[M+H]^+$

Получение соединения I-54



(S)-2-((4,5-дихлортиофен-2-карбоксамидо)-N6-этил-N1-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-оксогександиамид

Химическая формула: $C_{30}H_{35}Cl_2N_5O_6S$

Среднечисленная молекулярная масса: 663,17

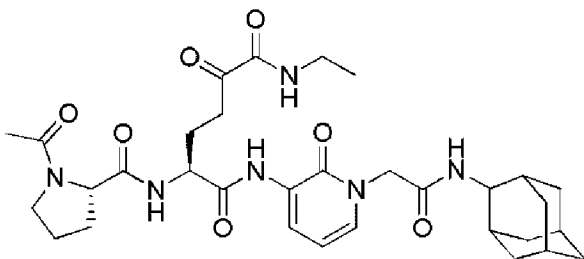
Молекулярная масса: 664,60

Синтез соединения I-54 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения I-30, используя 4,5-дихлортиофен-2-карбоновую кислоту вместо бензофуран-2-карбоновой кислоты на стадии 6 (в соответствии с синтезом соединения I-1b).

Выход: 63 мг, 68% (последняя стадия)

ESI-MS: 664,2/666,2 $[M+H]^+$

Получение соединения I-55



(S)-2-((S)-1-ацетилпирролидин-2-карбоксамидо)-N6-этил-N1-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-оксогександиамид

Химическая формула: $C_{32}H_{44}N_6O_7$

Среднечисленная молекулярная масса: 624,33

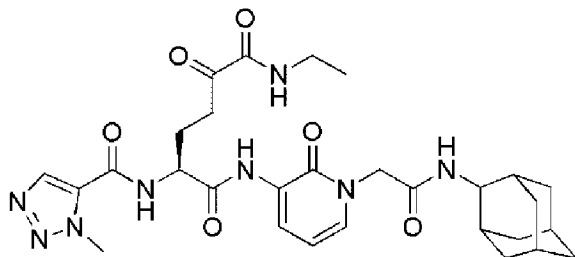
Молекулярная масса: 624,73

Синтез соединения I-55 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения I-30, используя (S)-1-ацетилпирролидин-2-карбоновую кислоту вместо бензофуран-2-карбоновой кислоты на стадии 6 (в соответствии с синтезом соединения I-1b).

Выход: 76 мг, 73% (последняя стадия)

ESI-MS: 625,5 $[M+H]^+$

Получение соединения I-56



(S)-N1-этил-N6-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-карбоксамидо)-2-оксогександиамид

Химическая формула: $C_{29}H_{38}N_8O_6$

Среднечисленная молекулярная масса: 594,29

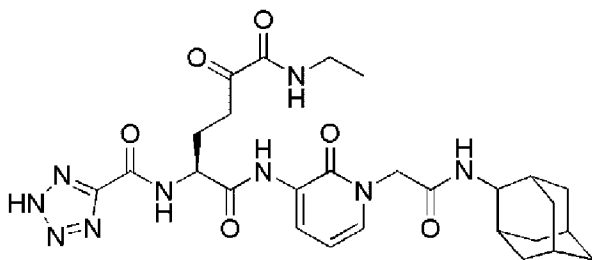
Молекулярная масса: 594,66

Синтез соединения I-56 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения I-30, используя 1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-карбоновую кислоту вместо бензофуран-2-карбоновой кислоты на стадии 6 (в соответствии с синтезом соединения I-1b).

Выход: 50 мг, 61% (последняя стадия)

ESI-MS: 595,5 $[M+H]^+$

Получение соединения I-57



(S)-N1-этил-N6-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-оксо-5-(2H-тетразол-5-карбоксамидо)гександиамид

Химическая формула: $C_{27}H_{35}N_9O_6$

Среднечисленная молекулярная масса: 581,27

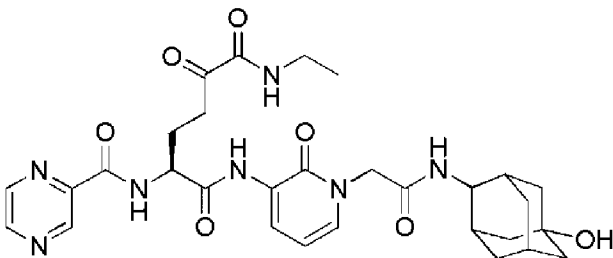
Молекулярная масса: 581,62

Синтез соединения I-57 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения I-30, используя 2H-тетразол-5-карбоновую кислоту вместо бензофуран-2-карбоновой кислоты на стадии 6 (в соответствии с синтезом соединения I-1b).

Выход: 32 мг, 48% (последняя стадия)

ESI-MS: 582,4 $[M+H]^+$

Получение соединения I-58



(S)-N1-этил-N6-(1-(2-(5-гидроксиадамантан-2-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-оксо-5-(пиазин-2-карбоксамидо)гександиамид

Химическая формула: $C_{30}H_{37}N_7O_7$

Среднечисленная молекулярная масса: 607,28

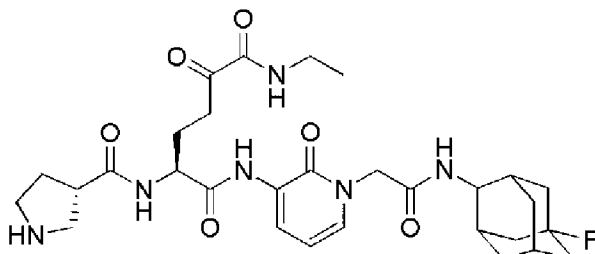
Молекулярная масса: 607,66

Синтез соединения I-58 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения I-1, используя 5-гидрокси-2-адамантанамина вместо 1-адамантанамина на стадии 2 (в соответствии с синтезом ZED3912) and пиразин-2-карбоновую кислоту вместо 1-метил-1H-имидазол-5-карбоновой кислоты на стадии 6 (в соответствии с синтезом соединения I-1b).

Выход: 26 мг, 53% (последняя стадия)

ESI-MS: 608,5 [M+H]⁺

Получение соединения I-59



(S)-N1-этил-N6-(1-(2-(5-фторадамантан-2-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-оксо-5-((S)-пирролидин-3-карбоксамидо)гександиамид

Химическая формула: C₃₀H₄₁FN₆O₆

Среднечисленная молекулярная масса: 600,31

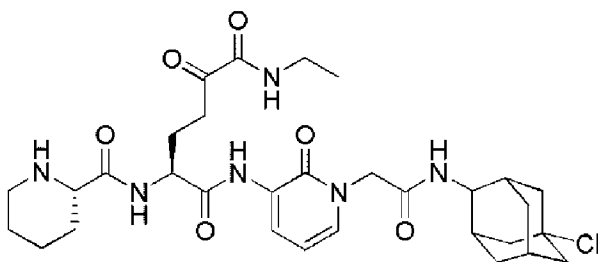
Молекулярная масса: 600,68

Синтез соединения I-59 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения I-1, используя 5-фтор-2-адамантанамина вместо 1-адамантанамина на стадии 2 (в соответствии с синтезом ZED3912) и (S)-1-Вос-пирролидин-3-карбоновую кислоту вместо 1-метил-1H-имидазол-5-карбоновой кислоты на стадии 6 (в соответствии с синтезом соединения I-1b). Конечный продукт получали путем удаления защитной группы (DCM/TFA), как это описано выше, и очищали методом HPLC.

Выход: 35 мг, 83% (последняя стадия)

ESI-MS: 601,5 [M+H]⁺

Получение соединения I-60



(S)-N1-этил-N6-(1-(2-(5-хлорадамантан-2-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-оксо-5-((S)-пиперидин-2-карбоксамидо)гександиамид

Химическая формула: C₃₁H₄₃ClN₆O₆

Среднечисленная молекулярная масса: 630,29

Молекулярная масса: 631,16

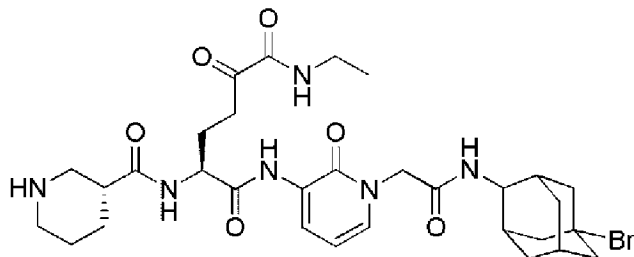
Синтез соединения I-60 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения I-1, используя 5-хлор-2-адамантанамина вместо 1-адамантанамина на стадии 2 (в соответствии

с синтезом ZED3912) и (S)-1-Вос-пиперидин-2-карбоновую кислоту вместо 1-метил-1Н-имидазол-5-карбоновой кислоты на стадии 6 (в соответствии с синтезом соединения I-1b). Конечный продукт получали путем удаления защитной группы (DCM/TFA), как это описано выше, и очищали методом HPLC.

Выход: 37 мг, 78% (последняя стадия)

ESI-MS: 631,4/633,4 [M+H]⁺

Получение соединения I-61



(S)-N1-этил-N6-(1-(2-(5-бромадамантан-2-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиперидин-3-ил)-2-оксо-5-((R)-пиперидин-3-карбоксамидо)гександиамид

Химическая формула: C₃₁H₄₃BrN₆O₆

Среднечисленная молекулярная масса: 674,24

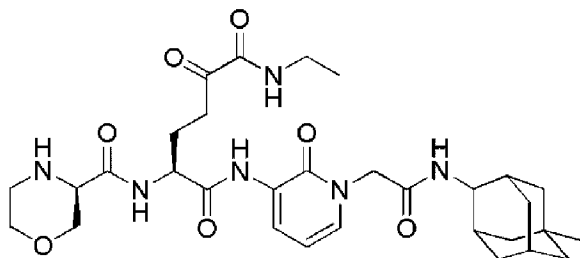
Молекулярная масса: 675,61

Синтез соединения I-61 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения I-1, используя 5-бром-2-адамантанамина вместо 1-адамантанамина на стадии 2 (в соответствии с синтезом ZED3912) и (R)-1-Вос-пиперидин-3-карбоновую кислоту вместо 1-метил-1Н-имидазол-5-карбоновой кислоты на стадии 6 (в соответствии с синтезом соединения I-1b). Конечный продукт получали путем удаления защитной группы (DCM/TFA), как это описано выше, и очищали методом HPLC.

Выход: 35 мг, 72% (последняя стадия)

ESI-MS: 675,3/677,3 [M+H]⁺

Получение соединения I-62



(S)-N1-этил-N6-(1-(2-(5-метиладамантан-2-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиперидин-3-ил)-5-((R)-морфолин-3-карбоксамидо)-2-оксогександиамид

Химическая формула: C₃₁H₄₄N₆O₇

Среднечисленная молекулярная масса: 612,33

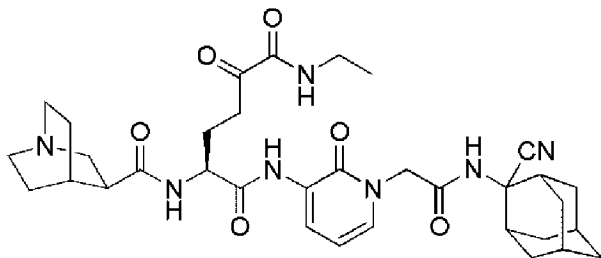
Молекулярная масса: 612,72

Синтез соединения I-62 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения I-1, используя 5-метил-2-адамантанамина вместо 1-адамантанамина на стадии 2 (в соответствии с синтезом ZED3912) и (R)-4-Вос-морфолин-3-карбоновую кислоту вместо 1-метил-1H-имидазол-5-карбоновой кислоты на стадии 6 (в соответствии с синтезом соединения I-1b). Конечный продукт получали путем удаления защитной группы (DCM/TFA), как это описано выше, и очищали методом HPLC.

Выход: 31 мг, 80% (последняя стадия)

ESI-MS: 613,5 [M+H]⁺

Получение соединения I-63



(S)-N1-этил-N6-(1-(2-(2-карбонитриладамантан-2-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-оксо-5-((3S,4R)-хинуклидин-3-карбоксамидо)гександиамида

Химическая формула: C₃₄H₄₅N₇O₆

Среднечисленная молекулярная масса: 647,34

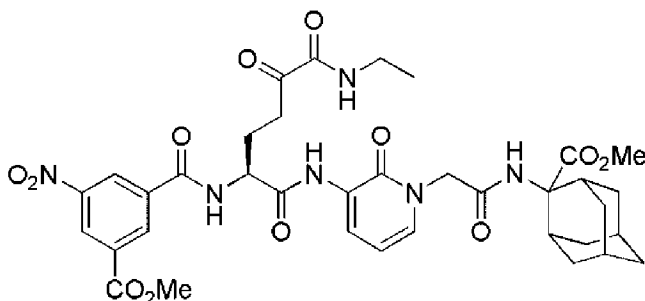
Молекулярная масса: 647,76

Синтез соединения I-63 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения I-1, используя 2-аминоадамантан-2-карбонитрил вместо 1-адамантанамина на стадии 2 (в соответствии с синтезом ZED3912) и хинуклидин-3-карбоновую кислоту вместо 1-метил-1H-имидазол-5-карбоновой кислоты на стадии 6 (в соответствии с синтезом соединения I-1b).

Выход: 24 мг, 56% (последняя стадия)

ESI-MS: 648,5 [M+H]⁺

Получение соединения I-64



(S)-метил 3-(6-(этиламино)-1-(1-(2-(метил 2-аминоадамантан-2-карбоксилат)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-1,5,6-триоксогексан-2-илкарбамоил)-5-нитробензоат

Химическая формула: C₃₆H₄₂N₆O₁₂

Среднечисленная молекулярная масса: 750,29

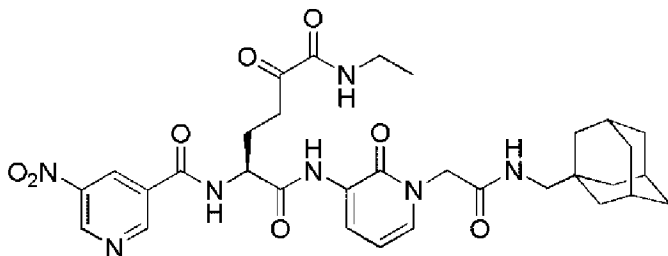
Молекулярная масса: 750,75

Синтез соединения I-64 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения I-1, используя 2-метил 2-аминоадамантан-2-карбоксилат вместо 1-адамантанамина на стадии 2 (в соответствии с синтезом ZED3912) и моно-метил 5-нитроизофталат вместо 1-метил-1H-имидазол-5-карбоновой кислоты на стадии 6 (в соответствии с синтезом соединения I-1b).

Выход: 46 мг, 71% (последняя стадия)

ESI-MS: 751,5 [M+H]⁺

Получение соединения I-65



(S)-N1-(1-(2-(1-адамантилметиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-N6-этил-2-(5-нитроникотинамидо)-5-оксогександиамид

Химическая формула: C₃₂H₃₉N₇O₈

Среднечисленная молекулярная масса: 649,29

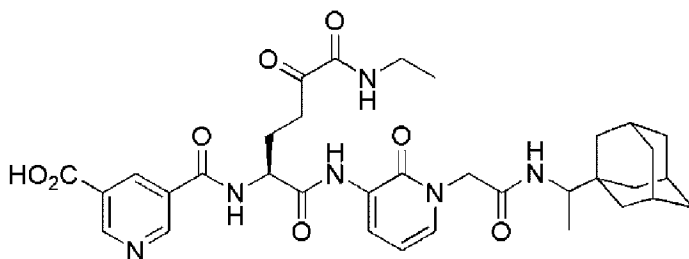
Молекулярная масса: 649,69

Синтез соединения I-65 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения I-1, используя 1-адамантанметиламин вместо 1-адамантанамина на стадии 2 (в соответствии с синтезом ZED3912) и 5-нитроникотиновую кислоту вместо 1-метил-1H-имидазол-5-карбоновой кислоты на стадии 6 (в соответствии с синтезом соединения I-1b).

Выход: 61 мг, 74% (последняя стадия)

ESI-MS: 650,5 [M+H]⁺

Получение соединения I-66



5-((2S)-1-(1-(2-1-адамантилметиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(этиламино)-1,5,6-триоксогексан-2-илкарбамоил)никотиновая кислота

Химическая формула: C₃₄H₄₂N₆O₈

Среднечисленная молекулярная масса: 662,31

Молекулярная масса: 662,73

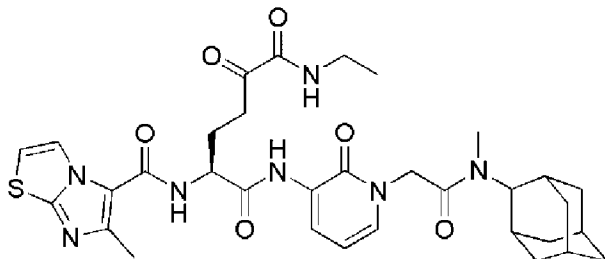
Синтез соединения I-66 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения I-1, используя 1-римантадин вместо 1-адамантанамина на стадии 2 (в соответствии с

синтезом ZED3912) и 3,5-пиридиндикарбоновую кислоту вместо 1-метил-1H-имидазол-5-карбоновой кислоты на стадии 6 (в соответствии с синтезом соединения I-1b).

Выход: 31 мг, 56% (последняя стадия)

ESI-MS: 663,5 [M+H]⁺

Получение соединения I-67



(S)-N1-этил-N6-(1-(2-(2-адамантил(метил)амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-(6-метилимидазо[2,1-b]тиазол-5-карбоксамидо)-2-оксогександиамид

Химическая формула: C₃₃H₄₁N₇O₆S

Среднечисленная молекулярная масса: 663,28

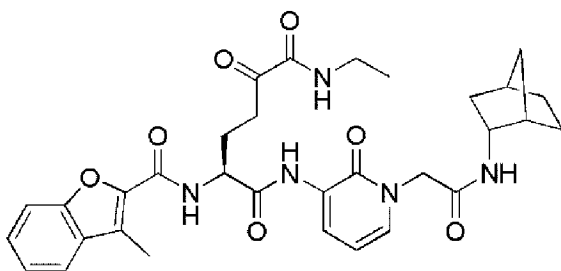
Молекулярная масса: 663,79

Синтез соединения I-67 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения I-1, используя N-метил-2-адамантанамина вместо 1-адамантанамин на стадии 2 (в соответствии с синтезом ZED3912) и 6-метилимидазо[2,1-b]тиазол-5-карбоновую кислоту вместо 1-метил-1H-имидазол-5-карбоновой кислоты на стадии 6 (в соответствии с синтезом соединения I-1b).

Выход: 23 мг, 52% (последняя стадия)

ESI-MS: 664,5 [M+H]⁺

Получение соединения I-68



(S)-N1-(1-(2-((1S,2R,4R)-бицикло[2.2.1]гептан-2-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-N6-этил-2-(3-метилбензофуран-2-карбоксамидо)-5-оксогександиамид

Химическая формула: C₃₂H₃₇N₅O₇

Среднечисленная молекулярная масса: 603,27

Молекулярная масса: 603,67

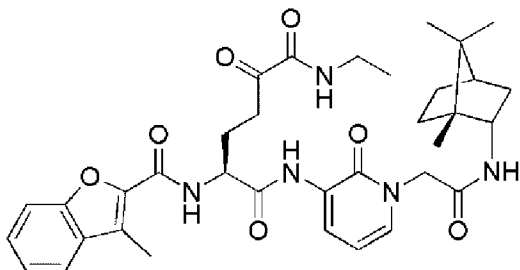
Синтез соединения I-68 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения I-1, используя (±)-эндо-2-норборниламин вместо 1-адамантанамин на стадии 2 (в

соответствии с синтезом ZED3912) и 3-метилбензо[b]фуран-2-карбоновую кислоту вместо 1-метил-1H-имидазол-5-карбоновой кислоты на стадии 6 (в соответствии с синтезом соединения I-1b).

Выход: 106 мг, 78% (последняя стадия)

ESI-MS: 604,4 [M+H]⁺

Получение соединения I-69



(S)-N1-этил-5-(3-метилбензофуран-2-карбоксамидо)-2-оксо-N6-(2-оксо-1-(2-оксо-2-((1R,2S,4R)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-иламино)этил)-1,2-дигидропиридин-3-ил}гександиамид

Химическая формула: C₃₅H₄₃N₅O₇

Среднечисленная молекулярная масса: 645,32

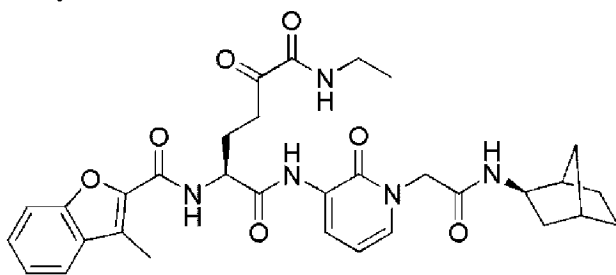
Молекулярная масса: 645,75

Синтез соединения I-69 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения I-1, используя (R)-(+)-борниламин вместо 1-адамантанамина на стадии 2 (в соответствии с синтезом ZED3912) и 3-метилбензо[b]фуран-2-карбоновую кислоту вместо 1-метил-1H-имидазол-5-карбоновой кислоты на стадии 6 (в соответствии с синтезом соединения I-1b).

Выход: 86 мг, 72% (последняя стадия)

ESI-MS: 646,5 [M+H]⁺

Получение соединения I-70



(S)-N1-(1-(2-((1R,2R,4S)-бицикло[2.2.1]гептан-2-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-N6-этил-2-(3-метилбензофуран-2-карбоксамидо)-5-оксогександиамид

Химическая формула: C₃₂H₃₇N₅O₇

Среднечисленная молекулярная масса: 603,27

Молекулярная масса: 603,67

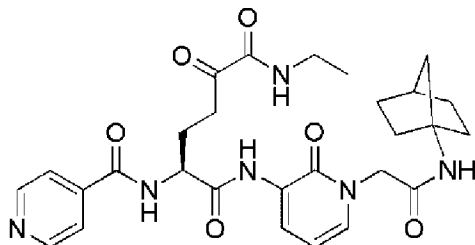
Синтез соединения I-70 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения I-1, используя экзо-2-амино норборнан вместо 1-адамантанамина на стадии 2 (в соответствии

с синтезом ZED3912) и 3-метилбензо[b]фуран-2-карбоновую кислоту вместо 1-метил-1Н-имидазол-5-карбоновой кислоты на стадии 6 (в соответствии с синтезом соединения I-1b).

Выход: 94 мг, 79% (последняя стадия)

ESI-MS: 604,4 [M+H]⁺

Получение соединения I-71



(S)-N1-(1-(2-((1S,4R)-бицикло[2.2.1]гептан-1-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-N6-этил-2-(изоникотинамидо)-5-оксогександиамид

Химическая формула: C₂₈H₃₄N₆O₆

Среднечисленная молекулярная масса: 550,25

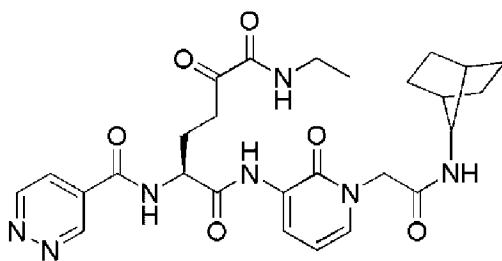
Молекулярная масса: 550,61

Синтез соединения I-71 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения I-1, используя бицикло[2,2,1]гептан-1-иламин вместо 1-адамантанамина на стадии 2 (в соответствии с синтезом ZED3912) и изоникотиновую кислоту вместо 1-метил-1Н-имидазол-5-карбоновой кислоты на стадии 6 (в соответствии с синтезом соединения I-1b).

Выход: 77 мг, 72% (последняя стадия)

ESI-MS: 551,4 [M+H]⁺

Получение соединения I-72



(S)-N1-(1-(2-(бицикло[2.2.1]гептан-7-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-N6-этил-5-оксо-2-(пиридазин-4-карбоксамидо)гександиамид

Химическая формула: C₂₇H₃₃N₇O₆

Среднечисленная молекулярная масса: 551,25

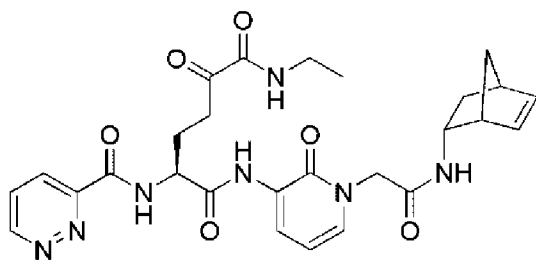
Молекулярная масса: 551,59

Синтез соединения I-72 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения I-1, используя бицикло[2,2,1]гептан-7-иламин вместо 1-адамантанамина на стадии 2 (в соответствии с синтезом ZED3912) и пиридазин-4-карбоновую кислоту вместо 1-метил-1Н-имидазол-5-карбоновой кислоты на стадии 6 (в соответствии с синтезом соединения I-1b).

Выход: 44 мг, 61% (последняя стадия)

ESI-MS: 552,4 [M+H]⁺

Получение соединения I-73



(S)-N1-(1-(2-((1R,2R,4R)-бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-N6-этил-5-оксо-2-(пиридазин-3-карбоксамидо)гександиамид

Химическая формула: C₂₇H₃₁N₇O₆

Среднечисленная молекулярная масса: 549,23

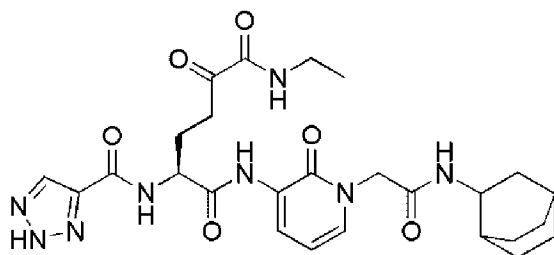
Молекулярная масса: 549,58

Синтез соединения I-73 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения I-1, используя бицикло[2,2,1]гепт-5-ен-2-амин вместо 1-адамантанамина на стадии 2 (в соответствии с синтезом ZED3912) и пиридазин-3-карбоновую кислоту вместо 1-метил-1H-имидазол-5-карбоновой кислоты на стадии 6 (в соответствии с синтезом соединения I-1b).

Выход: 31 мг, 52% (последняя стадия)

ESI-MS: 550,4 [M+H]⁺

Получение соединения I-74



(2S)-N1-(1-(2-(бицикло[2,2,2]октан-2-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-N6-этил-5-оксо-2-(2H-1,2,3-триазол-4-карбоксамидо)гександиамид

Химическая формула: C₂₆H₃₄N₈O₆

Среднечисленная молекулярная масса: 554,26

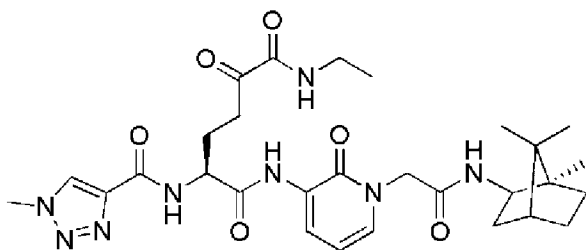
Молекулярная масса: 554,60

Синтез соединения I-74 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения I-1, используя бицикло[2,2,2]окт-2-иламин вместо 1-адамантанамина на стадии 2 (в соответствии с синтезом ZED3912) и 2H-1,2,3-триазол-4-карбоновую кислоту вместо 1-метил-1H-имидазол-5-карбоновой кислоты на стадии 6 (в соответствии с синтезом соединения I-1b).

Выход: 35 мг, 57% (последняя стадия)

ESI-MS: 555,4 [M+H]⁺

Получение соединения I-75



S)-N1-этил-5-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамидо)-2-оксо-N6-(2-оксо-1-(2-оксо-2-((1R,2R,4R)-1,7,7-триметилбикакло[2.2.1]гептан-2-иламино)этил)-1,2-дигидропиридин-3-ил)гександиамид

Химическая формула: C₂₉H₄₀N₈O₆

Среднечисленная молекулярная масса: 596,31

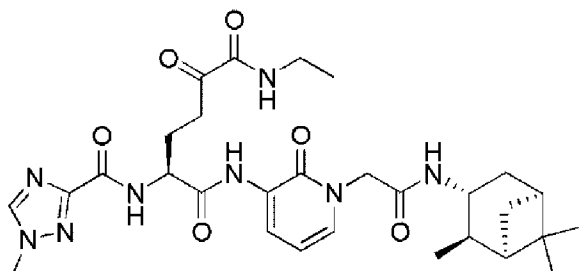
Молекулярная масса: 596,68

Синтез соединения I-75 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения I-1, используя (R)-(-)-изоборнилиамин вместо 1-адамантанамина на стадии 2 (в соответствии с синтезом ZED3912) и 1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-карбоновую кислоту вместо 1-метил-1H-имидазол-5-карбоновой кислоты на стадии 6 (в соответствии с синтезом соединения I-1b).

Выход: 44 мг, 68% (последняя стадия)

ESI-MS: 597,5 [M+H]⁺

Получение соединения I-76



S)-N1-этил-5-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамидо)-2-оксо-N6-(2-оксо-1-(2-оксо-2-((1R,2R,3R,5S)-2,6,6-триметилбикакло[3.1.1]гептан-3-иламино)этил)-1,2-дигидропиридин-3-ил)гександиамид

Химическая формула: C₂₉H₄₀N₈O₆

Среднечисленная молекулярная масса: 596,31

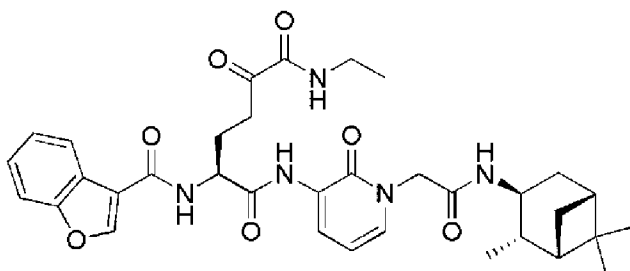
Молекулярная масса: 596,68

Синтез соединения I-76 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения I-1, используя (1R,2R,3R,5S)-(-)-изопинокамфеиламин вместо 1-адамантанамина на стадии 2 (в соответствии с синтезом ZED3912) и 1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-карбоновую кислоту вместо 1-метил-1H-имидазол-5-карбоновой кислоты на стадии 6 (в соответствии с синтезом соединения I-1b).

Выход: 51 мг, 72% (последняя стадия)

ESI-MS: 597,5 [M+H]⁺

Получение соединения I-77



(S)-2-(бензофуран-3-карбоксамидо)-N6-этил-5-оксо-N1-(2-оксо-1-(2-оксо-2-((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-триметилбикакло[3.1.1]гептан-3-иламино)этил)-1,2-дигидропиридин-3-ил)гександиамида

Химическая формула: $C_{34}H_{41}N_5O_7$

Среднечисленная молекулярная масса: 631,30

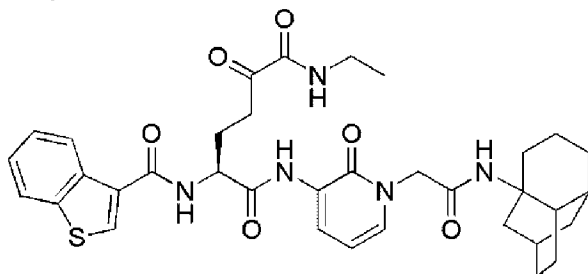
Молекулярная масса: 631,72

Синтез соединения I-77 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения I-1, используя (1S,2S,3S,5R)-(+)-изопинокамфеиламин вместо 1-адамантанамина на стадии 2 (в соответствии с синтезом ZED3912) и бензофуран-3-карбоновую кислоту вместо 1-метил-1H-имидазол-5-карбоновой кислоты на стадии 6 (в соответствии с синтезом соединения I-1b).

Выход: 66 мг, 75% (последняя стадия)

ESI-MS: 632,5 $[M+H]^+$

Получение соединения I-78



(S)-2-(бензо[b]тиофен-3-карбоксамидо)-N6-этил-N1-(1-(2-(4-гомоизотвистан-3-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-оксогександиамида

Химическая формула: $C_{35}H_{41}N_5O_6S$

Среднечисленная молекулярная масса: 659,28

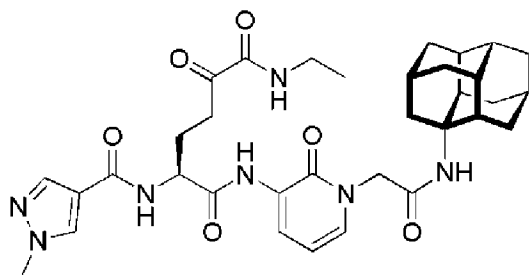
Молекулярная масса: 659,79

Синтез соединения I-78 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения I-1, используя 3-амино-4-гомоизотвистан вместо 1-адамантанамина на стадии 2 (в соответствии с синтезом ZED3912) и бензо[b]тиофен-3-карбоновую кислоту вместо 1-метил-1H-имидазол-5-карбоновой кислоты на стадии 6 (в соответствии с синтезом соединения I-1b).

Выход: 42 мг, 59% (последняя стадия)

ESI-MS: 660,4 $[M+H]^+$

Получение соединения I-79



(S)-N1-этил-N6-(1-(2-(диамантан-1-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-(1-метил-1Н-пиразол-4-карбоксамидо)-2-оксогександиамида

Химическая формула: $C_{34}H_{43}N_7O_6$

Среднечисленная молекулярная масса: 645,33

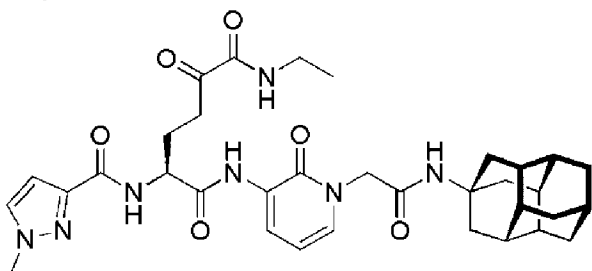
Молекулярная масса: 645,75

Синтез соединения I-79 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения I-1, используя 1-аминодиамантан вместо 1-адамантанамина на стадии 2 (в соответствии с синтезом ZED3912) и 1-метил-1Н-пиразол-4-карбоновую кислоту вместо 1-метил-1Н-имидазол-5-карбоновой кислоты на стадии 6 (в соответствии с синтезом соединения I-1b).

Выход: 28 мг, 53% (последняя стадия)

ESI-MS: 646,5 $[M+H]^+$

Получение соединения I-80



(S)-N1-этил-N6-(1-(2-(диамантан-4-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-(1-метил-1Н-пиразол-3-карбоксамидо)-2-оксогександиамида

Химическая формула: $C_{34}H_{43}N_7O_6$

Среднечисленная молекулярная масса: 645,33

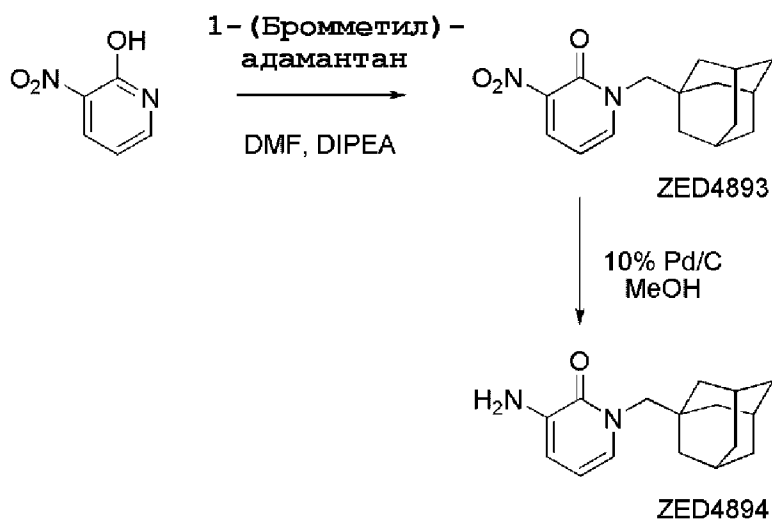
Молекулярная масса: 645,75

Синтез соединения I-80 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения I-1, используя 4-аминодиамантан вместо 1-адамантанамина на стадии 2 (в соответствии с синтезом ZED3912) и 1-метил-1Н-пиразол-3-карбоновую кислоту вместо 1-метил-1Н-имидазол-5-карбоновой кислоты на стадии 6 (в соответствии с синтезом соединения I-1b).

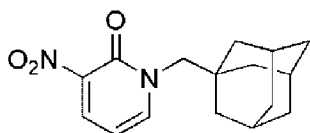
Выход: 36 мг, 59% (последняя стадия)

ESI-MS: 646,5 $[M+H]^+$

Схема I-3 Новый элемент структуры



1 Получение соединения ZED4893



1-(1-адамантилметил)-3-нитропиридин-2(1H)-он

Химическая формула: $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$

Среднечисленная молекулярная масса: 288,15

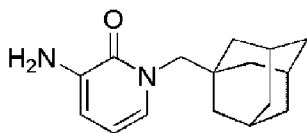
Молекулярная масса: 288,34

500 мг (3,57 ммоль) 2-гидрокси-3-нитропиридина и 818 мг (1 экв) 1-(бромметил)адамантана растворяли в 10 мл DMF и 1,24 мл DIPEA (2 экв) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель испаряли, остаток растворяли в 30 мл EtOAc и промывали два раза с использованием 10 мл каждого из раствора лимонной кислоты (10%), раствора NaHCO_3 (10%) и солевого раствора. Органическую фазу сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, и растворитель испаряли. Остаток очищали методом HPLC.

Выход: 484 мг, 47%

ESI-MS: 289,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

2 Получение соединения ZED4894



3-амино-1-(1-адамантилметил)пиридин-2(1H)-он

Химическая формула: $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$

Среднечисленная молекулярная масса: 258,17

Молекулярная масса: 258,36

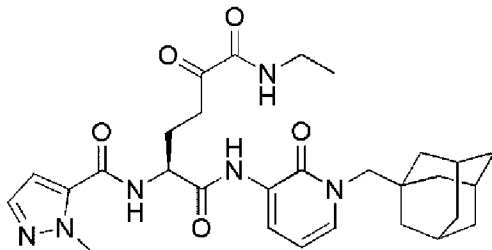
484 мг (1,68 ммоль) ZED4893 суспендировали в 30 мл MeOH, затем добавляли 50 мг палладия (10%) на активированном угле (невосстановленного). Суспензию перемешивали

в течение 3 часов при комнатной температуре в атмосфере водорода. Катализатор отфильтровывали, и растворитель испаряли.

Выход: 339 мг, 78%

ESI-MS: 259,4 [M+H]⁺

Получение соединения I-81



(S)-N1-(1-(1-адамантилметил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-N6-этил-2-(1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-5-оксогександиамид

Химическая формула: C₂₉H₃₈N₆O₅

Среднечисленная молекулярная масса: 550,29

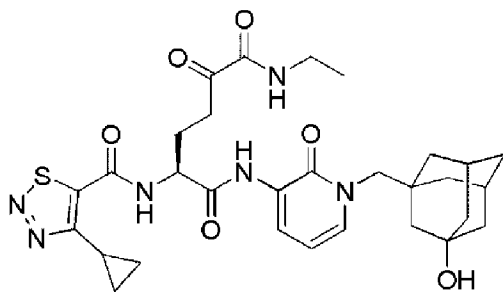
Молекулярная масса: 550,65

Синтез соединения I-81 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения I-1, используя ZED4894 вместо ZED3913 на стадии 5 (в соответствии с синтезом соединения I-1a) и 1-метил-1H-пиразол-5-карбоновую кислоту вместо 1-метил-1H-имидазол-5-карбоновой кислоты на стадии 6 (в соответствии с синтезом соединения I-1b).

Выход: 43 мг, 65% (последняя стадия)

ESI-MS: 551,5 [M+H]⁺

Получение соединения I-82



{S}-N1-(1-((3-гидрокси-1-адамантил)метил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-{4-циклопропил-1,2,3-тиадиазол-5-карбоксамидо)-N6-этил-5-оксогександиамид

Химическая формула: C₃₀H₃₈N₆O₆S

Среднечисленная молекулярная масса: 610,26

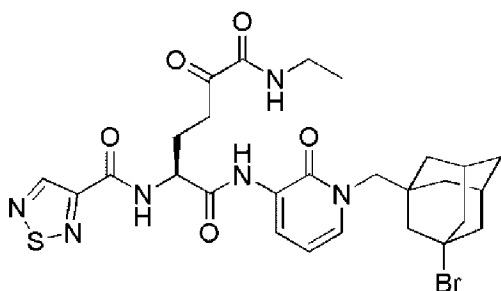
Молекулярная масса: 610,72

Синтез соединения I-82 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения I-81, используя 3-(бромметил)-1-адамантанол вместо 1-(бромметил)адамантана (в соответствии с синтезом ZED4893) и 4-циклопропил-[1,2,3]тиадиазол-5-карбоновую кислоту вместо 1-метил-1H-пиразол-5-карбоновая кислота.

Выход: 26 мг, 46% (последняя стадия)

ESI-MS: 611,4 [M+H]⁺

Получение соединения I-83



{S}-N1-{1-{3-бром-1-адамантил)метил}-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)N6-этил-5-оксо-2-(1,2,5-тиадиазол-3-карбоксамидо)гександиамид

Химическая формула: C₂₇H₃₃BrN₆O₅S

Среднечисленная молекулярная масса: 632,14

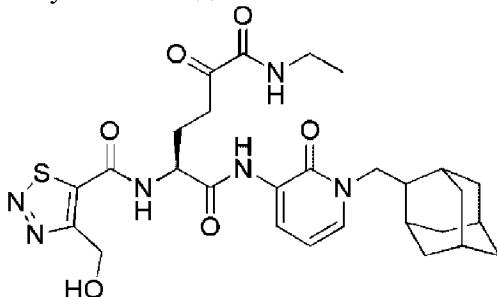
Молекулярная масса: 633,56

Синтез соединения I-83 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения I-81, используя 1-бром-3-(бромметил)адамантан вместо 1-(бромметил)адамантана (в соответствии с синтезом ZED4893) и 1,2,5-тиадиазол-3-карбоновую кислоту вместо 1-метил-1Н-пиразол-5-карбоновой кислоты.

Выход: 42 мг, 61% (последняя стадия)

ESI-MS: 633,3/635,3 [M+H]⁺

Получение соединения I-84



S)-N1-(1-(2-адамантилметил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-N6-этил-2-(4-(гидроксиметил)-1,2,3-тиадиазол-5-карбоксамидо)-5-оксогександиамид

Химическая формула: C₂₈H₃₆N₆O₆S

Среднечисленная молекулярная масса: 584,24

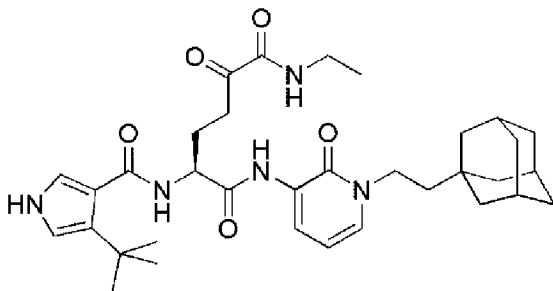
Молекулярная масса: 584,69

Синтез соединения I-84 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения I-81, используя 2-(бромметил)адамантан вместо 1-(бромметил)адамантана (в соответствии с синтезом ZED4893) и 4-((тетрагидро-2Н-пиран-2-илокси)метил)-1,2,3-тиадиазол-5-карбоновую кислоту вместо 1-метил-1Н-пиразол-5-карбоновой кислоты. Тетрагидропиранильную (Thr) защитную группу расщепляли путем обработки с помощью TFA на последней стадии.

Выход: 15 мг, 68% (последняя стадия)

ESI-MS: 585,4 [M+H]⁺

Получение соединения I-85



(S)-2-(4-третбутил-1H-пиррол-3-карбоксамидо)-N1-(1-(2-(1-адамантиламино)этил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-N6-этил-5-оксогександиамид

Химическая формула: $C_{34}H_{47}N_5O_5$

Среднечисленная молекулярная масса: 605,36

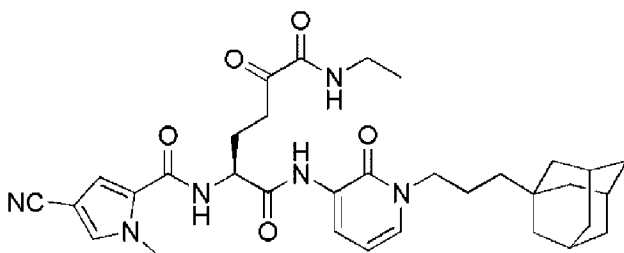
Молекулярная масса: 605,77

Синтез соединения I-85 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения I-81, используя 1-(2-бромэтил)адамантан вместо 1-(бромметил)адамантана (в соответствии с синтезом ZED4893) и 5-третбутил-1H-пиррол-3-карбоновую кислоту вместо 1-метил-1H-пиррол-5-карбоновой кислоты.

Выход: 32 мг, 58% (последняя стадия)

ESI-MS: 606,5 $[M+H]^+$

Получение соединения I-86



(S)-2-(4-циано-1-метил-1H-пиррол-2-карбоксамидо)-N1-(1-(1-адамантиламино)пропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-N6-этил-5-оксогександиамид

Химическая формула: $C_{33}H_{42}N_6O_5$

Среднечисленная молекулярная масса: 602,32

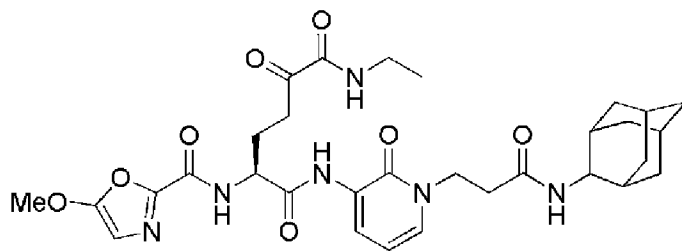
Молекулярная масса: 602,72

Синтез соединения I-86 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения I-81, используя 1-(3-бромпропил)адамантан вместо 1-(бромметил)адамантана (в соответствии с синтезом ZED4893) и 4-циано-1-метил-1H-пиррол-2-карбоновую кислоту вместо 1-метил-1H-пиррол-5-карбоновой кислоты.

Выход: 28 мг, 51% (последняя стадия)

ESI-MS: 603,5 $[M+H]^+$

Получение соединения I-87



(S)-N1-(1-(3-(2-адамантиламино)-3-оксопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-N6-этил-2-(5-метоксиоксазол-2-карбоксамидо)-5-оксогександиамид

Химическая формула: $C_{31}H_{40}N_6O_8$

Среднечисленная молекулярная масса: 624,29

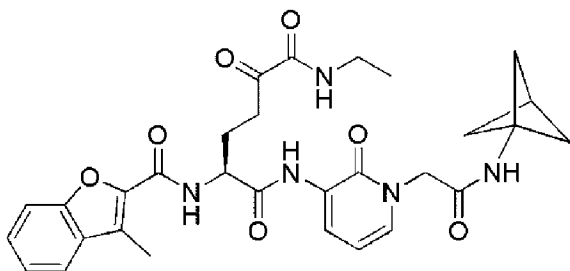
Молекулярная масса: 624,68

Синтез соединения I-87 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения I-1, используя 3-хлорпропионовую кислоту вместо хлоруксусной кислоты (в соответствии с синтезом ZED1657) и 5-метоксиоксазол-2-карбоновую кислоту вместо 1-метил-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты на стадии 6 (в соответствии с синтезом соединения I-1b).

Выход: 39 мг, 64% (последняя стадия)

ESI-MS: 625,5 $[M+H]^+$

Получение соединения I-88



(S)-N1-(1-(2-(бицикло[1,1,1]пентан-1-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-N6-этил-2-(3-метилбензофуран-2-карбоксамидо)-5-оксогександиамид

Химическая формула: $C_{30}H_{33}N_5O_7$

Среднечисленная молекулярная масса: 575,24

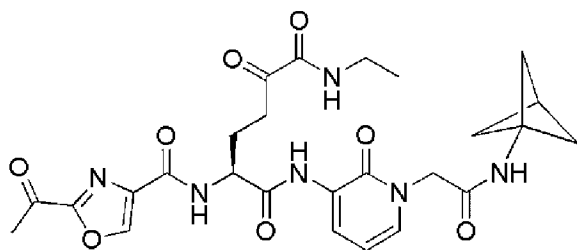
Молекулярная масса: 575,61

Синтез соединения I-88 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения I-1, используя 1-бицикло[1,1,1]пентиламин вместо 1-адамантиламина на стадии 2 (в соответствии с синтезом ZED3912) и 3-метилбензо[b]фуран-2-карбоновую кислоту вместо 1-метил-1H-имидазол-5-карбоновой кислоты на стадии 6 (в соответствии с синтезом соединения I-1b).

Выход: 107 мг, 81% (последняя стадия)

ESI-MS: 576,4 $[M+H]^+$

Получение соединения I-89



(S)-2-(2-ацетилоксазол-4-карбоксамидо)-N1-(1-(2-(бицикло[1,1,1]пентан-1-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-N6-этил-5-оксогександиамид

Химическая формула: $C_{26}H_{30}N_6O_8$

Среднечисленная молекулярная масса: 554,21

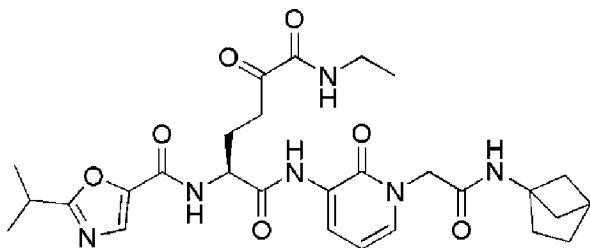
Молекулярная масса: 554,55

Синтез соединения I-89 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения I-1, используя 1-бицикло[1,1,1]пентиламин вместо 1-адамантанамина на стадии 2 (в соответствии с синтезом ZED3912) и 2-ацетилоксазол-4-карбоновую кислоту вместо 1-метил-1H-имидазол-5-карбоновой кислоты на стадии 6 (в соответствии с синтезом соединения I-1b).

Выход: 68 мг, 75% (последняя стадия)

ESI-MS: 555,4 $[M+H]^+$

Получение соединения I-90



(S)-N1-(1-(2-(бицикло[2.1.1]гексан-1-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-N6-этил-2-(2-изопропилоксазол-5-карбоксамидо)-5-оксогександиамид

Химическая формула: $C_{28}H_{36}N_6O_7$

Среднечисленная молекулярная масса: 568,26

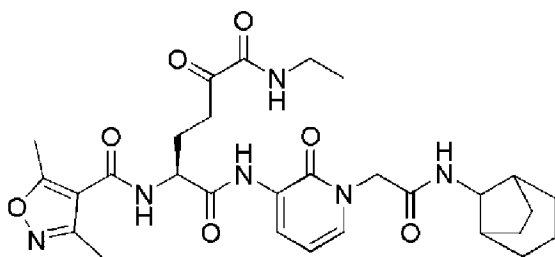
Молекулярная масса: 568,62

Синтез соединения I-90 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения I-1, используя 1-бицикло[2,1,1]гексан-1-амин вместо 1-адамантанамина на стадии 2 (в соответствии с синтезом ZED3912) и 2-изопропилоксазол-5-карбоновую кислоту вместо 1-метил-1H-имидазол-5-карбоновой кислоты на стадии 6 (в соответствии с синтезом соединения I-1b).

Выход: 46 мг, 60% (последняя стадия)

ESI-MS: 569,4 $[M+H]^+$

Получение соединения I-91



(2S)-N1-(1-(2-(бицикло[3.2.1]октан-8-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(3,5-диметилизоксазол-4-карбоксамидо)-N6-этил-5-оксогександиамида

Химическая формула: $C_{29}H_{38}N_6O_7$

Среднечисленная молекулярная масса: 582,28

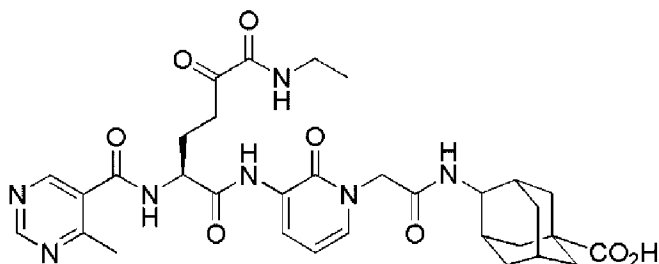
Молекулярная масса: 582,65

Синтез соединения I-91 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения I-1, используя 1-бицикло[3,2,1]октан-8-амин вместо 1-адамантанамина на стадии 2 (в соответствии с синтезом ZED3912) и 3,5-диметилизоксазол-4-карбоновую кислоту вместо 1-метил-1H-имидазол-5-карбоновой кислоты на стадии 6 (в соответствии с синтезом соединения I-1b).

Выход: 32 мг, 54% (последняя стадия)

ESI-MS: 583,4 $[M+H]^+$

Получение соединения I-92



(S)-N1-этил-N6-(1-(2-(5-карбокси-2-аминоадамантан)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-(4-метилпиримидин-5-карбоксамидо)-2-оксогександиамида

Химическая формула: $C_{32}H_{39}N_7O_8$

Среднечисленная молекулярная масса: 649,29

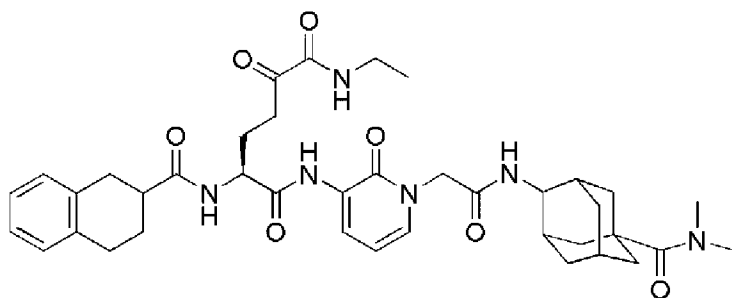
Молекулярная масса: 649,69

Синтез соединения I-92 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения I-1, используя 4-аминоадамантан-1-карбоновую кислоту вместо 1-адамантанамина на стадии 2 (в соответствии с синтезом ZED3912) и 4-метилпиримидин-5-карбоновую кислоту вместо 1-метил-1H-имидазол-5-карбоновой кислоты на стадии 6 (в соответствии с синтезом соединения I-1b).

Выход: 35 мг, 46% (последняя стадия)

ESI-MS: 650,5 $[M+H]^+$

Получение соединения I-93



(55)-N1-этил-N6-(1-(2-(4-аминоадамантан-N,N-диметил-1-карбоксамид)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-оксо-5-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-карбоксамидо)гександиамид

Химическая формула: $C_{37}H_{45}N_5O_7$

Среднечисленная молекулярная масса: 671,33

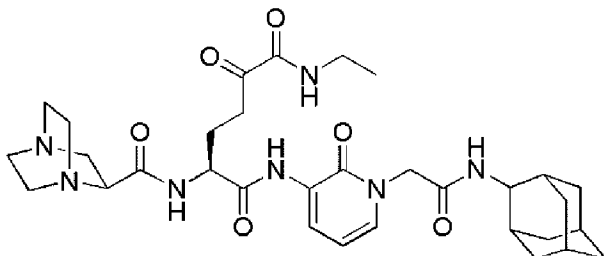
Молекулярная масса: 671,78

Синтез соединения I-93 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения I-1, используя 4-аминоадамантан-N,N-диметил-1-карбоксамид вместо 1-адамантанамина на стадии 2 (в соответствии с синтезом ZED3912) и 1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-карбоновую кислоту вместо 1-метил-1H-имидазол-5-карбоновой кислоты на стадии 6 (в соответствии с синтезом соединения I-1b).

Выход: 31 мг, 55% (последняя стадия)

ESI-MS: 672,5 $[M+H]^+$

Получение соединения I-94



(S)-2-((S)-1,4-диазабикло[2.2.2]октан-2-карбоксамидо)-N6-этил-N1-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-оксогександиамид

Химическая формула: $C_{32}H_{45}N_7O_5$

Среднечисленная молекулярная масса: 623,34

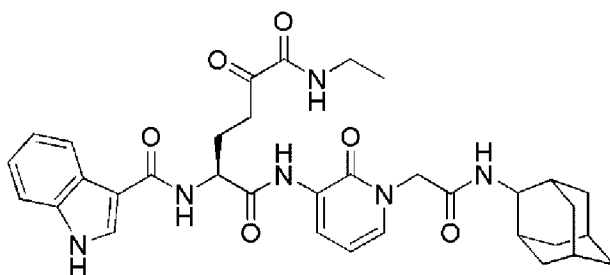
Молекулярная масса: 623,74

Синтез соединения I-94 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения I-30, используя 1,4-диазабикло[2,2,2]октан-2-карбоновую кислоту вместо бензофуран-2-карбоновой кислоты на стадии 6 (в соответствии с синтезом соединения I-1b).

Выход: 39 мг, 58% (последняя стадия)

ESI-MS: 624,5 $[M+H]^+$

Получение соединения I-95



(S)-N1-этил-5-(1H-индол-3-карбоксамидо)-N6-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-оксогександиамид

Химическая формула: $C_{34}H_{40}N_6O_6$

Среднечисленная молекулярная масса: 628,30

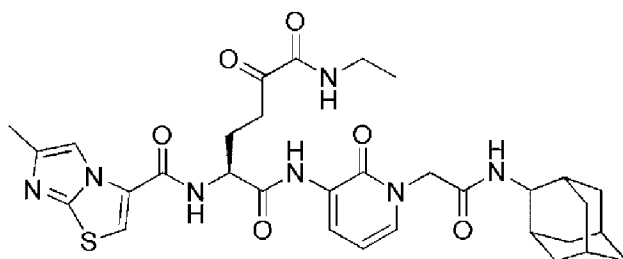
Молекулярная масса: 628,72

Синтез соединения I-95 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения I-30, используя 1H-индол-3-карбоновую кислоту вместо бензофуран-2-карбоновой кислоты на стадии 6 (в соответствии с синтезом соединения I-1b).

Выход: 56 мг, 74% (последняя стадия)

ESI-MS: 629,5 $[M+H]^+$

Получение соединения I-96



(S)-N1-этил-N6-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-(6-метилимидазо[2,1-b]тиазол-3-карбоксамидо)-2-оксогександиамид

Химическая формула: $C_{32}H_{39}N_7O_6S$

Среднечисленная молекулярная масса: 649,27

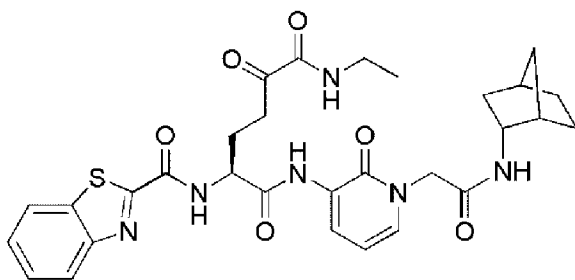
Молекулярная масса: 649,76

Синтез соединения I-96 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения I-30, используя 6-метилимидазо[2,1-b][1,3]-тиазол-3-карбоновую кислоту вместо бензофуран-2-карбоновой кислоты на стадии 6 (в соответствии с синтезом соединения I-1b).

Выход: 33 мг, 56% (последняя стадия)

ESI-MS: 650,5 $[M+H]^+$

Получение соединения I-97



(S)-2-(бензо[d]тиазол-2-карбоксамидо)-N1-(1-(2-((1S,2R,4R)-бицикло[2.2.1]гептан-2-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-N6-этил-5-оксогександиамид

Химическая формула: $C_{30}H_{34}N_6O_6S$

Среднечисленная молекулярная масса: 606,23

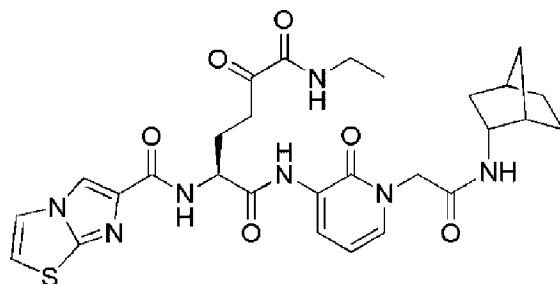
Молекулярная масса: 606,69

Синтез соединения I-97 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения I-1, используя (±)-эндо-2-норборниламин вместо 1-адамантанамина на стадии 2 (в соответствии с синтезом ZED3912) и 1,3-бензотиазол-2-карбоновую кислоту вместо бензофуран-2-карбоновой кислоты на стадии 6 (в соответствии с синтезом соединения I-1b).

Выход: 45 мг, 73% (последняя стадия)

ESI-MS: 607,4 $[M+H]^+$

Получение соединения I-98



(S)-N1-(1-(2-((1S,2R,4R)-бицикло[2.2.1]гептан-2-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-N6-этил-2-(имидазо[2,1-b]тиазол-6-карбоксамидо)-5-оксогександиамид

Химическая формула: $C_{28}H_{33}N_7O_6S$

Среднечисленная молекулярная масса: 595,22

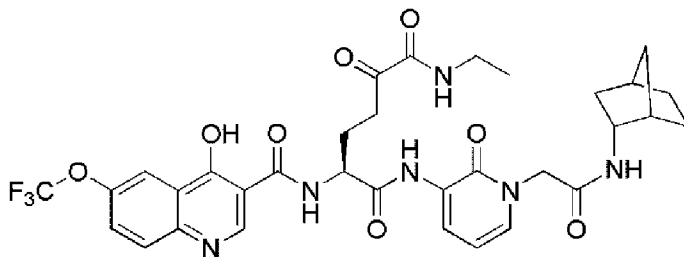
Молекулярная масса: 595,67

Синтез соединения I-98 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения I-1, используя (±)-эндо-2-норборниламин вместо 1-адамантанамина на стадии 2 (в соответствии с синтезом ZED3912) и имидазо[2,1-b][1,3]тиазол-6-карбоновую кислоту вместо бензофуран-2-карбоновой кислоты на стадии 6 (в соответствии с синтезом соединения I-1b).

Выход: 26 мг, 50% (последняя стадия)

ESI-MS: 596,4 $[M+H]^+$

Получение соединения I-99



(S)-N1-(1-(2-(((1S,2R,4R)-бицикло[2.2.1]гептан-2-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-N6-этил-2-(4-гидрокси-6-(трифторметокси)хинолин-3-карбоксамидо)-5-оксогександиамид

Химическая формула: $C_{33}H_{35}F_3N_6O_8$

Среднечисленная молекулярная масса: 700,25

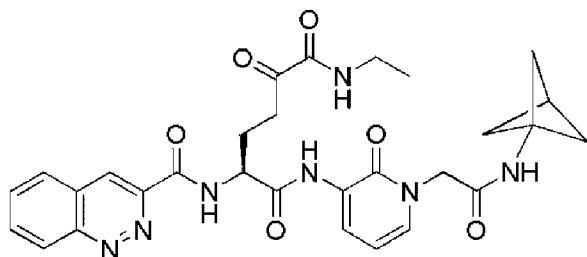
Молекулярная масса: 700,66

Синтез соединения I-99 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения I-1, используя (±)-эндо-2-норборниламин вместо 1-адамантанамина на стадии 2 (в соответствии с синтезом ZED3912) и 4-гидрокси-6-(трифторметокси)хинолин-3-карбоновую кислоту вместо бензофуран-2-карбоновой кислоты на стадии 6 (в соответствии с синтезом соединения I-1b).

Выход: 15 мг, 42% (последняя стадия)

ESI-MS: 701,4 $[M+H]^+$

Получение соединения I-100



(S)-N1-(1-(2-(бицикло[1,1,1]пентан-1-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(циннолин-3-карбоксамидо)-N6-этил-5-оксогександиамид

Химическая формула: $C_{29}H_{31}N_7O_6$

Среднечисленная молекулярная масса: 573,23

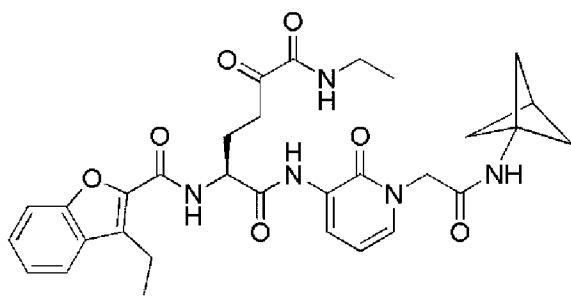
Молекулярная масса: 573,60

Синтез соединения I-100 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения I-1, используя 1-бицикло[1,1,1]пентиламин вместо 1-адамантанамина на стадии 2 (в соответствии с синтезом ZED3912) и 3-циннолинкарбоновую кислоту вместо бензофуран-2-карбоновой кислоты на стадии 6 (в соответствии с синтезом соединения I-1b).

Выход: 37 мг, 65% (последняя стадия)

ESI-MS: 574,4 $[M+H]^+$

Получение соединения I-101



(S)-N1-(1-(2-(бицикло[1.1.1]пентан-1-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-N6-этил-2-(3-этилбензофуран-2-карбоксамидо)-5-оксогександиамид

Химическая формула: $C_{31}H_{35}N_5O_7$

Среднечисленная молекулярная масса: 589,25

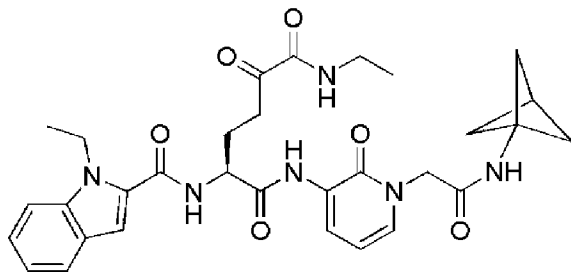
Молекулярная масса: 589,64

Синтез соединения I-101 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения I-1, используя 1-бицикло[1,1,1]пентиламин вместо 1-адамантанамина на стадии 2 (в соответствии с синтезом ZED3912) и 3-этилбензофуран-2-карбоновую кислоту вместо бензофуран-2-карбоновой кислоты на стадии 6 (в соответствии с синтезом соединения I-1b).

Выход: 55 мг, 73% (последняя стадия)

ESI-MS: 590,4 $[M+H]^+$

Получение соединения I-102



(S)-N1-(1-(2-(бицикло[1.1.1]пентан-1-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-N6-этил-2-(1-этил-1H-индол-2-карбоксамидо)-5-оксогександиамид

Химическая формула: $C_{31}H_{36}N_6O_5$

Среднечисленная молекулярная масса: 588,27

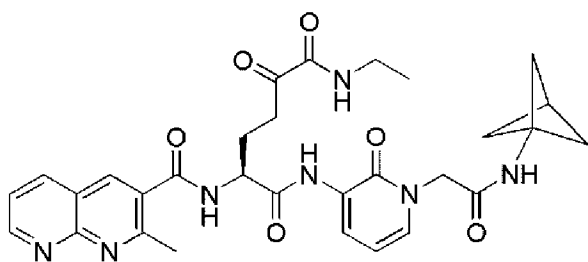
Молекулярная масса: 588,65

Синтез соединения I-102 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения I-1, используя 1-бицикло[1,1,1]пентиламин вместо 1-адамантанамина на стадии 2 (в соответствии с синтезом ZED3912) и 1-этил-1H-индол-2-карбоновую кислоту вместо бензофуран-2-карбоновой кислоты на стадии 6 (в соответствии с синтезом соединения I-1b).

Выход: 43 мг, 68% (последняя стадия)

ESI-MS: 589,4 $[M+H]^+$

Получение соединения I-103



(S)-N1-(1-(2-(бицикло[1.1.1]пентан-1-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-N6-этил-2-(2-метил-1,8-нафтиридин-3-карбоксамидо)-5-оксогександиамид

Химическая формула: $C_{30}H_{33}N_7O_6$

Среднечисленная молекулярная масса: 587,25

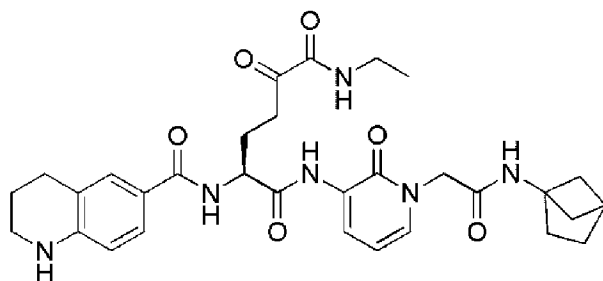
Молекулярная масса: 587,63

Синтез соединения I-103 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения I-1, используя 1-бицикло[1,1,1]пентиламин вместо 1-адамантанамина на стадии 2 (в соответствии с синтезом ZED3912) и 2-метил-1,8-нафтиридин-3-карбоновую кислоту вместо бензофуран-2-карбоновой кислоты на стадии 6 (в соответствии с синтезом соединения I-1b).

Выход: 40 мг, 64% (последняя стадия)

ESI-MS: 588,4 $[M+H]^+$

Получение соединения I-104



(S)-N1-(1-(2-(бицикло[2,1,1]гексан-1-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-N6-этил-5-оксо-2-(1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-карбоксамидо)гександиамид

Химическая формула: $C_{31}H_{38}N_6O_6$

Среднечисленная молекулярная масса: 590,29

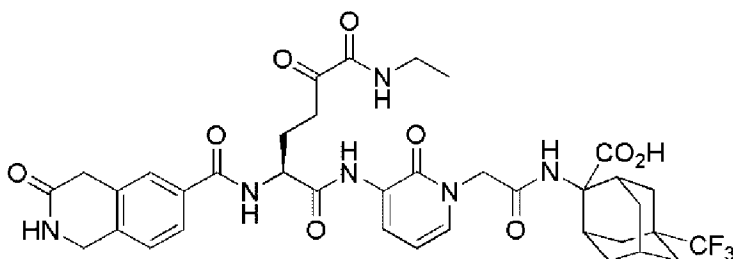
Молекулярная масса: 590,67

Синтез соединения I-104 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения I-1, используя бицикло[2,1,1]гексан-1-амин вместо 1-адамантанамина на стадии 2 (в соответствии с синтезом ZED3912) и N-Вос-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-карбоновую кислоту вместо бензофуран-2-карбоновой кислоты на стадии 6 (в соответствии с синтезом соединения I-1b). Конечный продукт получали путем удаления защитной группы (DCM/TFA), как это описано выше, и очищали методом HPLC.

Выход: 27 мг, 73% (последняя стадия)

ESI-MS: 591,4 [M+H]⁺

Получение соединения I-105



(S)-N1-этил-N6-(1-(2-(2-карбокси-2-амино-5-(трифторметил)адамантан)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-оксо-5-(3-оксо-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-карбоксамида)гександиамид

Химическая формула: C₃₇H₄₁F₃N₆O₉

Среднечисленная молекулярная масса: 770,29

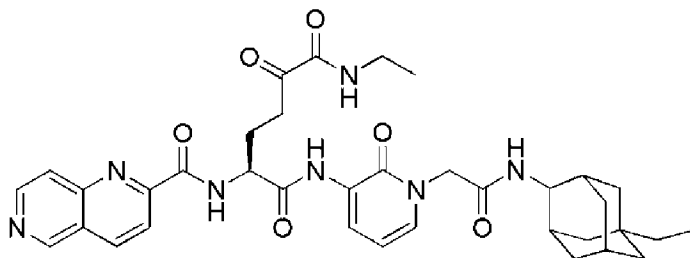
Молекулярная масса: 770,75

Синтез соединения I-105 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения I-1, используя 2-амино-5-(трифторметил)-адамантан-2-карбоновую кислоту вместо 1-адамантанамина на стадии 2 (в соответствии с синтезом ZED3912) и 3-оксо-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-карбоновую кислоту вместо бензофуран-2-карбоновой кислоты на стадии 6 (в соответствии с синтезом соединения I-1b).

Выход: 19 мг, 44% (последняя стадия)

ESI-MS: 771,5 [M+H]⁺

Получение соединения I-106



(S)-N1-этил-N6-(1-(2-(5-этиладамантан-2-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-(1,6-нафтиридин-2-карбоксамида)-2-оксогександиамид

Химическая формула: C₃₅H₄₃N₇O₆

Среднечисленная молекулярная масса: 669,33

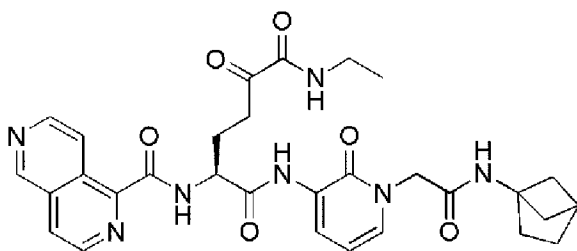
Молекулярная масса: 669,77

Синтез соединения I-106 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения I-1, используя 5-этиладамантан-2-амин вместо 1-адамантанамина на стадии 2 (в соответствии с синтезом ZED3912) и 1,6-нафтиридин-2-карбоновую кислоту вместо бензофуран-2-карбоновой кислоты на стадии 6 (в соответствии с синтезом соединения I-1b).

Выход: 25 мг, 54% (последняя стадия)

ESI-MS: 670,5 [M+H]⁺

Получение соединения I-107



(S)-N1-(1-(2-(бицикло[2.1.1]гексан-1-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-N6-этил-2-(2,6-нафтиридин-1-карбоксамидо)-5-оксогександиамида

Химическая формула: $C_{30}H_{33}N_7O_6$

Среднечисленная молекулярная масса: 587,25

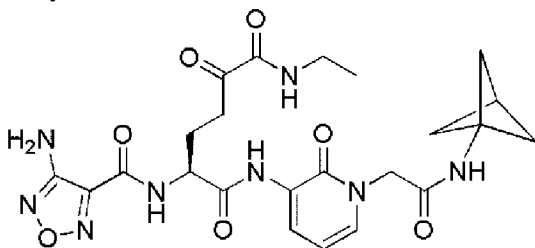
Молекулярная масса: 587,63

Синтез соединения I-107 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения I-1, используя бицикло[2,1,1]гексан-1-амин вместо 1-адамантанамина на стадии 2 (в соответствии с синтезом ZED3912) и 2,6-нафтиридин-1-карбоновую кислоту вместо бензофуран-2-карбоновой кислоты на стадии 6 (в соответствии с синтезом соединения I-1b).

Выход: 58 мг, 74% (последняя стадия)

ESI-MS: 588,4 $[M+H]^+$

Получение соединения I-108



(S)-2-(4-амино-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамидо)-N1-(1-(2-(бицикло[1.1.1]пентан-1-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-N6-этил-5-оксогександиамида

Химическая формула: $C_{23}H_{28}N_8O_7$

Среднечисленная молекулярная масса: 528,21

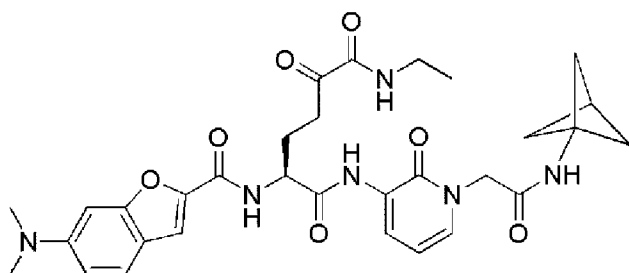
Молекулярная масса: 528,52

Синтез соединения I-108 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения I-1, используя 1-бицикло[1,1,1]пентиламин вместо 1-адамантанамина на стадии 2 (в соответствии с синтезом ZED3912) и 4-Вос-амино-1,2,5-оксадиазол-3-карбоновую кислоту вместо бензофуран-2-карбоновой кислоты на стадии 6 (в соответствии с синтезом соединения I-1b). Конечный продукт получали путем удаления защитной группы (DCM/TFA), как это описано выше, и очищали методом HPLC.

Выход: 27 мг, 77% (последняя стадия)

ESI-MS: 529,4 $[M+H]^+$

Получение соединения I-109



(S)-N1-(1-(2-(бицикло[1.1.1]пентан-1-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(6-(диметиламино)бензофуран-2-карбоксамидо)-N6-этил-5-оксогександиамид

Химическая формула: $C_{31}H_{36}N_6O_7$

Среднечисленная молекулярная масса: 604,26

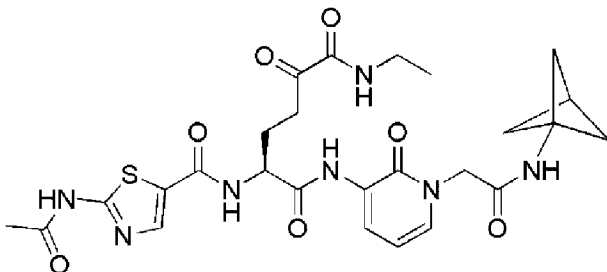
Молекулярная масса: 604,65

Синтез соединения I-109 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения I-1, используя 1-бицикло[1,1,1]пентиламин вместо 1-адамантанамина на стадии 2 (в соответствии с синтезом ZED3912) и 6-(диметиламино)бензофуран-2-карбоновую кислоту вместо бензофуран-2-карбоновой кислоты на стадии 6 (в соответствии с синтезом соединения I-1b).

Выход: 35 мг, 57% (последняя стадия)

ESI-MS: 605,4 $[M+H]^+$

Получение соединения I-110



(S)-2-(2-ацетамидотиазол-5-карбоксамидо)-N1-(1-(2-(бицикло[1.1.1]пентан-1-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-N6-этил-5-оксогександиамид

Химическая формула: $C_{25}H_{31}N_7O_7S$

Среднечисленная молекулярная масса: 585,20

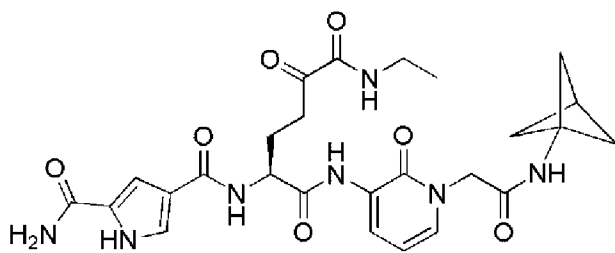
Молекулярная масса: 585,63

Синтез соединения I-110 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения I-1, используя 1-бицикло[1,1,1]пентиламин вместо 1-адамантанамина на стадии 2 (в соответствии с синтезом ZED3912) и 2-ацетиламино-5-тиазолкарбоновую кислоту вместо бензофуран-2-карбоновой кислоты на стадии 6 (в соответствии с синтезом соединения I-1b).

Выход: 25 мг, 49% (последняя стадия)

ESI-MS: 586,4 $[M+H]^+$

Получение соединения I-111



(S)-N4-(1-(1-(2-{бицикло[1.1.1]пентан-1-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(этиламино)-1,5,6-триоксогексан-2-ил)-1H-пиррол-2,4-дикарбоксамид

Химическая формула: $C_{26}H_{31}N_7O_7$

Среднечисленная молекулярная масса: 553,23

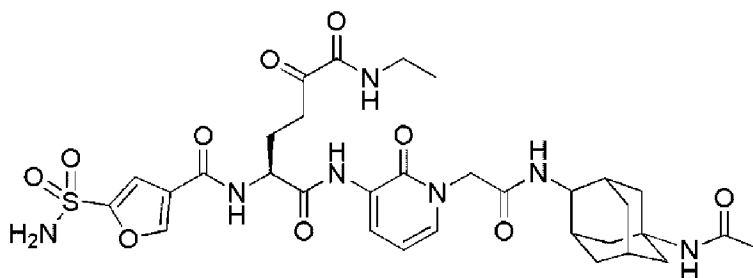
Молекулярная масса: 553,57

Синтез соединения I-111 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения I-1, используя 1-бицикло[1,1,1]пентиламин вместо 1-адамантанамина на стадии 2 (в соответствии с синтезом ZED3912) и 5-карбамоил-1H-пиррол-3-карбоновую кислоту вместо бензофуран-2-карбоновой кислоты на стадии 6 (в соответствии с синтезом соединения I-1b).

Выход: 19 мг, 42% (последняя стадия)

ESI-MS: 554,4 $[M+H]^+$

Получение соединения I-112



(S)-N1-этил-N6-(1-(2-(1-ацетиламино-4-аминоадамантан)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-оксо-5-(5-сульфамойлфуран-3-карбоксамидо)гександиамид

Химическая формула: $C_{32}H_{41}N_7O_{10}S$

Среднечисленная молекулярная масса: 715,26

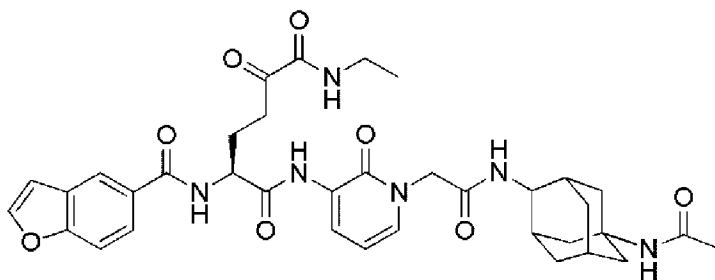
Молекулярная масса: 715,77

Синтез соединения I-112 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения I-1, используя 1-ацетиламино-4-аминоадамантан вместо 1-адамантанамина на стадии 2 (в соответствии с синтезом ZED3912) и 5-сульфамойлфуран-3-карбоновую кислоту вместо бензофуран-2-карбоновой кислоты на стадии 6 (в соответствии с синтезом соединения I-1b).

Выход: 24 мг, 53% (последняя стадия)

ESI-MS: 716,4 $[M+H]^+$

Получение соединения I-113



(S)-2-(бензофуран-5-карбоксамидо)-N6-этил-N1-(1-(2-(1-ацетиламино-4-аминоадамантан)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-оксогександиамид

Химическая формула: $C_{36}H_{42}N_6O_8$

Среднечисленная молекулярная масса: 686,31

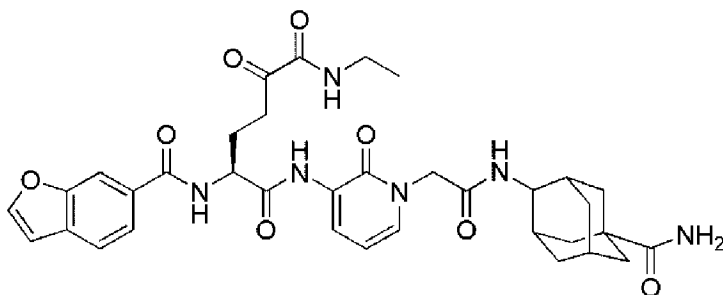
Молекулярная масса: 686,75

Синтез соединения I-113 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения I-1, используя 1-ацетиламино-4-аминоадамантан вместо 1-адамантанамина на стадии 2 (в соответствии с синтезом ZED3912) и бензофуран-5-карбоновую кислоту вместо бензофуран-2-карбоновой кислоты на стадии 6 (в соответствии с синтезом соединения I-1b).

Выход: 30 мг, 58% (последняя стадия)

ESI-MS: 687,5 $[M+H]^+$

Получение соединения I-114



(S)-2-(бензофуран-6-карбоксамидо)-N6-этил-N1-(1-(2-(4-аминоадамантан-1-карбоксамид)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-оксогександиамид

Химическая формула: $C_{35}H_{40}N_6O_8$

Среднечисленная молекулярная масса: 672,29

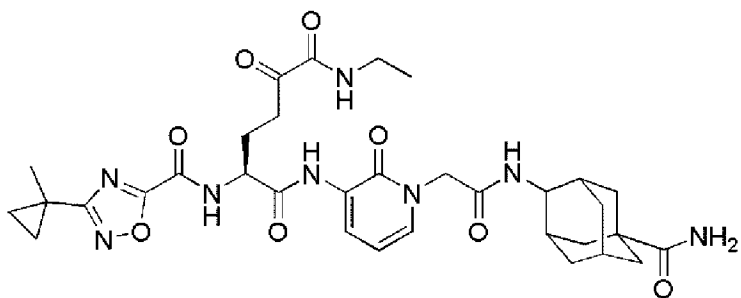
Молекулярная масса: 672,73

Синтез соединения I-114 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения I-1, используя 4-аминоадамантан-1-карбоксамид вместо 1-адамантанамина на стадии 2 (в соответствии с синтезом ZED3912) и бензофуран-6-карбоновую кислоту вместо бензофуран-2-карбоновой кислоты на стадии 6 (в соответствии с синтезом соединения I-1b).

Выход: 37 мг, 65% (последняя стадия)

ESI-MS: 673,5 $[M+H]^+$

Получение соединения I-115



(S)-N1-этил-N6-(1-(2-(4-аминоадамантан-1-карбоксамид)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-(3-(1-метилциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамидо)-2-оксогександиамид

Химическая формула: $C_{33}H_{42}N_8O_8$

Среднечисленная молекулярная масса: 678,31

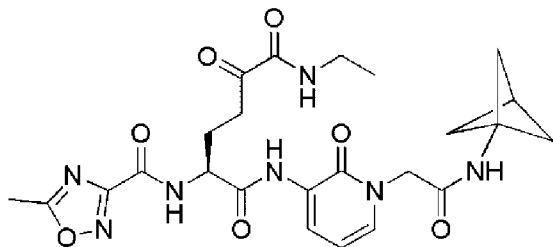
Молекулярная масса: 678,74

Синтез соединения I-115 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения I-1, используя 4-аминоадамантан-1-карбоксамид вместо 1-адамантанамина на стадии 2 (в соответствии с синтезом ZED3912) и 3-(1-метилциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоновую кислоту вместо бензофуран-2-карбоновой кислоты на стадии 6 (в соответствии с синтезом соединения I-1b).

Выход: 23 мг, 47% (последняя стадия)

ESI-MS: 679,5 $[M+H]^+$

Получение соединения I-116



(S)-N1-(1-(2-(бицикло[1,1,1]пентан-1-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-N6-этил-2-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамидо)-5-оксогександиамид

Химическая формула: $C_{24}H_{29}N_7O_7$

Среднечисленная молекулярная масса: 527,21

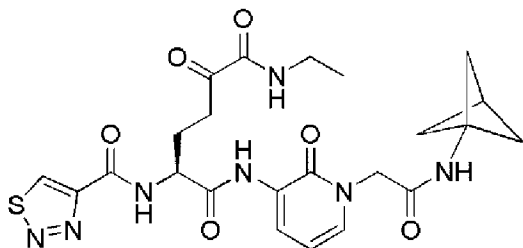
Молекулярная масса: 527,53

Синтез соединения I-116 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения I-1, используя 1-бицикло[1,1,1]пентиламин вместо 1-адамантанамина на стадии 2 (в соответствии с синтезом ZED3912) и 5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-карбоновую кислоту вместо бензофуран-2-карбоновой кислоты на стадии 6 (в соответствии с синтезом соединения I-1b).

Выход: 36 мг, 62% (последняя стадия)

ESI-MS: 528,4 $[M+H]^+$

Получение соединения I-117



(S)-N1-(1-(2-(бицикло[1,1,1]пентан-1-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-N6-этил-5-оксо-2-(1,2,3-тиадиазол-4-карбоксамидо)гександиамид

Химическая формула: $C_{23}H_{27}N_7O_6S$

Среднечисленная молекулярная масса: 529,17

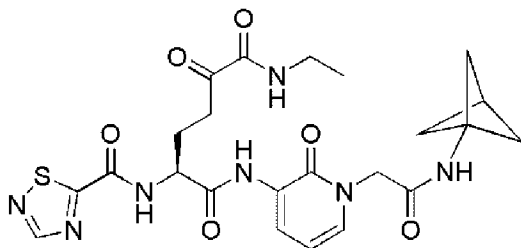
Молекулярная масса: 529,57

Синтез соединения I-117 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения I-1, используя 1-бицикло[1,1,1]пентиламин вместо 1-адамантанамина на стадии 2 (в соответствии с синтезом ZED3912) и 1,2,3-тиадиазол-4-карбоновую кислоту вместо бензофуран-2-карбоновой кислоты на стадии 6 (в соответствии с синтезом соединения I-1b).

Выход: 31 мг, 57% (последняя стадия)

ESI-MS: 530,3 $[M+H]^+$

Получение соединения I-118



(S)-N1-(1-(2-(бицикло[1.1.1]пентан-1-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-N6-этил-5-оксо-2-(1,2,4-тиадиазол-5-карбоксамидо)гександиамид

Химическая формула: $C_{23}H_{27}N_7O_6S$

Среднечисленная молекулярная масса: 529,17

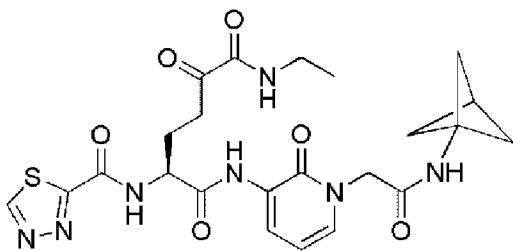
Молекулярная масса: 529,57

Синтез соединения I-118 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения I-1, используя 1-бицикло[1,1,1]пентиламин вместо 1-адамантанамина на стадии 2 (в соответствии с синтезом ZED3912) и 1,2,4-тиадиазол-5-карбоновую кислоту вместо бензофуран-2-карбоновой кислоты на стадии 6 (в соответствии с синтезом соединения I-1b).

Выход: 39 мг, 63% (последняя стадия)

ESI-MS: 530,3 $[M+H]^+$

Получение соединения I-119



(S)-N1-(1-(2-(бицикло[1.1.1]пентан-1-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-N6-этил-5-оксо-2-(1,3,4-тиадиазол-2-карбоксамидо)гександиамид

Химическая формула: $C_{23}H_{27}N_7O_6S$

Среднечисленная молекулярная масса: 529,17

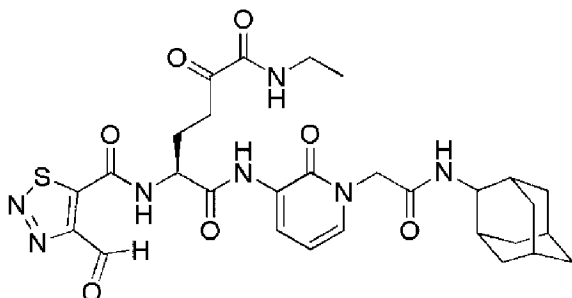
Молекулярная масса: 529,57

Синтез соединения I-119 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения I-1, используя 1-бицикло[1,1,1]пентиламин вместо 1-адамантанамина на стадии 2 (в соответствии с синтезом ZED3912) и 1,3,4-тиадиазол-5-карбоновую кислоту вместо бензофуран-2-карбоновой кислоты на стадии 6 (в соответствии с синтезом соединения I-1b).

Выход: 28 мг, 52% (последняя стадия)

ESI-MS: 530,3 $[M+H]^+$

Получение соединения I-120



(S)-N1-этил-5-(4-формил-1,2,3-тиадиазол-5-карбоксамидо)-N6-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-оксогександиамид

Химическая формула: $C_{29}H_{35}N_7O_7S$

Среднечисленная молекулярная масса: 625,23

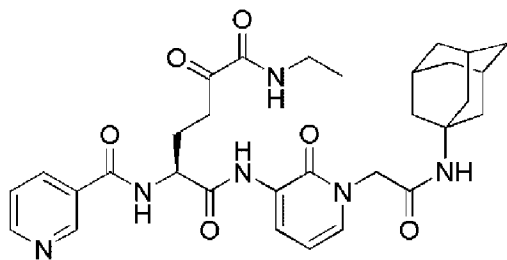
Молекулярная масса: 625,70

Синтез соединения I-120 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения I-30, используя 4-(гидроксиметил)-1,2,3-тиадиазол-5-карбоновую кислоту вместо бензофуран-2-карбоновой кислоты на стадии 6 (в соответствии с синтезом соединения I-1b).

Выход: 17 мг, 41% (последняя стадия)

ESI-MS: 626,4 $[M+H]^+$

Получение соединения I-121



(S)-N1-этил-N6-(1-(2-(3,5-диметиладамантан-1-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-(никотинамидо)-2-оксогександиамид

Химическая формула: $C_{31}H_{38}N_6O_6$

Среднечисленная молекулярная масса: 590,29

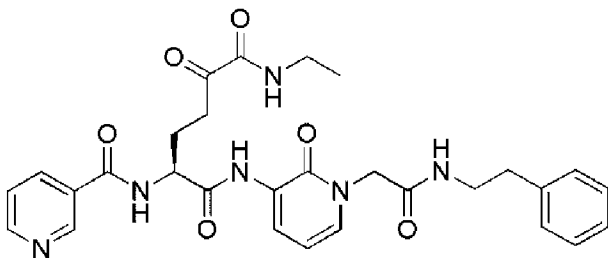
Молекулярная масса: 590,67

Синтез соединения I-120 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения I-1, используя никотиновую кислоту вместо бензофуран-2-карбоновой кислоты на стадии 6 (в соответствии с синтезом соединения I-1b).

Выход: 56 мг, 60% (последняя стадия)

ESI-MS: 591,5 $[M+H]^+$

Синтез референсного соединения Ref. 4



(S)-N1-этил-5-(никотинамидо)-2-оксо-N6-(2-оксо-1-(2-оксо-2-(фенетиламино)этил)-1,2-дигидропиридин-3-ил)гександиамид

Химическая формула: $C_{29}H_{32}N_6O_6$

Среднечисленная молекулярная масса: 560,24

Молекулярная масса: 560,60

Синтез референсного соединения Ref. 4 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения I-1, используя 2-фенилэтиламин вместо 1-адамантанамина на стадии 2 (в соответствии с синтезом ZED3912) и никотиновую кислоту вместо бензофуран-2-карбоновой кислоты на стадии 6 (в соответствии с синтезом соединения I-1b).

Выход: 68 мг, 77% (последняя стадия)

ESI-MS: 561,4 $[M+H]^+$

Примеры исследований биологической активности

Пример В-1. Ингибирующее действие соединений по изобретению

Анализ на активность трансклутаминазы

Для определения активности ингибиторов в отношении тканевой трансклутаминазы измеряли включение дансилкадаверина в диметилказеин (Zedira product T036, Lorand et al.,

Anal Biochem, 1971, 44:221-31), используя рекомбинантную человеческую трансклутаминазу 2 (Zedira Product T022).

Тканевую трансклутаминазу разбавляют в буфере (50 мМ Трис-НСl, 7,5 мМ СаСl₂, 150 мМ NaCl, рН=7,4). Конечная концентрация TG2 для проведения анализа составляет 10 нМ.

Приготавливают исходный раствор 10 мМ ингибитора в DMSO, из которого приготавливают серию последовательных разведений 1:2 также в DMSO. Затем каждое из исходных разведений разбавляют в 1:50 раз буфером (50 мМ Трис-НСl, 7,5 мМ СаСl₂, 150 мМ NaCl, рН=7,4) с получением конечных используемых при исследовании разведений, содержащих 2% (по объему) DMSO.

В лунки 96-луночного планшета добавляют по 15 мкл используемого в исследовании разведения ингибитора. В качестве контроля, в каждую лунку добавляют 15 мкл 2% (по объему) раствора DMSO, приготовленного с использованием упомянутого выше буфера.

Непосредственно перед началом проведения анализа, к 11,4 мл буфера для анализа добавляют 600 мкл используемого в исследовании раствора трансклутаминазы (50 мМ Трис-НСl, 10 мМ СаСl₂, 10 мМ глутатион, 2,5% глицерин, 16,7 мкМ дансилкадаверин, 4 мкМ N, N-диметилказеин, 200 мМ NaCl, рН=8,0). 285 мкл этой реакционной смеси добавляют в лунку, содержащую ингибитор.

Измеряют увеличение флуоресценции, используя $\lambda_{ex}=330$ нм and $\lambda_{em}=500$ нм, при 37°C в течение 30 минут. Для определения величины IC₅₀ рассчитывают угол наклона на кривой увеличения флуоресценции в диапазоне между 20 и 30 минутами (концентрацию ингибитора, при которой блокируется 50% исходной активности).

Анализ ферментативной активности проводят путем расчета угла наклона кривой увеличения интенсивности флуоресценции. Величины IC₅₀ рассчитывают путем построения графика зависимости ферментативной активности (в процентах от контроля, содержащего 2% DMSO вместо ингибитора) от концентрации ингибитора. IC₅₀ определяют как концентрацию ингибитора, блокирующую 50% исходной активности фермента.

Ингибирующая активность соединений по изобретению в отношении тканевой трансклутаминазы (TG2) представлена в таблице 1 ниже, используя величины IC₅₀.

Таблица 1. Эффективность обратимых ингибиторов TG2

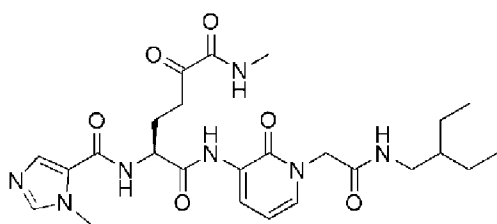
A: IC₅₀<150 нМ, B: 150 нМ ≤ IC₅₀<600 нМ, C: 600 нМ ≤ IC₅₀<3500 нМ,

D: 3500 нМ ≤ IC₅₀<10000 нМ

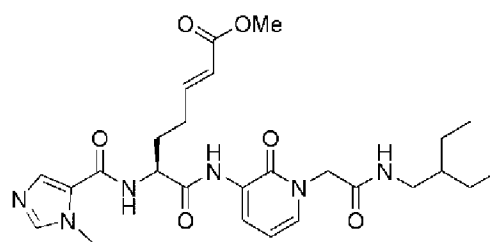
Соединение	IC ₅₀ TG2 [нМ]	Соединение	IC ₅₀ TG2 [нМ]
I-1	C	I-61	B
I-2	C	I-62	B
I-3	C	I-63	B
I-4	A	I-64	A
I-5	B	I-65	A

I-6	B	I-66	B
I-7	C	I-67	C
I-8	B	I-68	A
I-9	B	I-69	B
I-10	B	I-70	A
I-11	B	I-71	B
I-12	B	I-72	B
I-13	C	I-73	B
I-14	B	I-74	B
I-15	C	I-75	B
I-16	C	I-76	B
I-17	C	I-77	B
I-18	C	I-78	B
I-19	C	I-79	B
I-20	C	I-80	B
I-21	C	I-81	B
I-22	C	I-82	B
I-23	C	I-83	B
I-24	B	I-84	B
I-25	B	I-85	C
I-26	B	I-86	C
I-27	C	I-87	C
I-28	A	I-88	A
I-29	A	I-89	A
I-30	A	I-90	A
I-31	A	I-91	B
I-32	A	I-92	B
I-33	A	I-93	B
I-34	A	I-94	C
I-35	A	I-95	B
I-36	A	I-96	C
I-37	A	I-97	B
I-38	A	I-98	C
I-39	A	I-99	C

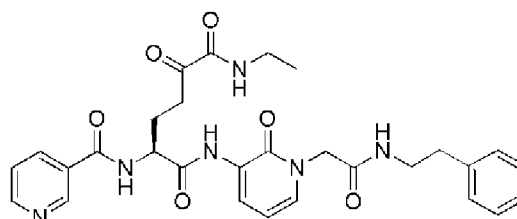
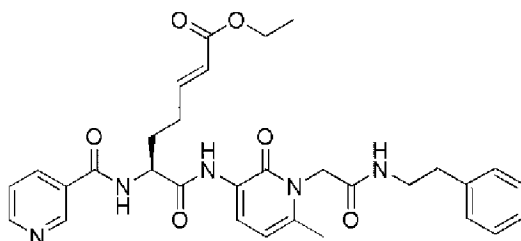
I-40	A	I-100	C
I-41	A	I-101	B
I-42	B	I-102	B
I-43	A	I-103	C
I-44	A	I-104	C
I-45	A	I-105	C
I-46	A	I-106	C
I-47	A	I-107	C
I-48	B	I-108	C
I-49	A	I-109	B
I-50	A	I-110	C
I-51	A	I-111	C
I-52	A	I-112	C
I-53	A	I-113	B
I-54	A	I-114	B
I-55	B	I-115	C
I-56	A	I-116	C
I-57	C	I-117	B
I-58	B	I-118	B
I-59	B	I-119	B
I-60	B	I-120	B
Ref. 1	C	I-121	A
Ref. 2	A		
Ref. 3	D	Ref. 4	D



Ref. 3 (A8, ZED1047)



Ref. 4



Пример В-2. Значения log D для соединений по изобретению

Для группирования соединений по изобретению по их липофильности, определяли значения Log D (коэффициента распределения) общепринятым методом встряхиваемой колбы, измеряя распределение соединения между октанолом и забуференным фосфатом физиологическим раствором (PBS, pH 7,4) методом HPLC.

Соединения с умеренной липофильностью (значения Log D от 0 до 3) обычно являются более предпочтительными для перорального всасывания, соблюдающими баланс между растворимостью и проницаемостью. Однако, в случае высоколипофильных соединений, улучшение их пероральной биодоступности может быть достигнуто за счет создания более сложных их лекарственных форм.

Таблица 2. Величины log D для обратимых ингибиторов TG2

A: $\log D < 1$, B: $1 \leq \log D < 3$, C: $3 \leq \log D < 5$

Соединение	logD	Соединение	logD
I-1	A	I-61	B
I-2	A	I-62	B
I-3	B	I-63	A
I-4	B	I-64	B
I-5	B	I-65	B
I-6	A	I-66	C
I-7	A	I-67	C
I-8	A	I-68	B
I-9	A	I-69	C
I-10	A	I-70	B
I-11	A	I-71	A

I-12	A	I-72	A
I-13	B	I-73	A
I-14	B	I-74	A
I-15	B	I-75	A
I-16	B	I-76	B
I-17	B	I-77	C
I-18	C	I-78	C
I-19	C	I-79	B
I-20	B	I-80	B
I-21	B	I-81	B
I-22	B	I-82	A
I-23	B	I-83	C
I-24	B	I-84	B
I-25	B	I-85	C
I-26	B	I-86	C
I-27	B	I-87	B
I-28	B	I-88	A
I-29	B	I-89	A
I-30	C	I-90	A
I-31	C	I-91	A
I-32	C	I-92	A
I-33	C	I-93	A
I-34	C	I-94	B
I-35	C	I-95	B
I-36	C	I-96	C
I-37	C	I-97	B
I-38	C	I-98	B
I-39	C	I-99	C
I-40	B	I-100	A
I-41	B	I-101	A
I-42	C	I-102	B
I-43	C	I-103	A
I-44	C	I-104	A
I-45	C	I-105	A

I-46	C	I-106	C
I-47	C	I-107	A
I-48	B	I-108	A
I-49	B	I-109	A
I-50	C	I-110	A
I-51	C	I-111	A
I-52	C	I-112	A
I-53	C	I-113	A
I-54	C	I-114	A
I-55	B	I-115	A
I-56	A	I-116	A
I-57	A	I-117	A
I-58	A	I-118	A
I-59	A	I-119	A
I-60	B	I-120	A
Ref. 1	A	I-121	A
Ref. 2	B		
Ref. 3	B	Ref. 4	A

Пример В-3. Анализ на проницаемость соединений по изобретению в клетках линии Caco-2

Коэффициенты проницаемости (значения P_{app}) получали в результате исследований преодоления барьера в клетках линии Caco-2, позволяющих предсказывать пероральную/кишечную биодоступность испытуемых соединений. Анализы проводили с использованием готовых к использованию наборов CacoReady™ фирмы ReadyCell в соответствии с протоколом фирм-производителей.

Считается, что соединения со значениями P_{app} выше 1×10^{-6} см/с следует классифицировать как способные проникать в клетки, тогда как соединения со значениями P_{app} ниже 1×10^{-6} см/с следует классифицировать как неспособные проникать в клетки.

Таблица 3. Анализ на проницаемость обратимых ингибиторов TG2 в клетки линии Caco2

A: $P_{app} < 1 \times 10^{-6}$ см/с, B: $P_{app} \geq 1 \times 10^{-6}$ см/с $\leq P_{app} < 10 \times 10^{-6}$ см/с

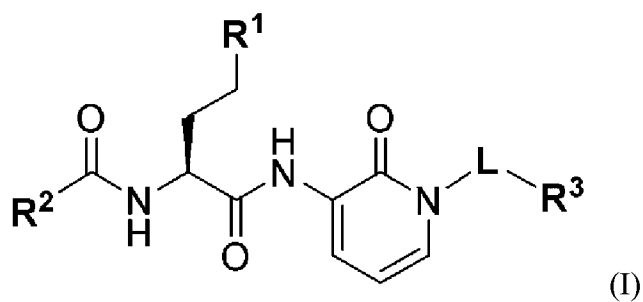
Соединение	P_{app} [см/с] $\times 10^{-6}$	Соединение	P_{app} [см/с] $\times 10^{-6}$
I-1	A	I-61	A
I-2	A	I-62	A
I-3	A	I-63	A

I-4	A	I-64	B
I-5	A	I-65	B
I-6	A	I-66	A
I-7	A	I-67	A
I-8	A	I-68	B
I-9	A	I-69	B
I-10	A	I-70	B
I-11	A	I-71	A
I-12	A	I-72	A
I-13	A	I-73	A
I-14	A	I-74	A
I-15	A	I-75	B
I-16	A	I-76	A
I-17	A	I-77	B
I-18	A	I-78	B
I-19	A	I-79	A
I-20	A	I-80	A
I-21	A	I-81	A
I-22	A	I-82	A
I-23	A	I-83	A
I-24	A	I-84	A
I-25	A	I-85	B
I-26	A	I-86	B
I-27	A	I-87	B
I-28	A	I-88	B
I-29	A	I-89	A
I-30	B	I-90	B
I-31	B	I-91	B
I-32	B	I-92	A
I-33	B	I-93	A
I-34	B	I-94	A
I-35	B	I-95	B
I-36	B	I-96	A
I-37	B	I-97	B

I-38	A	I-98	A
I-39	B	I-99	A
I-40	B	I-100	A
I-41	B	I-101	B
I-42	B	I-102	B
I-43	B	I-103	A
I-44	B	I-104	A
I-45	B	I-105	A
I-46	B	I-106	A
I-47	B	I-107	A
I-48	B	I-108	A
I-49	B	I-109	A
I-50	B	I-110	A
I-51	B	I-111	A
I-52	B	I-112	A
I-53	B	I-113	A
I-54	B	I-114	A
I-55	A	I-115	A
I-56	B	I-116	A
I-57	A	I-117	A
I-58	A	I-118	A
I-59	A	I-119	A
I-60	A	I-120	A
Ref. 1	A	I-121	A
Ref. 2	A		
Ref. 3	A	Ref. 4	A

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение общей формулы (I):



где

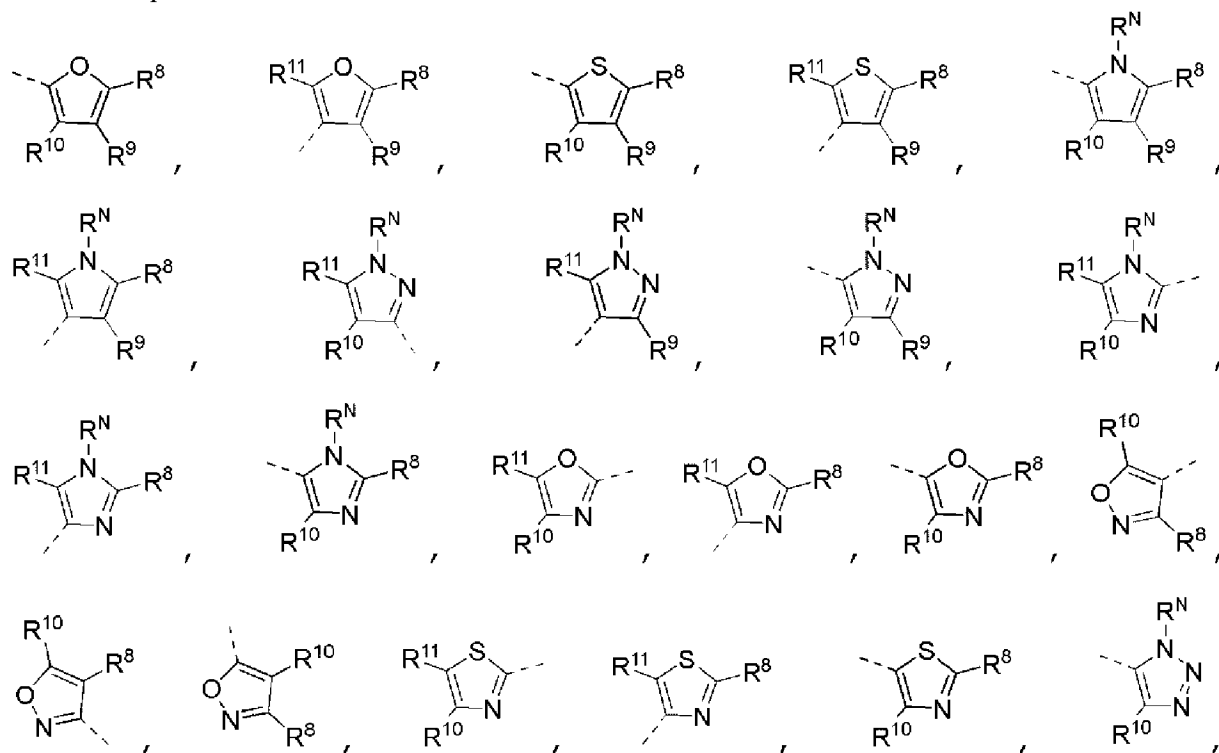
L представляет собой $-L^1-L^2-$;

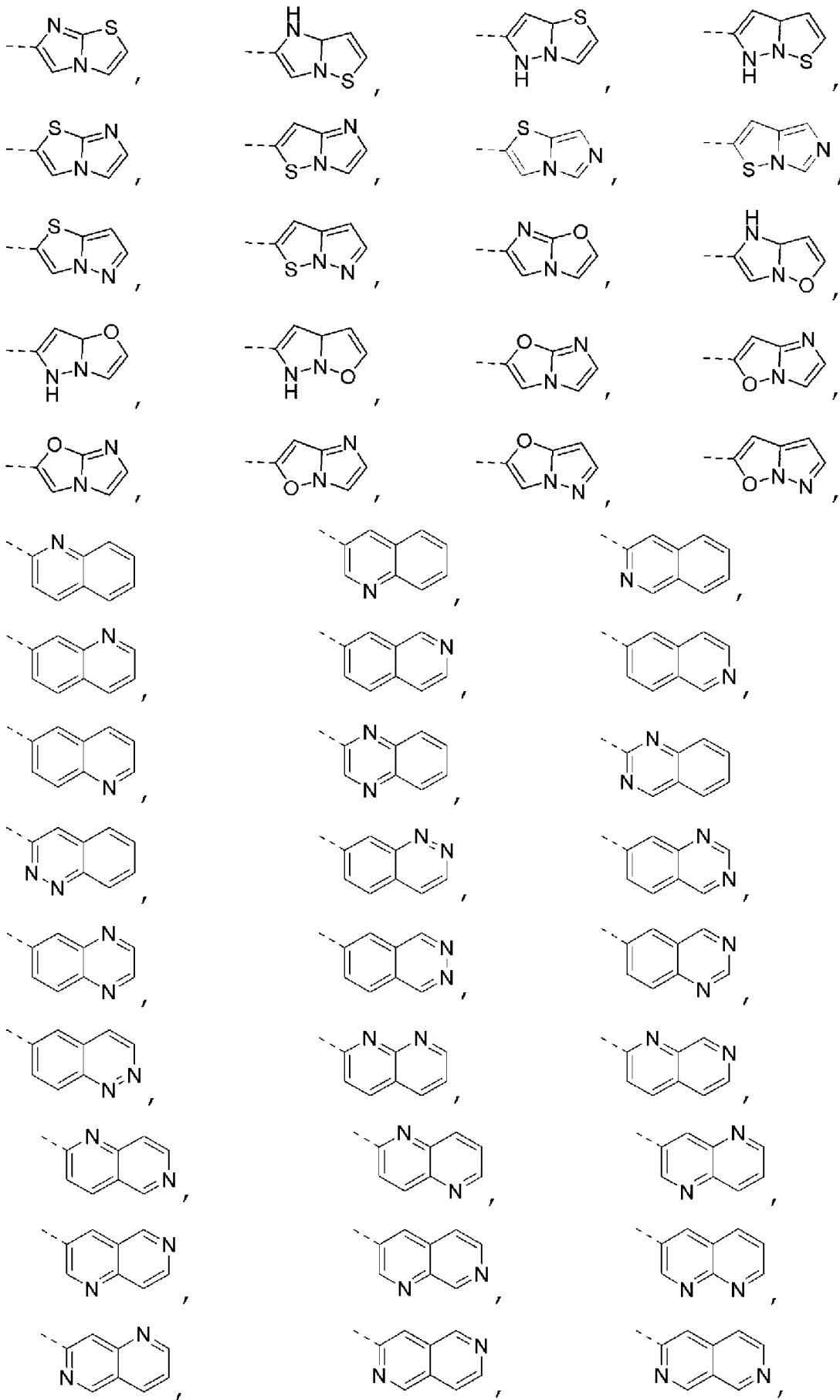
L^1 представляет собой $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CO}-$ или $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-$;

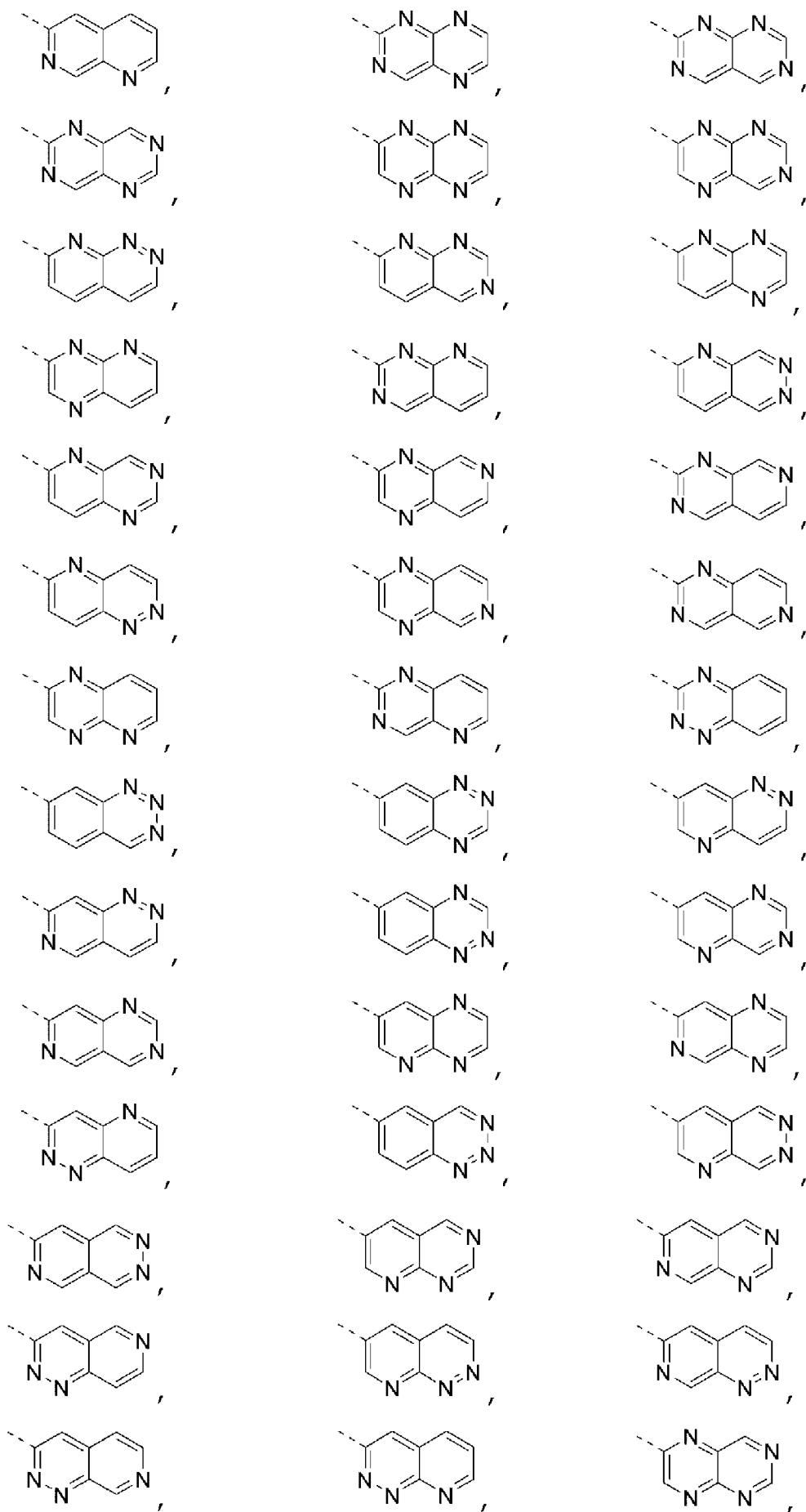
L^2 представляет собой химическую связь, $-\text{NR}^{\text{N}1}-$, $-\text{NR}^{\text{N}1}\text{CH}_2-$, $-\text{NR}^{\text{N}1}\text{CH}_2\text{CH}_2-$ или $-\text{NR}^{\text{N}1}\text{CH}(\text{CH}_3)-$;

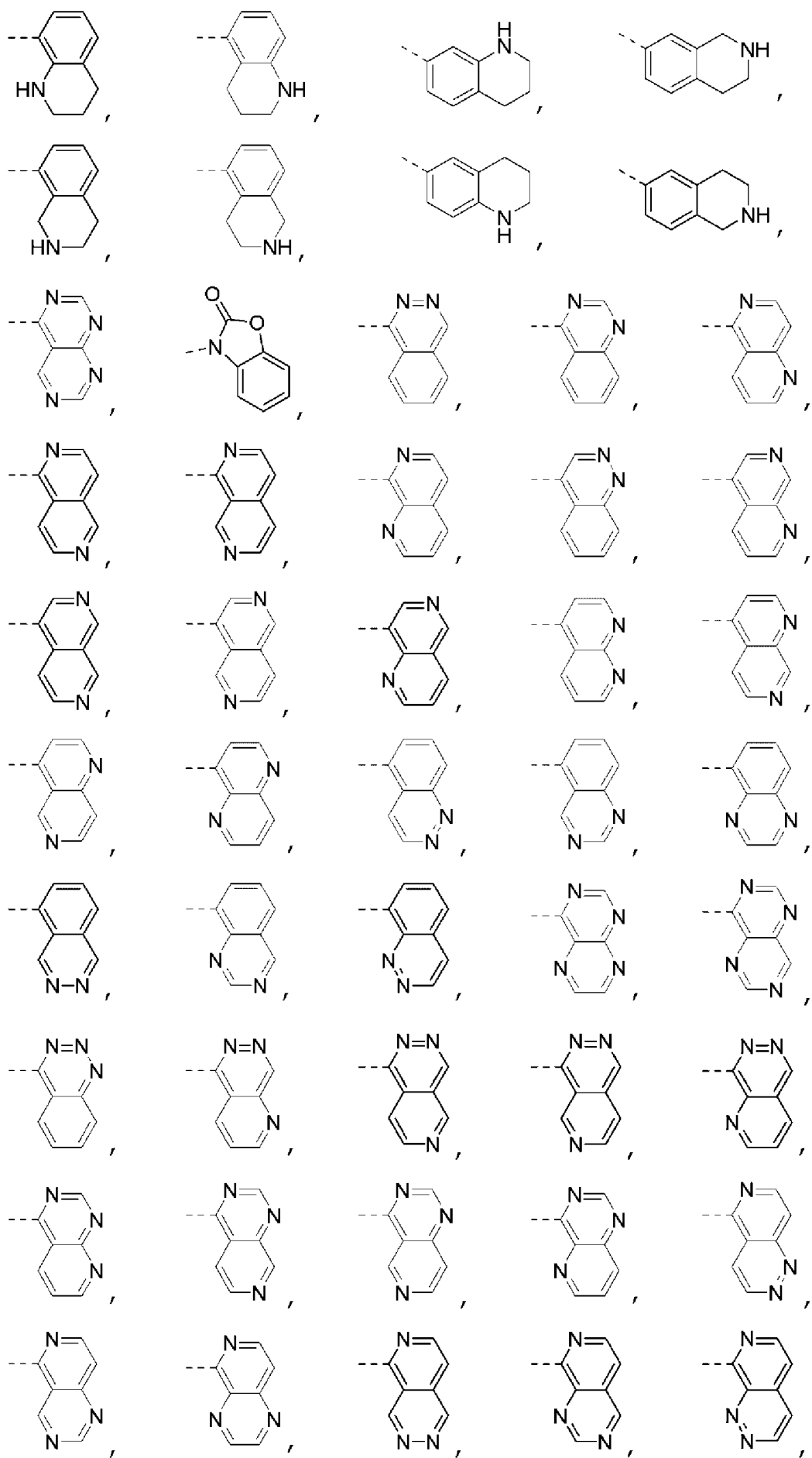


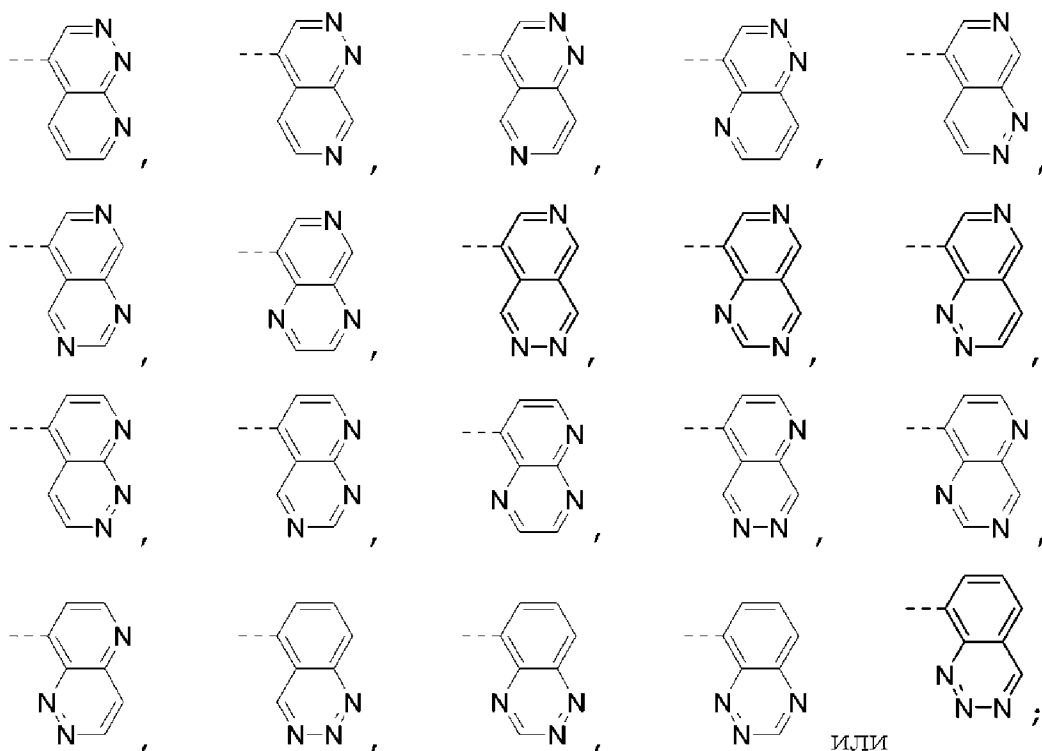
R^2 представляет собой











где незамещенные бициклические остатки могут быть замещены от 1 до 5 заместителей $R^9 - R^{14}$ и R^N , и, предпочтительно, от 1 до 3 заместителей $R^{11} - R^{13}$;

R^3 представляет бицикло[1.1.1]пентил, бицикло[2.1.1]гексил, бицикло[2.2.1]гептил, бицикло[3.1.1]гептил, бицикло[2.2.2]октил, бицикло[3.2.1]октил, бицикло[3.2.2]нонил, бицикло[3.3.2]децил, бицикло[3.3.3]ундецил, 4-гомоизотвистил, адамантил, диамантил или гексаметилентетраминил, и упомянутые выше остатки необязательно содержат одну или более $C=C$ двойную связь (связи) и/или необязательно замещены одним или более из R^a , R^b , R^c , R^d и R^e ;

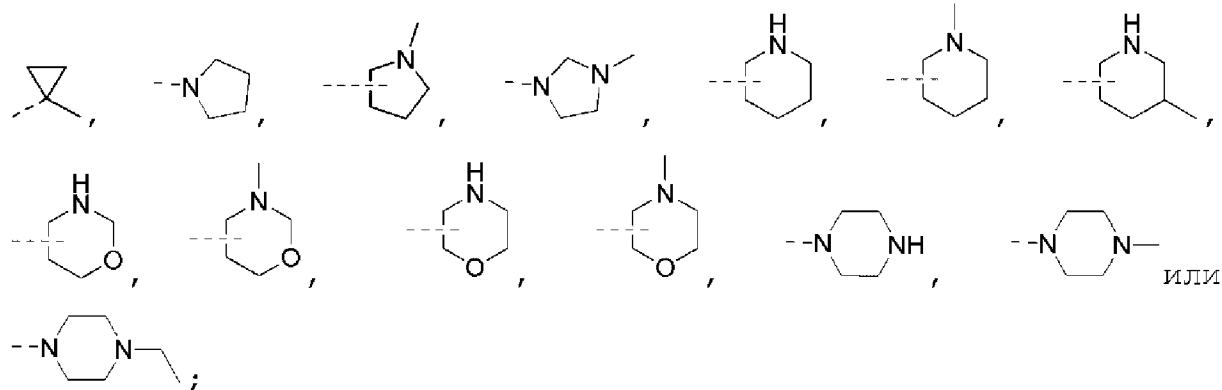
каждый из R^a , R^b , R^c , R^d и R^e независимо представляет собой -H, -F, -Cl, -Br, -CN, -OH, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CHF₂, -CF₃, -CH₂CF₃, -COCH₃, -COCH₂CH₃, -CO₂H, -CO₂CH₃, -CO₂C₂H₅, -CONH₂, -CONHCH₃, -CON(CH₃)₂, -CONHC₂H₅, -CH₂CO₂H, -CH₂CO₂CH₃, -CH₂CO₂C₂H₅, -CH₂CONH₂, -CH₂CONHCH₃, -CH₂CON(CH₃)₂, -CH₂CONHC₂H₅, -NHCOCH₃, -NHCOC₂H₅, -NHCOCF₃, -NHCOC₂H₅CF₃, -NHSO₂CH₃, -NHSO₂C₂H₅, -NHSO₂CHF₂, -NHSO₂CF₃ или -NHSO₂CH₂CF₃;

R^4 представляет собой -NR⁶R⁷;

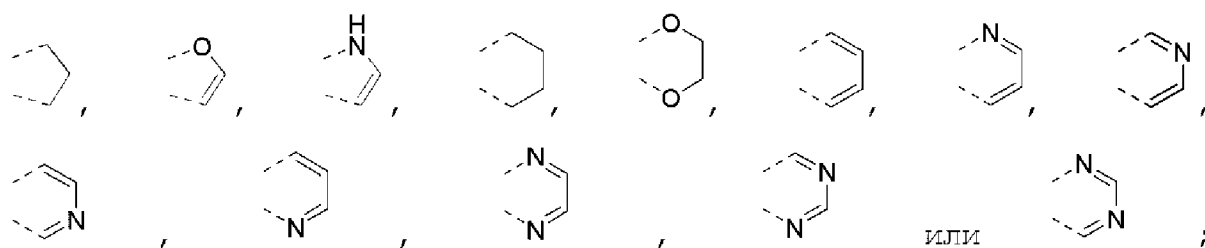
R^6 представляет собой -CH₂CH₃; и R^7 представляет собой -H;

каждый из R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} и R^{14} независимо представляет собой -H, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -CN, -NO₂, -CH₃, -C₂H₅, -C₃H₇, -CH(CH₃)₂, -C₄H₉, -CH₂-CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)-C₂H₅, -C(CH₃)₃, -цикло-C₃H₅, -CH₂-цикло-C₃H₅, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂Cl, -CH₂Br, -CH₂I, -CH₂-CH₂F, -CH₂-CHF₂, -CH₂-CF₃, -CH₂-CH₂Cl, -CH₂-CH₂Br, -CH₂-CH₂I, -CH₂OH, -OCH₃, -OC₂H₅, -OC₃H₇, -OCH(CH₃)₂, -OC(CH₃)₃, -OC₄H₉, -OCHF₂, -OCF₃, -OCH₂CF₃, -OC₂F₅, -OCH₂OCH₃, -O-цикло-C₃H₅, -OCH₂-цикло-C₃H₅, -O-C₂H₄-цикло-C₃H₅, -CHO, -COCH₃, -COCF₃, -COC₂H₅, -COC₃H₇, -COCH(CH₃)₂, -

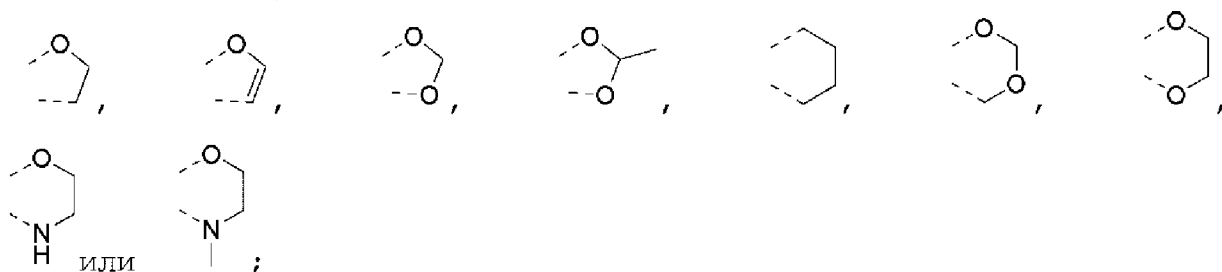
$\text{COC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{COOH}$, $-\text{COOCH}_3$, $-\text{COOC}_2\text{H}_5$, $-\text{COOC}_3\text{H}_7$, $-\text{COOCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{OOC}-\text{CH}_3$, $-\text{OOC}-\text{CF}_3$, $-\text{OOC}-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{OOC}-\text{C}_3\text{H}_7$, $-\text{OOC}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{OOC}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{NHC}_2\text{H}_5$, $-\text{NHC}_3\text{H}_7$, $-\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NHC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$, $-\text{N}(\text{C}_3\text{H}_7)_2$, $-\text{N}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]_2$, $-\text{N}[\text{C}(\text{CH}_3)_3]_2$, $-\text{NHCOCH}_3$, $-\text{NHCOCF}_3$, $-\text{NHCOC}_2\text{H}_5$, $-\text{NHCOC}_3\text{H}_7$, $-\text{NHCOCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NHCOC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONHCH}_3$, $-\text{CONHC}_2\text{H}_5$, $-\text{CONHC}_3\text{H}_7$, $-\text{CONHCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CONH}-\text{цикло}-\text{C}_3\text{H}_5$, $-\text{CONHC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CON}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$, $-\text{CON}(\text{C}_3\text{H}_7)_2$, $-\text{CON}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]_2$, $-\text{CON}[\text{C}(\text{CH}_3)_3]_2$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{NHCH}_3$, $-\text{SO}_2\text{NHC}_2\text{H}_5$, $-\text{SO}_2\text{NHC}_3\text{H}_7$, $-\text{SO}_2\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{SO}_2\text{NH}-\text{цикло}-\text{C}_3\text{H}_5$, $-\text{SO}_2\text{NHC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_3\text{H}_7)_2$, $-\text{SO}_2\text{N}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]_2$, $-\text{SO}_2\text{N}[\text{C}(\text{CH}_3)_3]_2$, $-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$, $-\text{NHSO}_2\text{CF}_3$, $-\text{NHSO}_2\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{NHSO}_2\text{C}_3\text{H}_7$, $-\text{NHSO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NHSO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$, $-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{Ph}$, $-\text{O}-\text{Ph}$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{Ph}$,



или R^8 и R^9 или R^9 и R^{10} могут образовывать одно из следующих пятичленных или шестичленных колец:



или R^{12} и R^{13} или R^{13} и R^{14} могут образовывать одно из следующих пятичленных или шестичленных колец:



R^N представляет собой $-H$, $-CH_3$, $-C_2H_5$, $-C_3H_7$, $-CH(CH_3)_2$, $-C_4H_9$, $-CH_2-$
 $CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)-C_2H_5$, $-C(CH_3)_3$, $-\text{цикло-}C_3H_5$, $-\text{цикло-}C_4H_7$, $-\text{цикло-}C_5H_9$, $-$
 $CH_2-\text{цикло-}C_3H_5$, $-CH_2-\text{цикло-}C_4H_7$, $-CH_2-\text{цикло-}C_5H_9$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-$
 CH_2Cl , $-CH_2Br$, $-CH_2I$, $-CH_2-CH_2F$, $-CH_2-CHF_2$, $-CH_2-CF_3$, $-CH_2-CH_2Cl$, $-$

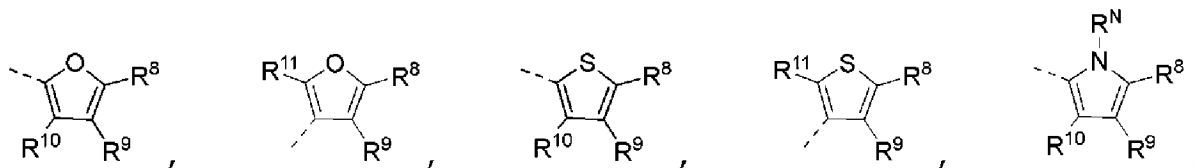
CH₂—CH₂Br, —CH₂—CH₂I, —CH₂—CH=CH₂, —CH₂—C≡CH, —CHO, —COCH₃, —COC₂H₅, —COC₃H₇, —COCH(CH₃)₂, —COC(CH₃)₃, —CO—цикло—C₃H₅, —CO—цикло—C₄H₇, —CO—цикло—C₅H₉, —COOCH₃, —COOC₂H₅, —COOC₃H₇, —COOCH(CH₃)₂, —COOC(CH₃)₃, —COOCH₂Ph, —SO₂CH₃, —SO₂CF₃, —SO₂C₂H₅, —SO₂C₃H₇, —SO₂CH(CH₃)₂, —SO₂—цикло—C₃H₅ или —SO₂C(CH₃)₃;

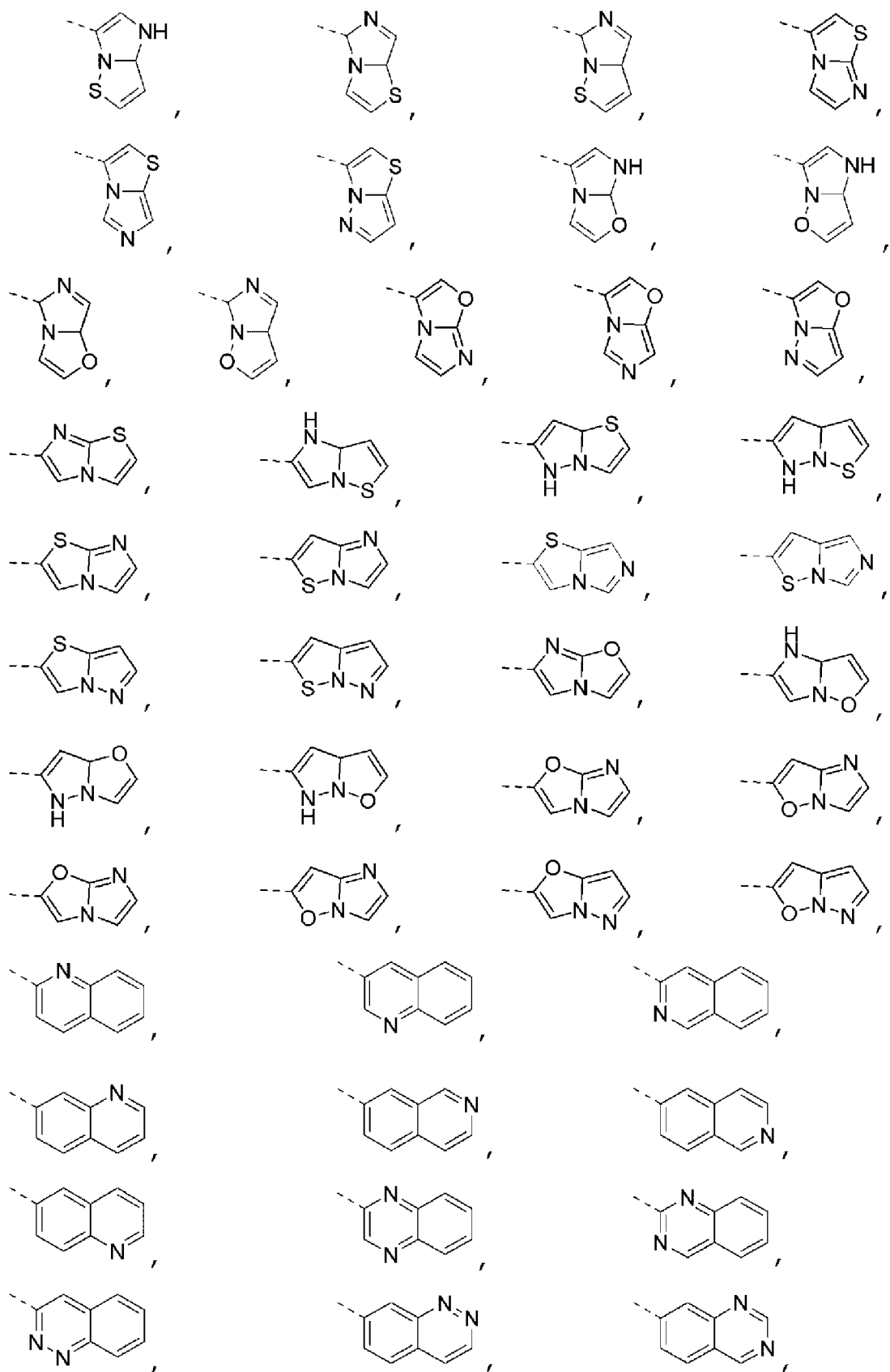
R^{N1} представляет собой H, —CH₃ или —CH₂CH₃;

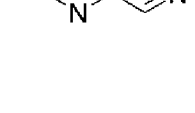
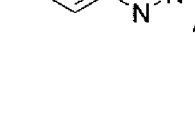
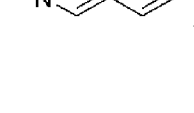
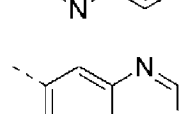
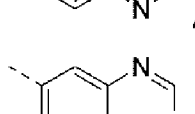
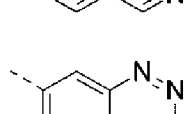
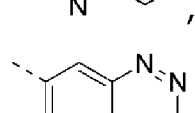
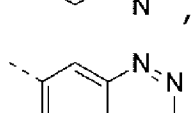
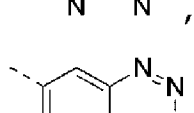
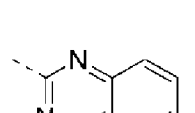
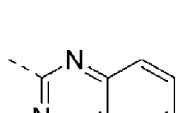
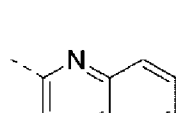
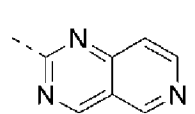
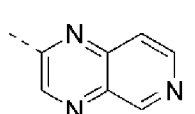
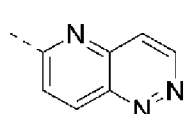
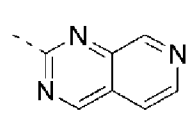
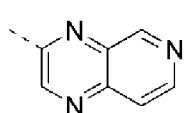
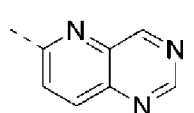
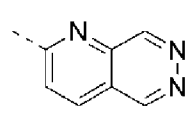
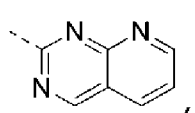
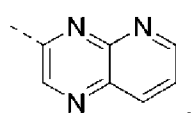
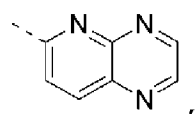
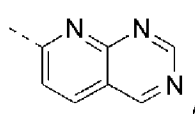
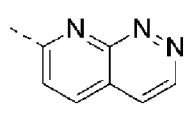
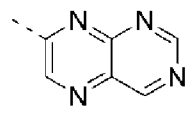
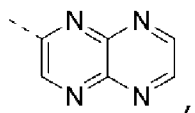
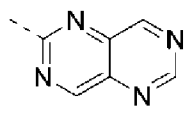
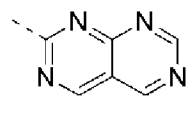
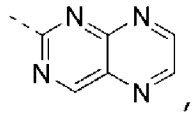
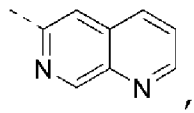
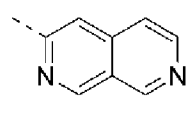
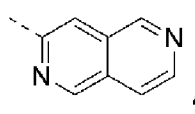
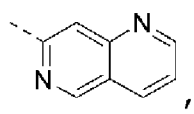
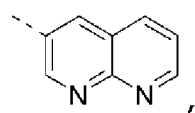
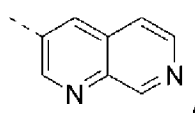
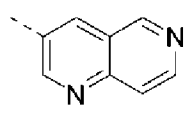
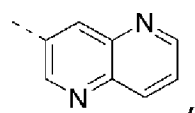
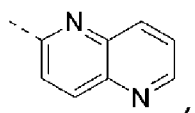
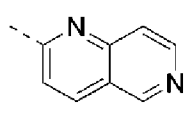
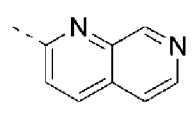
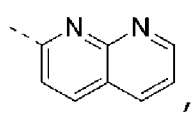
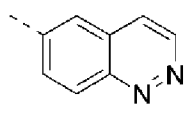
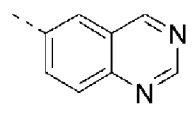
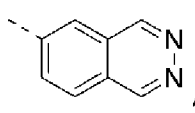
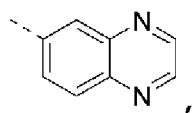
или его диастереомер, энантиомер, смесь диастереомеров, смесь энантиомеров, рацемат, сольват, гидрат или его фармацевтически приемлемая соль.

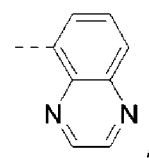
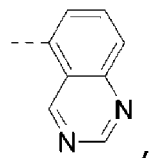
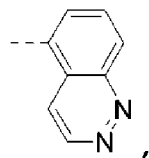
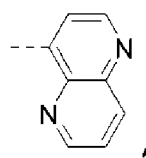
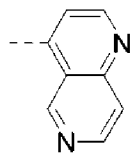
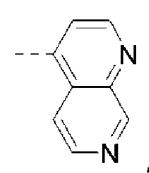
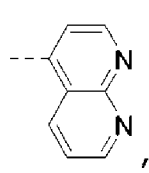
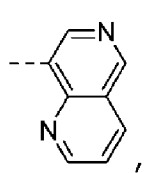
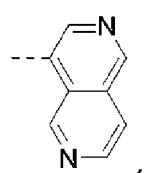
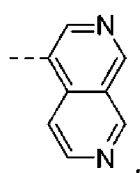
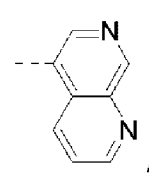
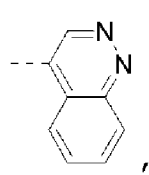
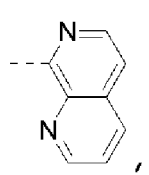
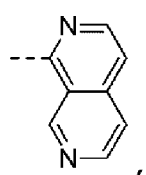
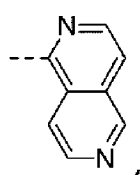
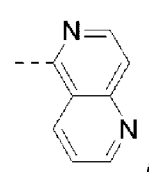
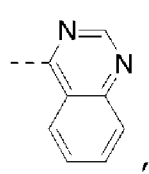
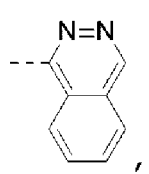
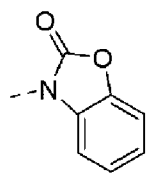
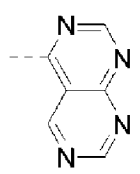
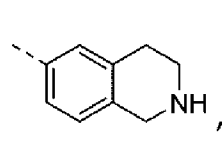
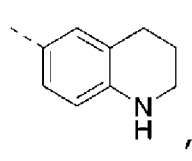
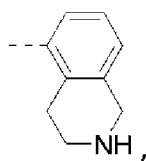
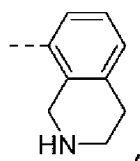
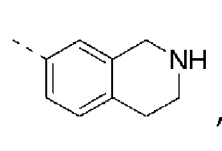
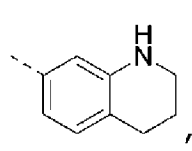
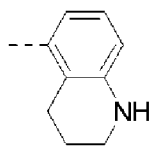
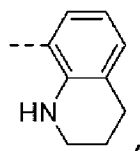
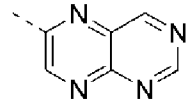
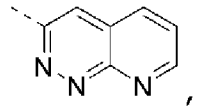
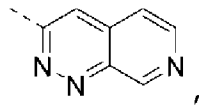
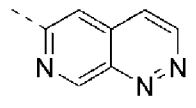
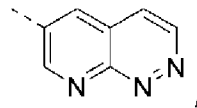
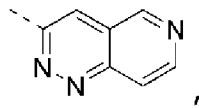
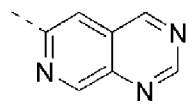
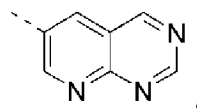
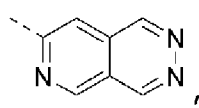
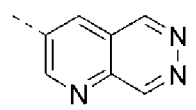
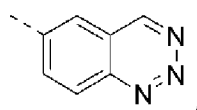
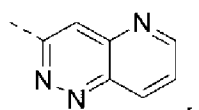
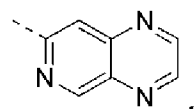
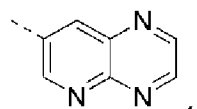
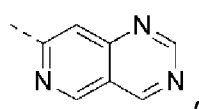
2. Соединение по п. 1, где

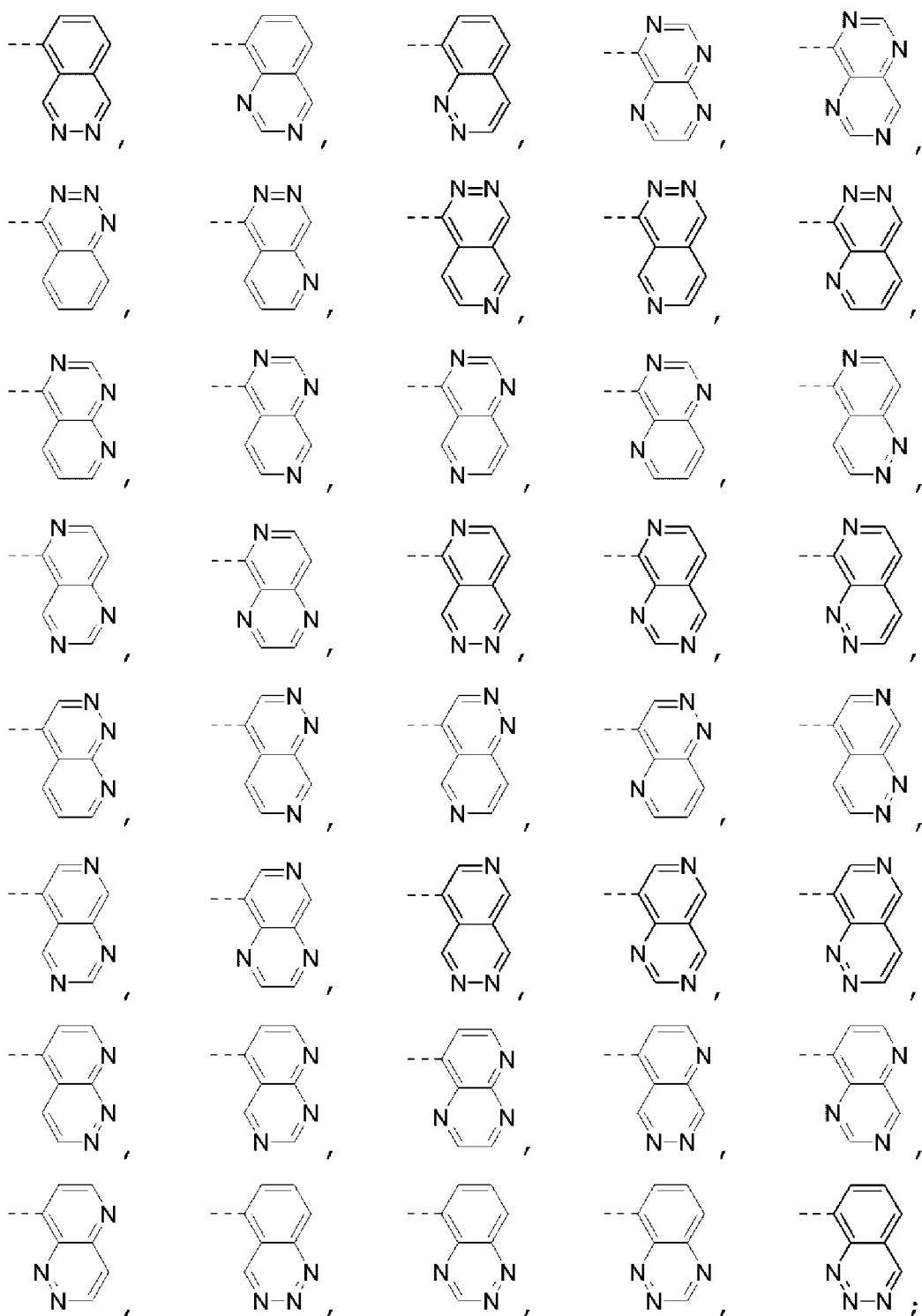
R² представляет собой







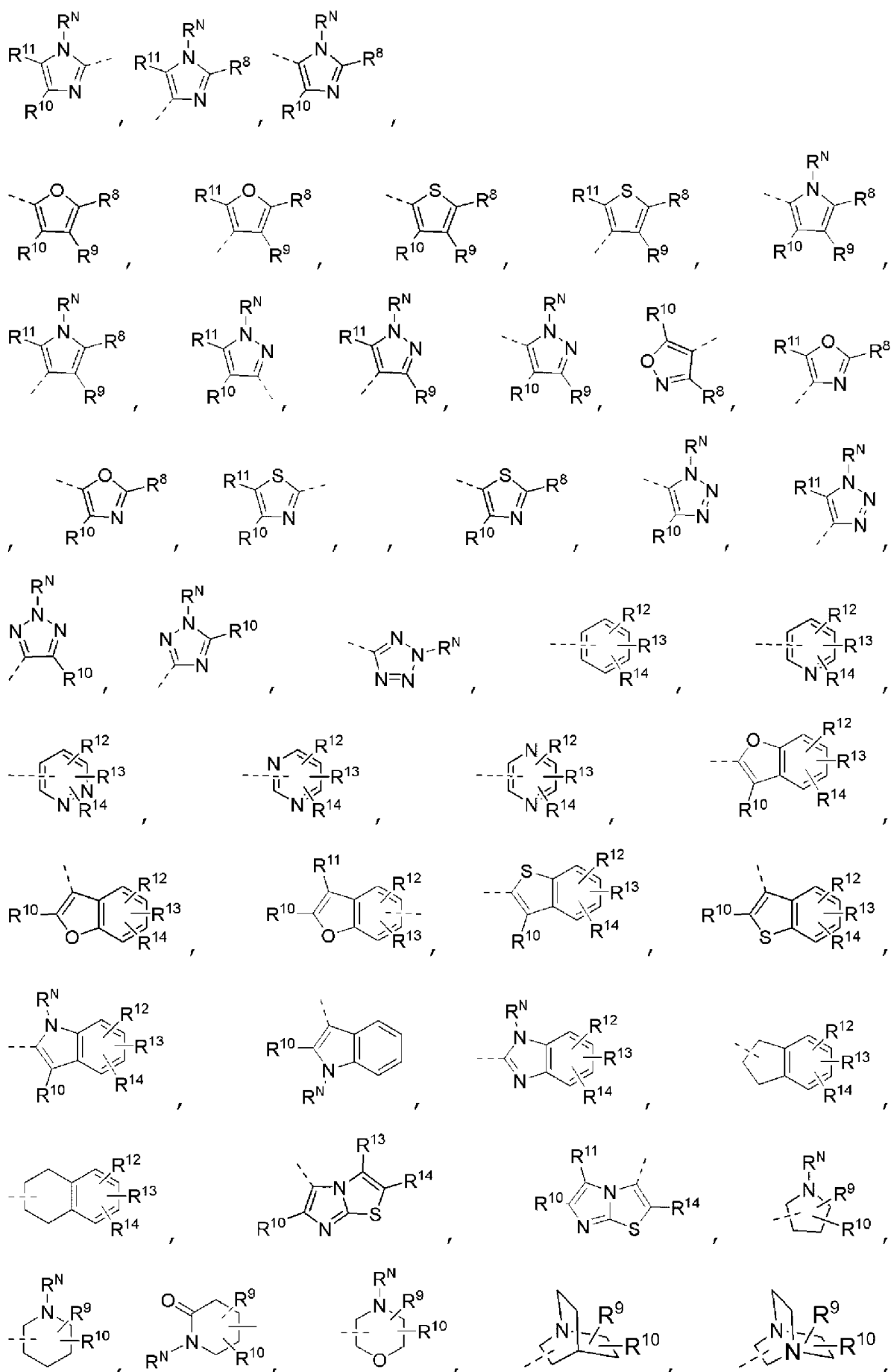


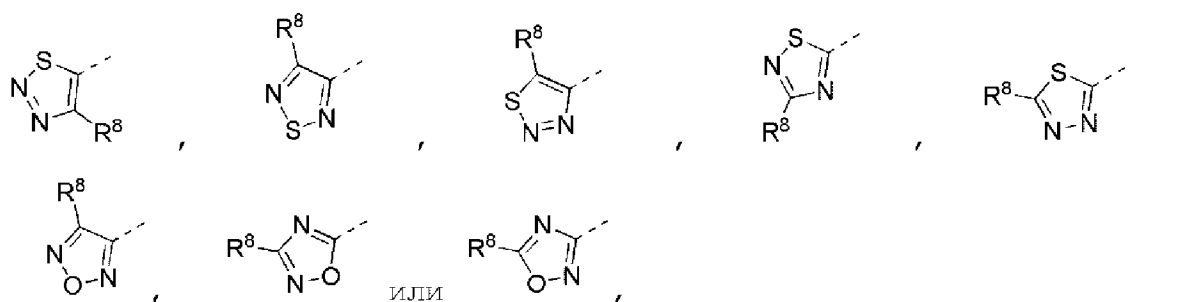


где незамещенные бициклические остатки могут быть замещены от 1 до 5 заместителей $R^9 - R^{14}$ и R^N , и, предпочтительно, от 1 до 3 заместителей $R^{11} - R^{13}$; и заместители $R^9 - R^{14}$ и R^N имеет значения, определенные в п. 1.

3. Соединение по п. 1, где

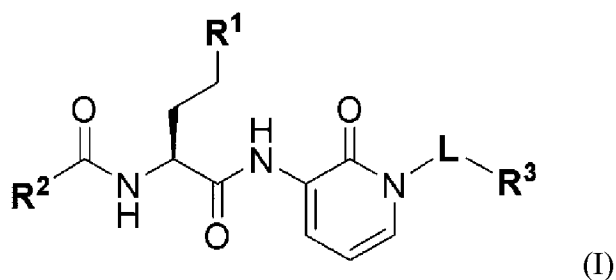
R^2 представляет собой





и $R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}$ и R^N имеет значения, определенные в п. 1.

4. Соединение по п. 1, где в формуле (I):

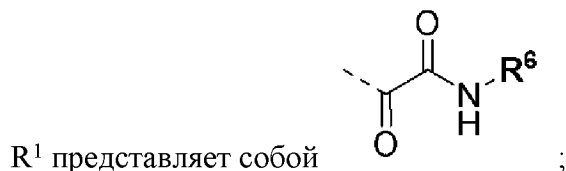


L представляет собой $-L^1-L^2-$;

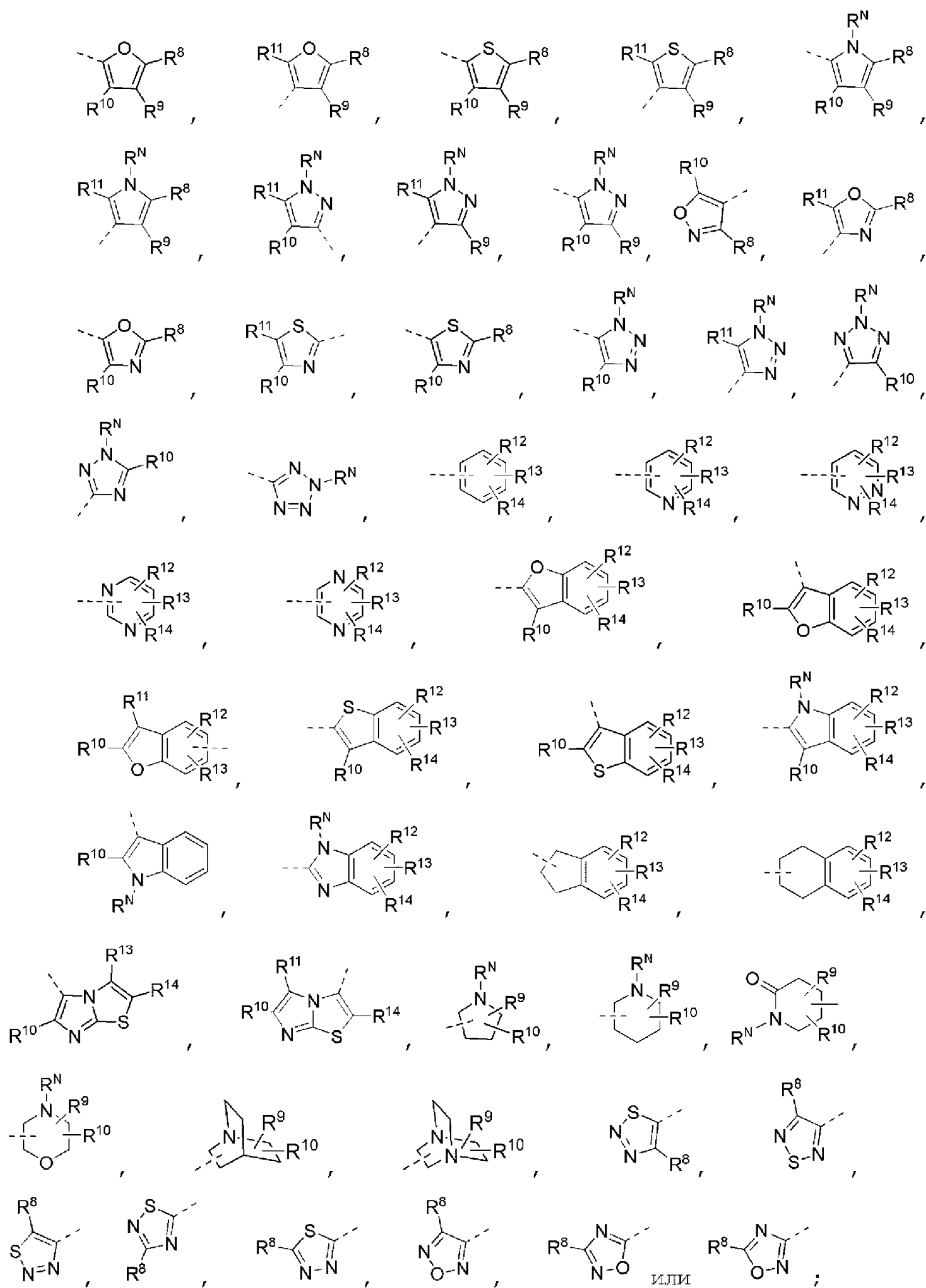
L^1 представляет собой $-\text{CH}_2\text{CO}-$,

L^2 представляет собой $-\text{NR}^{N1}-$, и R^3 представляет собой 1-адамантил; или

L^2 представляет собой $-\text{NR}^{N1}\text{CH}_2-$, и R^3 представляет собой 2-бицикло-[3.1.1]гептил, и упомянутые выше остатки 1-адамантил и 2-бицикло[3.1.1]-гептил необязательно содержат одну или более $\text{C}=\text{C}$ двойную связь(связи) и/или необязательно замещены одним или более из R^a, R^b, R^c, R^d и R^e ;



R^2 представляет собой

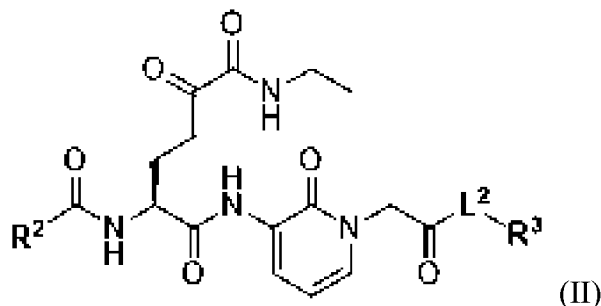


R⁶ представляет собой -C₂H₅;

и $R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^N$ и R^{N1} имеют значения, определенные в п. 1,

или его диастереомер, энантиомер, смесь диастереомеров, смесь энантиомеров, рацемат, сольват, гидрат или его фармацевтически приемлемая соль.

5. Соединение по п. 1 или п. 4, представляющее собой соединение формулы (II):

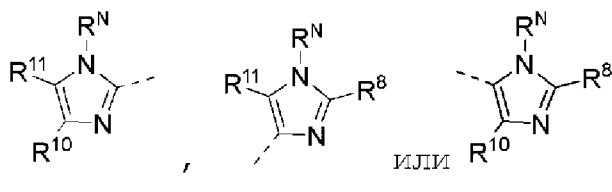


где

L^2 представляет собой $-NR^{N_1}$, и R^3 представляет собой 1-адамантил; или

L^2 представляет собой $-NR^{N1}CH_2-$, и R^3 представляет собой 2-бицикло-[3.1.1]гептил,

и упомянутые выше остатки 1-адамантил и 2-бицикло[3.1.1]-гептил необязательно содержат одну или более C=C двойную связь (связей) и/или необязательно замещены одним или более из R^a, R^b, R^c, R^d и R^e;



R^2 представляет собой

каждый из R^a, R^b, R^c, R^d и R^e независимо представляет собой -H, -F, -Cl, -Br, -CN, -OH, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CHF₂, -CF₃, -CH₂CF₃, -COCH₃, -COCH₂CH₃, -CO₂H, -CO₂CH₃, -CO₂C₂H₅, -CONH₂, -CONHCH₃, -CON(CH₃)₂, -CONHC₂H₅, -CH₂CO₂H, -CH₂CO₂CH₃, -CH₂CO₂C₂H₅, -CH₂CONH₂, -CH₂CONHCH₃, -CH₂CON(CH₃)₂, -CH₂CONHC₂H₅, -NHCOCH₃, -NHCOC₂H₅, -NHCOCF₃, -NHCOCH₂CF₃, -NHSO₂CH₃, -NHSO₂C₂H₅, -NHSO₂CHF₂, -NHSO₂CF₃ или -NHSO₂CH₂CF₃;

R^N представляет собой $-H$, $-CH_3$, $-C_2H_5$, $-C_3H_7$, $-CH(CH_3)_2$, $-C_4H_9$, $-CH_2-$
 $CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)-C_2H_5$, $-C(CH_3)_3$, $-\text{цикло-}C_3H_5$, $-\text{цикло-}C_4H_7$, $-\text{цикло-}C_5H_9$, $-$
 $CH_2-\text{цикло-}C_3H_5$, $-CH_2-\text{цикло-}C_4H_7$, $-CH_2-\text{цикло-}C_5H_9$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-$
 CH_2Cl , $-CH_2Br$, $-CH_2I$, $-CH_2-CH_2F$, $-CH_2-CHF_2$, $-CH_2-CF_3$, $-CH_2-CH_2Cl$, $-$
 CH_2-CH_2Br , $-CH_2-CH_2I$, $-CH_2-CH=CH_2$, $-CH_2-C\equiv CH$, $-CHO$, $-COCH_3$, $-COC_2H_5$, $-$
 COC_3H_7 , $-COCH(CH_3)_2$, $-COC(CH_3)_3$, $-\text{CO}-\text{цикло-}C_3H_5$, $-\text{CO}-\text{цикло-}C_4H_7$, $-\text{CO}-$
 $\text{цикло-}C_5H_9$, $-COOCH_3$, $-COOC_2H_5$, $-COOC_3H_7$, $-COOCH(CH_3)_2$, $-COOC(CH_3)_3$, $-COOCH_2Ph$, $-$
 SO_2CH_3 , $-SO_2CF_3$, $-SO_2C_2H_5$, $-SO_2C_3H_7$, $-SO_2CH(CH_3)_2$ или $-SO_2C(CH_3)_3$;

R^{N1} представляет собой $-H$, $-CH_3$ или $-CH_2CH_3$;

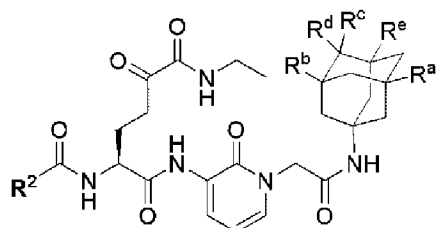
каждый из R^8 , R^{10} и R^{11} независимо представляет собой

-H, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -CN, -NO₂, -CH₃, -C₂H₅, -C₃H₇, -CH(CH₃)₂, -C₄H₉, -CH₂-CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)-C₂H₅, -цикло-C₃H₅, -CH₂-цикло-C₃H₅, -CH₂F, -CHF₂,

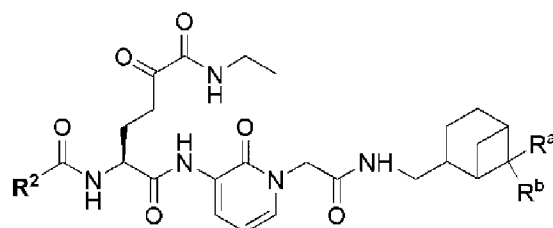
—CF₃, —CH₂Cl, —CH₂Br, —CH₂I, —CH₂—CH₂F, —CH₂—CHF₂, —CH₂—CF₃, —CH₂—CH₂Cl, —CH₂—CH₂Br, —CH₂—CH₂I, —OCH₃, —OC₂H₅, —OC₃H₇, —OCH(CH₃)₂, —OC(CH₃)₃, —OC₄H₉, —OCHF₂, —OCF₃, —OCH₂CF₃, —OC₂F₅, —OCH₂OCH₃, —O-цикло-C₃H₅, —OCH₂-цикло-C₃H₅, —O-C₂H₄-цикло-C₃H₅, —CH=CH₂, —CH₂—CH=CH₂, —C(CH₃)=CH₂, —CH=CH—CH₃, —C≡CH, —C≡C—CH₃, —CH₂—C≡CH или —Ph,

или его диастереомер, энантиомер, смесь диастереомеров, смесь энантиомеров, рацемат, сольват, гидрат или его фармацевтически приемлемая соль.

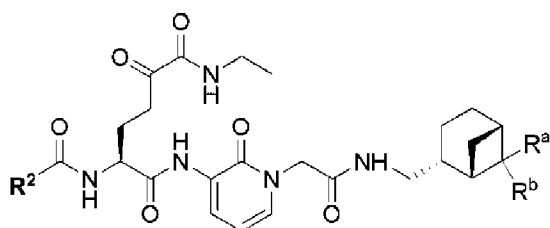
6. Соединение по любому из пп. 1, где соединение имеет любую одну из формул (II-a) - (II-l), (II-b1) - (II-b2) и (III-a) - (III-l):



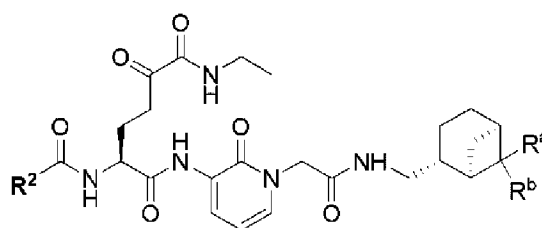
(II-a)



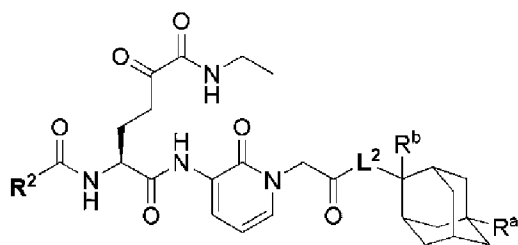
(II-b)



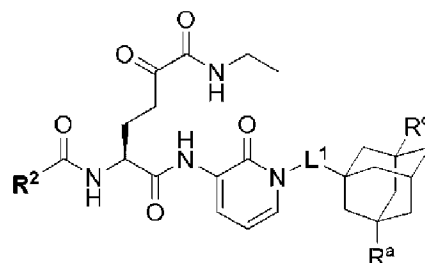
(II-b1)



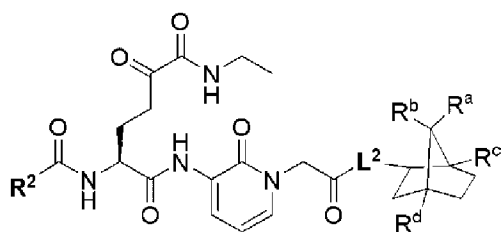
(II-b2)



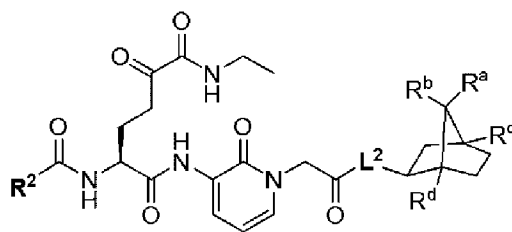
(II-c)



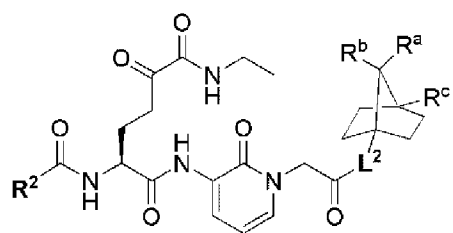
(II-d)



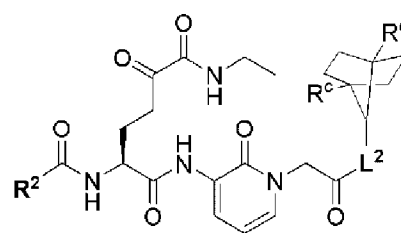
(II-e)



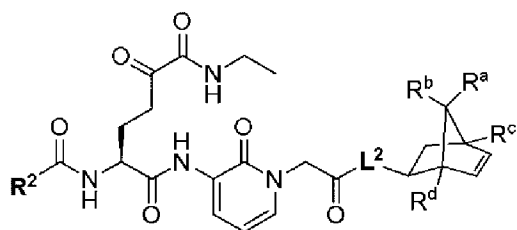
(II-f)



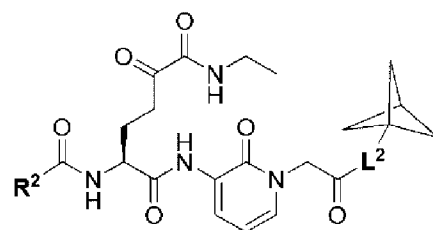
(II-g)



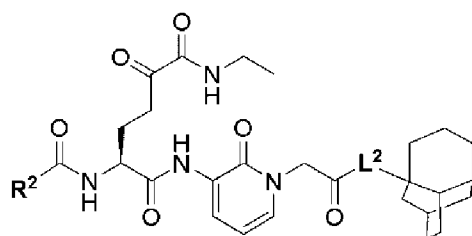
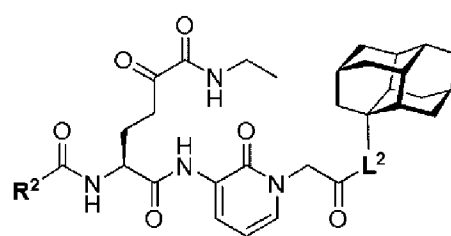
(II-h)



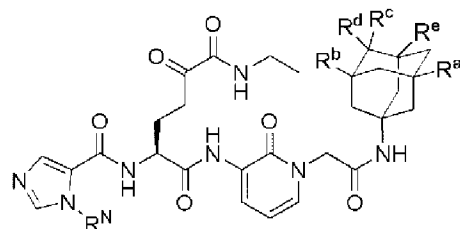
(II-i)



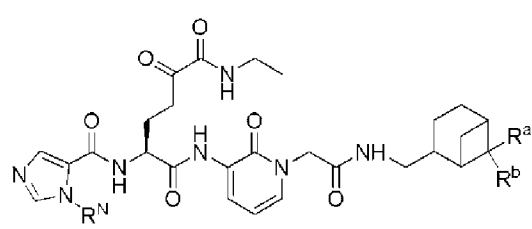
(II-j)

 $(II-k)$ 

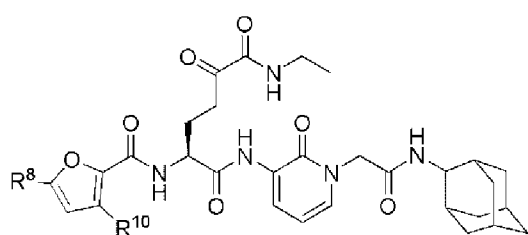
(II-1)



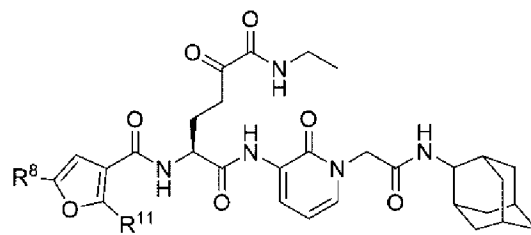
(III-a)



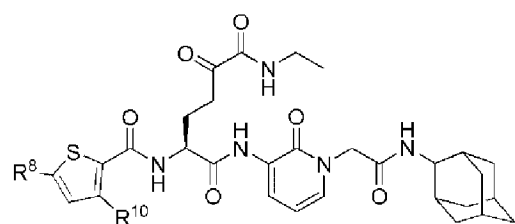
(III-b)



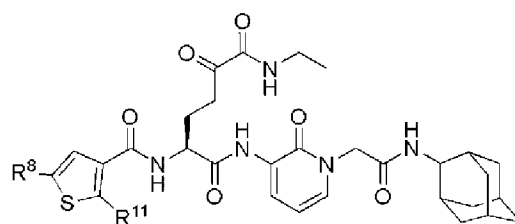
(III-C)



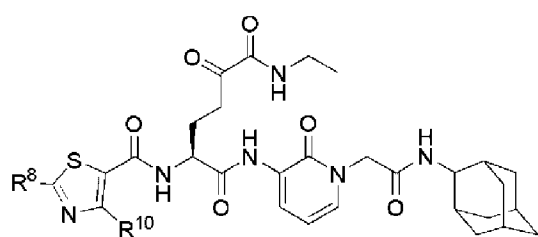
(III-d)



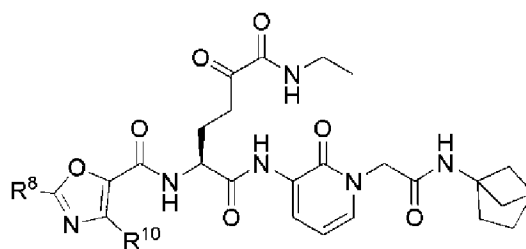
(III-e)



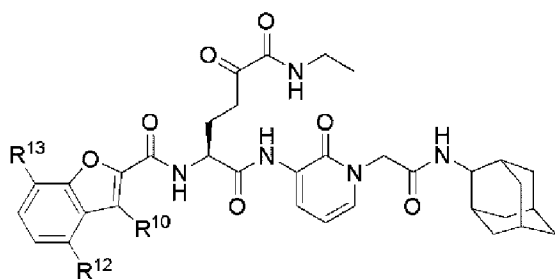
(III-f)



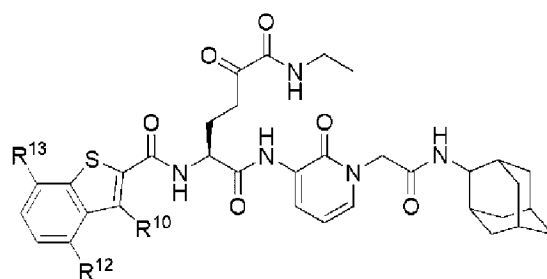
(III-g)



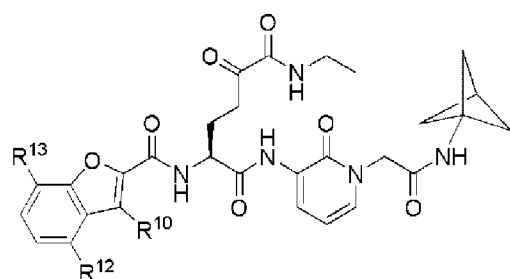
(III-h)



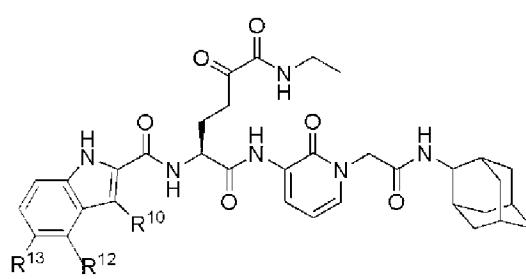
(III-i)



(III-j)



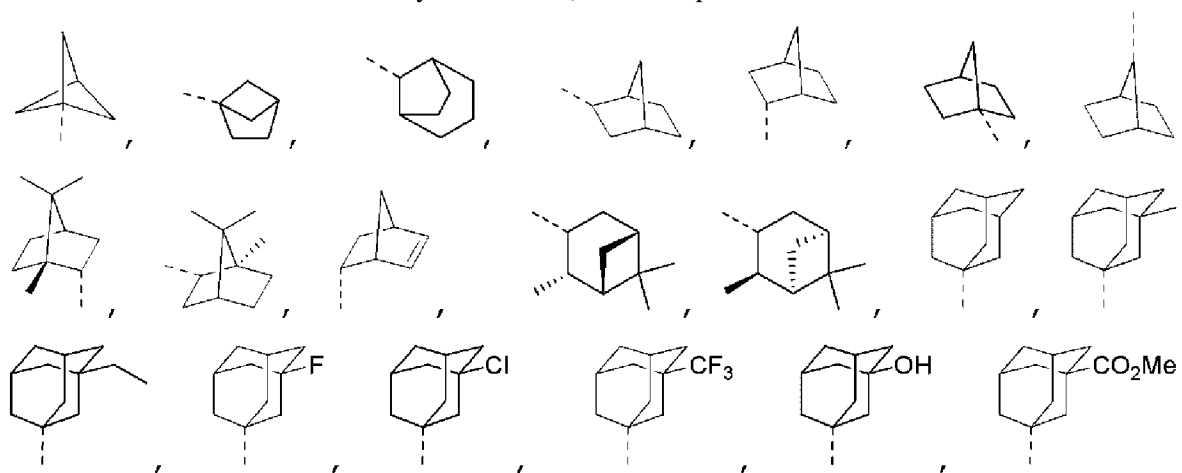
(III-k)

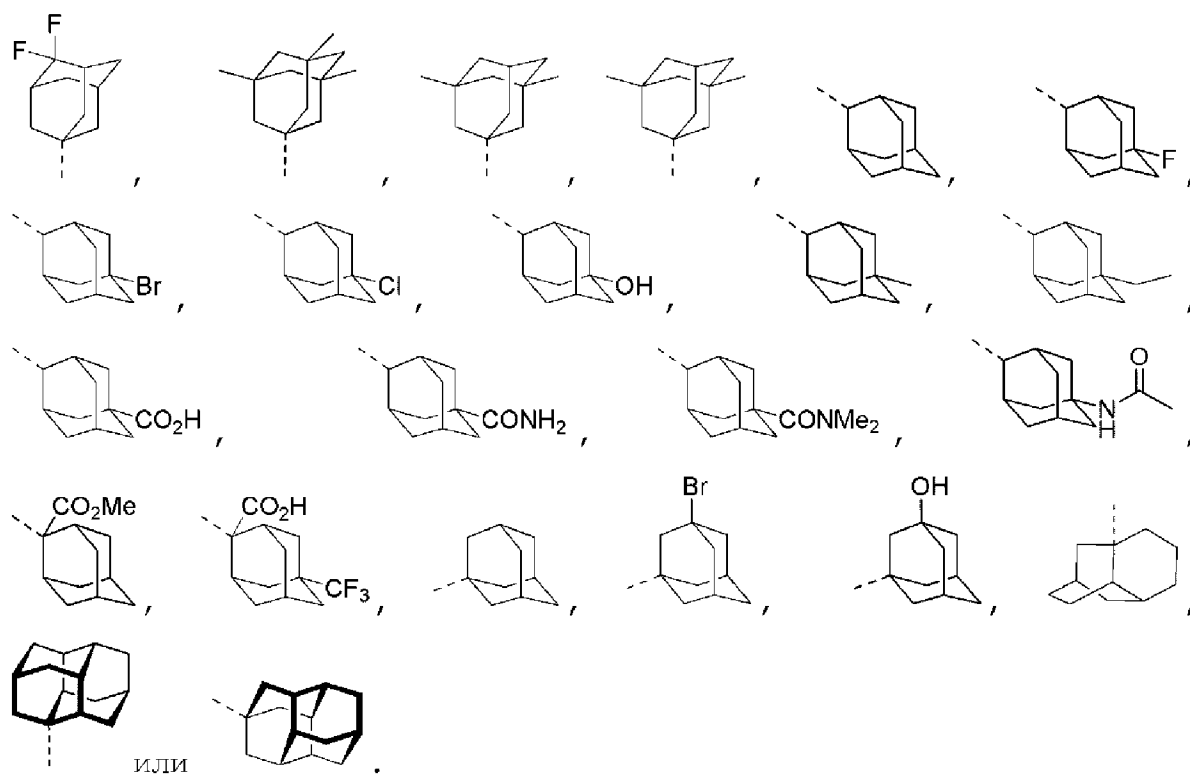


(III-l)

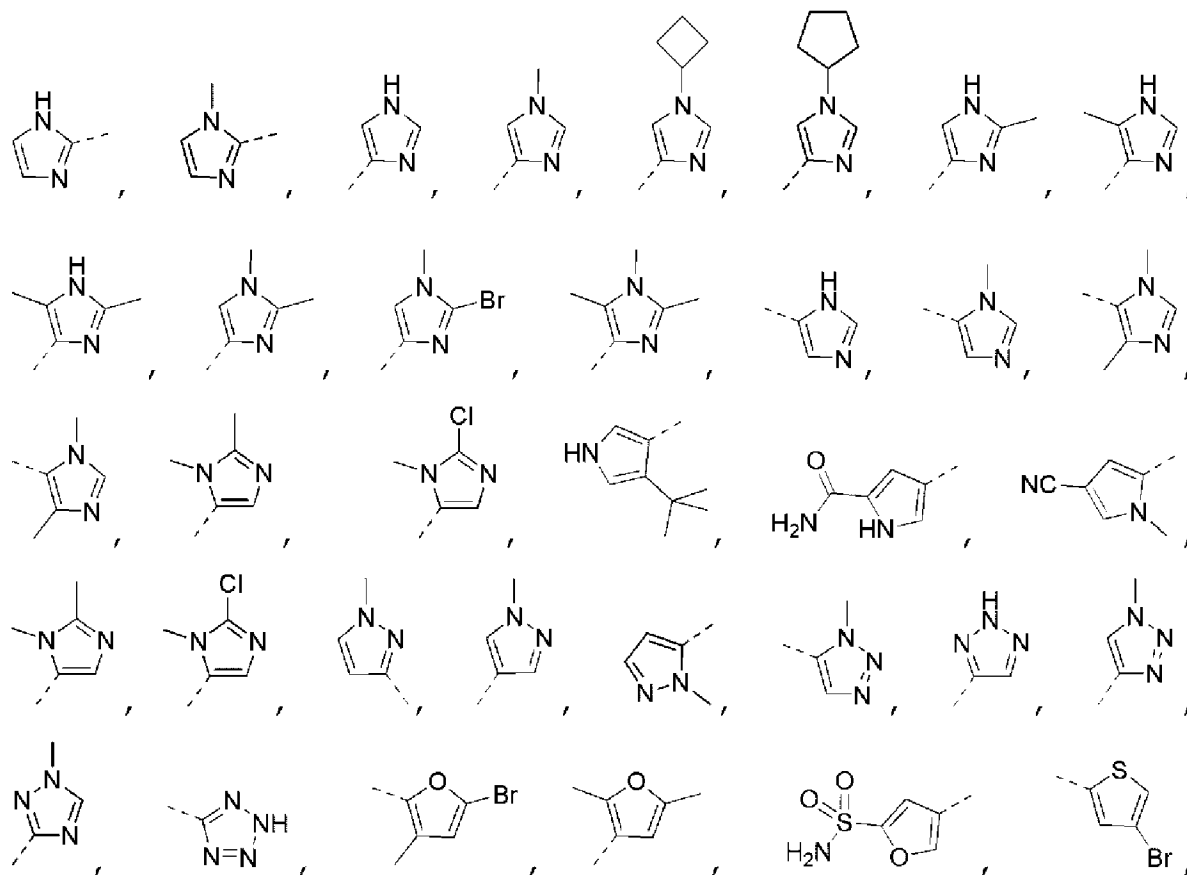
где L^1 , L^2 , R^2 , R^8 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^N , R^a , R^b , R^c , R^d и R^e имеют значения, определенные в п. 1.

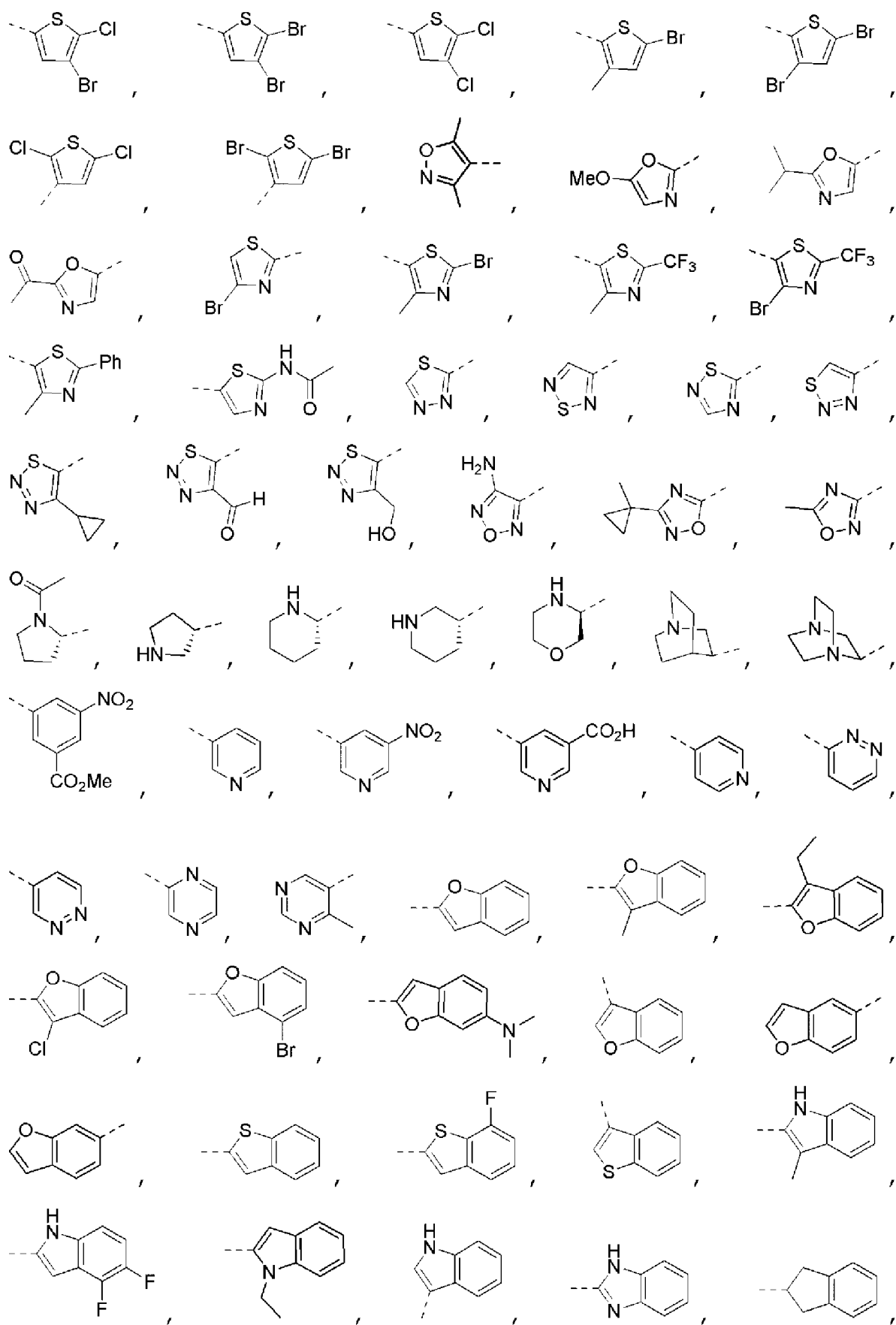
7. Соединение по любому из пп. 1-5, где R^3 представляет собой

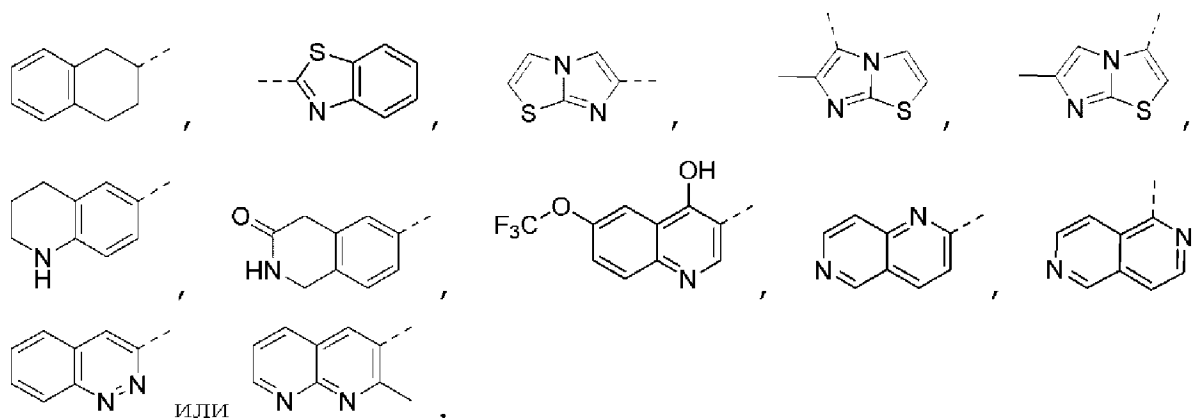




8. Соединение по любому из пп. 1-7, где R^2 представляет собой







9. Соединение по п. 1 выбранное из группы, состоящей из следующих соединений:

Соединение	Название
I-1	(S)-N1-этил-N6-(1-(2-(1-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-(1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамидо)-2-оксогександиамин,
I-2	(S)-N1-этил-5-(1Н-имидазол-4-карбоксамидо)-N6-(1-(2-(1-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-оксогександиамин,
I-3	(S)-N1-этил-N6-(1-(2-(1-адамантил(метил)амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-(1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамидо)-2-оксогександиамин,
I-4	(S)-N1-этил-N6-(1-(2-(3,5-диметиладамантан-1-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-(1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамидо)-2-оксогександиамин,
I-5	(S)-N1-этил-N6-(1-(2-(3-этиладамантан-1-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-(1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамидо)-2-оксогександиамин,
I-6	(S)-N1-этил-N6-(1-(2-(3-трифторметиладамантан-1-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-(1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамидо)-2-оксогександиамин,
I-7	(S)-N1-этил-N6-(1-(2-(3-гидроксиadamantan-1-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-(1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамидо)-2-оксогександиамин,
I-8	(S)-N1-этил-N6-(1-(2-(3-фторадамантан-1-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-(1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамидо)-2-оксогександиамин,

I-9	(S)-N1-этил-N6-(1-(2-(3-хлорадамантан-1-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-2-оксогександиамин,
I-10	(S)-N1-этил-N6-(1-(2-(3-бромадамантан-1-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-2-оксогександиамин,
I-11	(S)-N1-этил-N6-(1-(2-(3-метил адамантан-3-карбоксилат-1-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-2-оксогександиамин,
I-12	(S)-N1-этил-N6-(1-(2-(4,4-дифторадамантан-1-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-2-оксогександиамин,
I-13	(S)-N1-(1-(2-(((1S,2R,5S)-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гептан-2-ил)метиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-N6-этил-2-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-5-оксогександиамин,
I-14	(S)-N1-(1-(2-(((1R,2R,5R)-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гептан-2-ил)метиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-N6-этил-2-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-5-оксогександиамин,
I-15	(S)-N1-этил-N6-(1-(2-(3-этиладамантан-1-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-(1-метил-1H-имидазол-4-карбоксамидо)-2-оксогександиамин,
I-16	(S)-N1-этил-N6-(1-(2-(3-этиладамантан-1-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-(1-метил-1H-имидазол-2-карбоксамидо)-2-оксогександиамин,
I-17	(S)-2-(1,4-диметил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-N6-этил-N1-(1-(2-(3-этиладамантан-1-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-оксогександиамин,
I-18	(S)-N1-этил-5-(1-isobutyl-1H-имидазол-4-карбоксамидо)-N6-(1-(2-(3-этиладамантан-1-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-оксогександиамин,
I-19	(S)-2-(1-циклопентил-1H-имидазол-4-карбоксамидо)-N6-этил-N1-(1-(2-(3-этиладамантан-1-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-оксогександиамин,

I-20	(S)-2-(1-циклобутил-1Н-имидазол-4-карбоксамидо)-N6-этил-N1-(1-(2-(3-этиладамантан-1-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-оксогександиамин,
I-21	(S)-2-(1,4-диметил-1Н-имидазол-5-карбоксамидо)-N6-этил-N1-(1-(2-(3,5-диметиладамантан-1-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-оксогександиамин,
I-22	(S)-N1-этил-N6-(1-(2-(3,5-диметиладамантан-1-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-(1-метил-1Н-имидазол-4-карбоксамидо)-2-оксогександиамин,
I-23	(S)-N1-этил-N6-(1-(2-(3,5-диметиладамантан-1-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-(1-метил-1Н-имидазол-2-карбоксамидо)-2-оксогександиамин,
I-24	(S)-2-(1,2-диметил-1Н-имидазол-5-карбоксамидо)-N6-этил-N1-(1-(2-(3,5-диметиладамантан-1-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-оксогександиамин,
I-25	(S)-N1-этил-N6-(1-(2-(3-метиладельмантан-1-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-(1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамидо)-2-оксогександиамин,
I-26	(S)-2-(2-хлор-1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамидо)-N6-этил-N1-(1-(2-(3,5-диметиладельмантан-1-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-оксогександиамин,
I-27	(S)-2-(1,2-диметил-1Н-имидазол-5-карбоксамидо)-N6-этил-N1-(1-(2-(3-метиладельмантан-1-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-оксогександиамин,
I-28	(S)-N1-этил-N6-(1-(2-(3,5,7-триметил-1-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-(1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамидо)-2-оксогександиамин,
I-29	(S)-2-(2-хлор-1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамидо)-N6-этил-N1-(1-(2-(3,5,7-триметил-1-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-оксогександиамин,
I-30	(S)-2-(бензофуран-2-карбоксамидо)-N6-этил-N1-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-оксогександиамин,

I-31	(S)-N1-этил-N6-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-(3-метилбензофуран-2-карбоксамидо)-2-оксогександиамин,
I-32	(S)-2-(3-хлорбензофуран-2-карбоксамидо)-N6-этил-N1-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-оксогександиамин,
I-33	(S)-2-(4-бромбензофуран-2-карбоксамидо)-N6-этил-N1-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-оксогександиамин,
I-34	(S)-2-(бензо[b]тиофен-2-карбоксамидо)-N6-этил-N1-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-оксогександиамин,
I-35	(S)-N1-этил-5-(7-фторбензо[b]тиофен-2-карбоксамидо)-N6-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-оксогександиамин,
I-36	(S)-2-(4,5-дифтор-1H-индол-2-карбоксамидо)-N6-этил-N1-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-оксогександиамин,
I-37	(S)-N1-этил-N6-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-(3-метил-1H-индол-2-карбоксамидо)-2-оксогександиамин,
I-38	(S)-2-(1H-бензо[d]имидазол-2-карбоксамидо)-N6-этил-N1-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-оксогександиамин,
I-39	(S)-2-(2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоксамидо)-N6-этил-N1-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-оксогександиамин,
I-40	(S)-N1-этил-N6-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-(4-метил-2-(трифторметил)тиазол-5-карбоксамидо)-2-оксогександиамин,
I-41	(S)-2-(4-бром-2-(трифторметил)тиазол-5-карбоксамидо)-N6-этил-N1-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-оксогександиамин,

I-42	(S)-N1-этил-N6-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-(4-метил-2-фенилтиазол-5-карбоксамидо)-2-оксогександиамин,
I-43	(S)-2-(5-бром-3-метилтиофен-2-карбоксамидо)-N6-этил-N1-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-оксогександиамин,
I-44	(S)-2-(3,5-дибромтиофен-2-карбоксамидо)-N6-этил-N1-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-оксогександиамин,
I-45	(S)-2-(5-бром-3-метилфуран-2-карбоксамидо)-N6-этил-N1-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-оксогександиамин,
I-46	(S)-2-(2,5-дихлортиофен-3-карбоксамидо)-N6-этил-N1-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-оксогександиамин,
I-47	(S)-2-(2,5-дибромтиофен-3-карбоксамидо)-N6-этил-N1-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-оксогександиамин,
I-48	(S)-2-(2,5-дихлортиазол-4-карбоксамидо)-N6-этил-N1-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-оксогександиамин,
I-49	(S)-2-(2,5-диметилфуран-3-карбоксамидо)-N6-этил-N1-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-оксогександиамин,
I-50	(S)-2-(4-бромтиазол-2-карбоксамидо)-N6-этил-N1-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-оксогександиамин,
I-51	(S)-2-(4-бромтиофен-2-карбоксамидо)-N6-этил-N1-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-оксогександиамин,
I-52	(S)-2-(4-бром-5-хлортиофен-2-карбоксамидо)-N6-этил-N1-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-оксогександиамин,

I-53	(S)-2-(4,5-дибромтиофен-2-карбоксамидо)-N6-этил-N1-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-оксогександиамин,
I-54	(S)-2-(4,5-дихлортиофен-2-карбоксамидо)-N6-этил-N1-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-оксогександиамин,
I-55	(S)-2-((S)-1-ацетилпирролидин-2-карбоксамидо)-N6-этил-N1-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-оксогександиамин,
I-56	(S)-N1-этил-N6-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-карбоксамидо)-2-оксогександиамин,
I-57	(S)-N1-этил-N6-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-оксо-5-(2H-тетразол-5-карбоксамидо)гександиамид,
I-58	(S)-N1-этил-N6-(1-(2-(5-гидроксиадамантан-2-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-оксо-5-(пиразин-2-карбоксамидо)гександиамид,
I-59	(S)-N1-этил-N6-(1-(2-(5-фторадамантан-2-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-оксо-5-((S)-пирролидин-3-карбоксамидо)гександиамид,
I-60	(S)-N1-этил-N6-(1-(2-(5-хлорадамантан-2-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-оксо-5-((S)-пиперидин-2-карбоксамидо)гександиамид,
I-61	(S)-N1-этил-N6-(1-(2-(5-бромадамантан-2-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-оксо-5-((R)-пиперидин-3-карбоксамидо)гександиамид,
I-62	(S)-N1-этил-N6-(1-(2-(5-метиладамантан-2-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-((R)-морфолин-3-карбоксамидо)-2-оксогександиамин,
I-63	(S)-N1-этил-N6-(1-(2-(2-карбонитриладамантан-2-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-оксо-5-((3S,4R)-хинуклидин-3-карбоксамидо)гександиамид,

I-64	(S)-метил 3-(6-(этиламино)-1-(1-(2-(метил 2-аминоадамantan-2-карбоксилат)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-1,5,6-триоксогексан-2-илкарбамоил)-5-нитробензоат,
I-65	(S)-N1-(1-(2-(1-адамантилметиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-N6-этил-2-(5-нитроникотинамидо)-5-оксогександиамин,
I-66	5-((2S)-1-(1-(2-1-адамантилметиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(этиламино)-1,5,6-триоксогексан-2-илкарбамоил)никотиновая кислота,
I-67	(S)-N1-этил-N6-(1-(2-(2-адамантил(метил)амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-(6-метилимидазо[2,1-b]тиазол-5-карбоксамидо)-2-оксогександиамин,
I-68	(S)-N1-(1-(2-((1S,2R,4R)-бицикло[2.2.1]гептан-2-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-N6-этил-2-(3-метилбензофуран-2-карбоксамидо)-5-оксогександиамин,
I-69	(S)-N1-этил-5-(3-метилбензофуран-2-карбоксамидо)-2-оксо-N6-(2-оксо-1-(2-оксо-2-((1R,2S,4R)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-иламино)этил)-1,2-дигидропиридин-3-ил)гександиамида,
I-70	(S)-N1-(1-(2-((1R,2R,4S)-бицикло[2.2.1]гептан-2-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-N6-этил-2-(3-метилбензофуран-2-карбоксамидо)-5-оксогександиамин,
I-71	(S)-N1-(1-(2-((1S,4R)-бицикло[2.2.1]гептан-1-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-N6-этил-2-(изоникотинамидо)-5-оксогександиамин,
I-72	(S)-N1-(1-(2-(бицикло[2.2.1]гептан-7-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-N6-этил-5-оксо-2-(пиридазин-4-карбоксамидо)гександиамида,
I-73	(S)-N1-(1-(2-((1R,2R,4R)-бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-N6-этил-5-оксо-2-(пиридазин-3-карбоксамидо)гександиамида,
I-74	(2S)-N1-(1-(2-(бицикло[2.2.2]октан-2-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-N6-этил-5-оксо-2-(2H-1,2,3-триазол-4-карбоксамидо)гександиамида,

I-75	(S)-N1-этил-5-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамидо)-2-оксо-N6-(2-оксо-1-(2-оксо-2-((1R,2R,4R)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-иламино)этил)-1,2-дигидропиридин-3-ил)гександиамида,
I-76	(S)-N1-этил-5-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамидо)-2-оксо-N6-(2-оксо-1-(2-оксо-2-((1R,2R,3R,5S)-2,6,6-триметилбицикло[3.1.1]гептан-3-иламино)этил)-1,2-дигидропиридин-3-ил)гександиамида,
I-77	(S)-2-(бензофуран-3-карбоксамидо)-N6-этил-5-оксо-N1-(2-оксо-1-(2-оксо-2-((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-триметилбицикло[3.1.1]гептан-3-иламино)этил)-1,2-дигидропиридин-3-ил)гександиамида,
I-78	(S)-2-(бензо[b]тиофен-3-карбоксамидо)-N6-этил-N1-(1-(2-(4-гомоизотвистан-3-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-оксогександиамина,
I-79	(S)-N1-этил-N6-(1-(2-(диамантан-1-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-(1-метил-1H-пиразол-4-карбоксамидо)-2-оксогександиамина,
I-80	(S)-N1-этил-N6-(1-(2-(диамантан-4-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-(1-метил-1H-пиразол-3-карбоксамидо)-2-оксогександиамина,
I-81	(S)-N1-(1-(1-адамантилметил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-N6-этил-2-(1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-5-оксогександиамина,
I-82	(S)-N1-(1-((3-гидрокси-1-адамантил)метил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(4-циклопропил-1,2,3-тиадиазол-5-карбоксамидо)-N6-этил-5-оксогександиамина,
I-83	(S)-N1-(1-((3-бром-1-адамантил)метил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-N6-этил-5-оксо-2-(1,2,5-тиадиазол-3-карбоксамидо)гександиамида,
I-84	(S)-N1-(1-(2-адамантилметил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-N6-этил-2-(4-(гидроксиметил)-1,2,3-тиадиазол-5-карбоксамидо)-5-оксогександиамина,
I-85	(S)-2-(4-третбутил-1H-пиррол-3-карбоксамидо)-N1-(1-(2-(1-адамантиламино)этил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-N6-этил-5-оксогександиамина,

I-86	(S)-2-(4-циано-1-метил-1H-пиррол-2-карбоксамидо)-N1-(1-(1-адамантиламино)пропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-N6-этил-5-оксогександиамин,
I-87	(S)-N1-(1-(3-(2-адамантиламино)-3-охопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-N6-этил-2-(5-метоксиоксазол-2-карбоксамидо)-5-оксогександиамин,
I-88	(S)-N1-(1-(2-(бицикло[1.1.1]пентан-1-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-N6-этил-2-(3-метилбензофуран-2-карбоксамидо)-5-оксогександиамин,
I-89	(S)-2-(2-ацетилоксазол-4-карбоксамидо)-N1-(1-(2-(бицикло[1.1.1]пентан-1-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-N6-этил-5-оксогександиамин,
I-90	(S)-N1-(1-(2-(бицикло[2.1.1]гексан-1-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-N6-этил-2-(2-изопропилоксазол-5-карбоксамидо)-5-оксогександиамин,
I-91	(2S)-N1-(1-(2-(бицикло[3.2.1]октан-8-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(3,5-диметилизоксазол-4-карбоксамидо)-N6-этил-5-оксогександиамин,
I-92	(S)-N1-этил-N6-(1-(2-(5-карбокси-2-аминоадамантан)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-(4-метилпиримидин-5-карбоксамидо)-2-оксогександиамин,
I-93	(5S)-N1-этил-N6-(1-(2-(4-аминоадамантан-N, N-диметил-1-карбоксамид)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-оксо-5-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-карбоксамидо)гександиами́д,
I-94	(S)-2-((S)-1,4-диазабицикло[2.2.2]октан-2-карбоксамидо)-N6-этил-N1-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-оксогександиамин,
I-95	(S)-N1-этил-5-(1H-индол-3-карбоксамидо)-N6-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-оксогександиамин,
I-96	(S)-N1-этил-N6-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-(6-метилимидазо[2,1-b]тиазол-3-карбоксамидо)-2-оксогександиамин,

I-97	(S)-2-(бензо[d]тиазол-2-карбоксамидо)-N1-(1-(2-((1S,2R,4R)-бицикло[2.2.1]гептан-2-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-N6-этил-5-оксогександиамин,
I-98	(S)-N1-(1-(2-((1S,2R,4R)-бицикло[2.2.1]гептан-2-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-N6-этил-2-(имидазо[2,1-b]тиазол-6-карбоксамидо)-5-оксогександиамин,
I-99	(S)-N1-(1-(2-((1S,2R,4R)-бицикло[2.2.1]гептан-2-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-N6-этил-2-(4-гидрокси-6-(трифторметокси)хиолин-3-карбоксамидо)-5-оксогександиамин,
I-100	(S)-N1-(1-(2-(бицикло[1.1.1]пентан-1-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(циннолин-3-карбоксамидо)-N6-этил-5-оксогександиамин,
I-101	(S)-N1-(1-(2-(бицикло[1.1.1]пентан-1-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-N6-этил-2-(3-этилбензофуран-2-карбоксамидо)-5-оксогександиамин,
I-102	(S)-N1-(1-(2-(бицикло[1.1.1]пентан-1-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-N6-этил-2-(1-этил-1H-индол-2-карбоксамидо)-5-оксогександиамин,
I-103	(S)-N1-(1-(2-(бицикло[1.1.1]пентан-1-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-N6-этил-2-(2-метил-1,8-нафтиридин-3-карбоксамидо)-5-оксогександиамин,
I-104	(S)-N1-(1-(2-(бицикло[2.1.1]гексан-1-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-N6-этил-5-оксо-2-(1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-карбоксамидо)гександиамид,
I-105	(S)-N1-этил-N6-(1-(2-(2-карбокси-2-амино-5-(трифторметил)адамантан)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-оксо-5-(3-оксо-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-6-карбоксамидо)гександиамид,
I-106	(S)-N1-этил-N6-(1-(2-(5-этиладамантан-2-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-(1,6-нафтиридин-2-карбоксамидо)-2-оксогександиамин,
I-107	(S)-N1-(1-(2-(бицикло[2.1.1]гексан-1-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-N6-этил-2-(2,6-нафтиридин-1-карбоксамидо)-5-оксогександиамин,

I-108	(S)-2-(4-амино-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамидо)-N1-(1-(2-(бицикло[1.1.1]пентан-1-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-N6-этил-5-оксогександиамин,
I-109	(S)-N1-(1-(2-(бицикло[1.1.1]пентан-1-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(6-(диметиламино)бензофуран-2-карбоксамидо)-N6-этил-5-оксогександиамин,
I-110	(S)-2-(2-acetamidотиазол-5-карбоксамидо)-N1-(1-(2-(бицикло[1.1.1]пентан-1-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-N6-этил-5-оксогександиамин,
I-111	(S)-N4-(1-(1-(2-(бицикло[1.1.1]пентан-1-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(этиламино)-1,5,6-триоксогексан-2-ил)-1H-пиррол-2,4-дикарбоксамид,
I-112	(S)-N1-этил-N6-(1-(2-(1-ацетиламино-4-аминоадамантан)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-оксо-5-(5-сульфамойлфуран-3-карбоксамидо)гександиамид,
I-113	(S)-2-(бензофуран-5-карбоксамидо)-N6-этил-N1-(1-(2-(1-ацетиламино-4-аминоадамантан)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-оксогександиамин,
I-114	(S)-2-(бензофуран-6-карбоксамидо)-N6-этил-N1-(1-(2-(4-аминоадамантан-1-карбоксамид)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-оксогександиамин,
I-115	(S)-N1-этил-N6-(1-(2-(4-аминоадамантан-1-карбоксамид)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-(3-(1-метилциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамидо)-2-оксогександиамин,
I-116	(S)-N1-(1-(2-(бицикло[1.1.1]пентан-1-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-N6-этил-2-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамидо)-5-оксогександиамин,
I-117	(S)-N1-(1-(2-(бицикло[1.1.1]пентан-1-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-N6-этил-5-оксо-2-(1,2,3-тиадиазол-4-карбоксамидо)гександиамид,
I-118	(S)-N1-(1-(2-(бицикло[1.1.1]пентан-1-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-N6-этил-5-оксо-2-(1,2,4-тиадиазол-5-карбоксамидо)гександиамид,

I-119	(S)-N1-(1-(2-(бицикло[1.1.1]пентан-1-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-N6-этил-5-оксо-2-(1,3,4-тиадиазол-2-карбоксамидо)гександиамид,
I-120	(S)-N1-этил-5-(4-формил-1,2,3-тиадиазол-5-карбоксамидо)-N6-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-оксогександиамин,
I-121	(S)-N1-этил-N6-(1-(2-(3,5-диметиладамантан-1-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-(никотинамидо)-2-оксогександиамин

или его фармацевтически приемлемая соль.

10. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-9 в качестве активного ингредиента вместе с по меньшей мере одним фармацевтически приемлемым носителем, вспомогательным веществом и/или разбавителем.

11. Соединение по любому из пп. 1-9 для применения в медицине.

12. Соединение по любому из пп. 1-9 или фармацевтическая композиция по п. 8 для применения при лечении или профилактике

аутоиммунных и воспалительных заболеваний, сосудистых заболеваний, фиброзных заболеваний, заболеваний печени, холестатических заболеваний печени, рака, нейродегенеративных заболеваний, глазных заболеваний и кожных заболеваний.

13. Соединение или фармацевтическая композиция для применения по п. 12, где аутоиммунные и воспалительные заболевания включают множественный склероз, целиакию, болезнь Дюринга-Брока (герпетиформный дерматоз), глютеную атаксию, глютеную нейропатию, диабет, ревматоидный артрит, болезнь Грейвса, воспалительное заболевание кишечника, системную красную волчанку, псориаз и гингивит;

сосудистые заболевания включают атеросклероз, тромбоз, жесткость сосудов;

фиброзные заболевания, поражающие легкие, почки, печень, кожу или кишки, такие как кистозный фиброз, фиброз почек и диабетическую нефропатию, кишечный фиброз, идиопатический фиброз легких, фиброз печени;

заболевания печени, такие как алкогольный гепатит, алкогольный стеатогепатит, неалкогольный стеатогепатит, неалкогольный жировой гепатоз, цирроз печени, аутоиммунный гепатит или воспаление печени;

холестатические заболевания печени включают первичный билиарный холангит и первичный склерозирующий холангит;

рак включает глиобластому, меланому, рак поджелудочной железы, почечно-клеточную карциному, менингиому и рак молочной железы,

нейродегенеративные заболевания включают болезнь Паркинсона, болезнь Хантингтона или болезнь Альцгеймера;

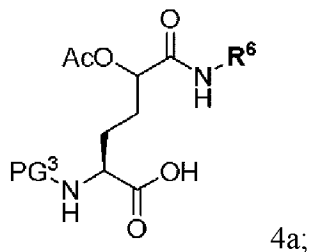
глазные заболевания включают глаукому, катаракты, макулярную дегенерацию или увеит; и

кожные заболевания включают угри, псориаз, образование рубцов и старение кожи.

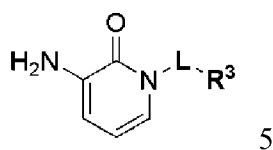
14. Соединение для или фармацевтическая композиция для применения по любому из пп. 12 и 13 при лечении или профилактике целиакии.

15. Способ получения соединения формулы (Ia) по п. 1, включающий следующие стадии:

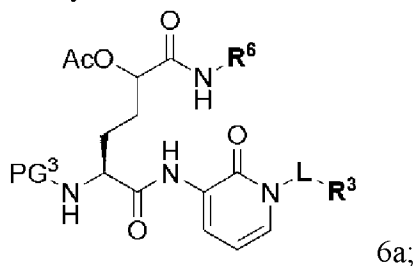
Стадия 1А: получение соединения 4а



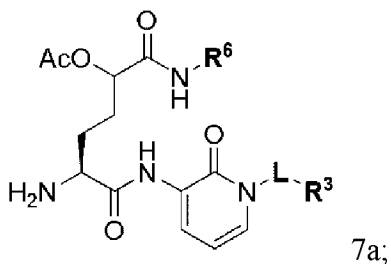
Стадия 2А: проведение реакции сочетания соединения 4а с соединением 5



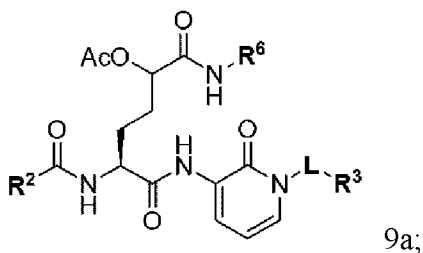
с получением соединения 6а



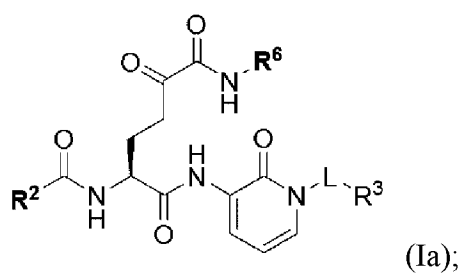
Стадия 3А: удаление защитной группы для аминогруппы PG³ с получением соединения 7а



Стадия 4А: проведение реакции сочетания соединения 7а с карбоновой кислотой (R²-CO₂H 8) с получением соединения 9а



Стадия 5А: проведение реакции окисления соединения 9а с получением соединения формулы (Ia)



где L, R², R³ и R⁶ имеют значения, определенные в п. 1, и PG³ представляет собой защитную группу для аминогруппы.

По доверенности