

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202391715** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки  
**2023.08.08**

(51) Int. Cl. *C07D 401/04* (2006.01)  
*A61P 9/10* (2006.01)  
*A61K 31/496* (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
**2021.12.09**

---

(54) **ЗАМЕЩЕННЫЕ ПИРАЗОЛОПИПЕРИДИНКАРБОНОВЫЕ КИСЛОТЫ**

---

(31) **20213016.7**

(32) **2020.12.10**

(33) **EP**

(86) **PCT/EP2021/084980**

(87) **WO 2022/122910 2022.06.16**

(71) Заявитель:  
**БАЙЕР АКЦИЕНГЕЗЕЛЬШАФТ  
(DE)**

(72) Изобретатель:

**Вакалопулос Александрос, Коллин-  
Крёпелин Мари-Пьер, Ортега  
Эрнандез Нуриа, Дискау Андрэ,  
Булгадакис-Арапинис Мелисса,  
Кэндиш Лиза, Штельфельд Тимо,  
Матхар Илька, Хофмайстер Лукас  
Хадсон, Занднер Петер, Вундер  
Франк, Дитц Лиза, Вебстер Роберт  
Алан, Шмек Карстен, Мондритцки  
Томас (DE)**

(74) Представитель:  
**Квашнин В.П. (RU)**

---

(57) Изобретение относится к замещенным пиразолопиперидинкарбонovým кислотам, их солям и способам их получения, а также к их применению для получения лекарственных средств для лечения и/или профилактики заболеваний, в частности сердечно-сосудистых и сердечных заболеваний, предпочтительно сердечной недостаточности со сниженной или сохраненной фракцией выброса (HF<sub>r</sub>EF, HF<sub>m</sub>rEF и HF<sub>p</sub>EF), гипертензии (HTN), заболеваний периферических артерий (PAD, PAOD), сердечно-почечных заболеваний и заболеваний почек, предпочтительно хронических и диабетических заболеваний почек (CKD и DKD), сердечно-легочных заболеваний и заболеваний легких, предпочтительно легочной гипертензии (PH), и других заболеваний, предпочтительно нейродегенеративных заболеваний и различных форм деменции, фиброзных заболеваний, системного склероза (SSc), серповидноклеточной анемии (SCD), нарушений заживления ран, таких как язва, обусловленная синдромом диабетической стопы (DFU).

**A1**

**202391715**

**202391715**

**A1**

## ЗАМЕЩЕННЫЕ ПИРАЗОЛОПИПЕРИДИНКАРБОНОВЫЕ КИСЛОТЫ

### ОПИСАНИЕ

Настоящее изобретение относится к замещенным пиразолопиперидинкарбонovým кислотам, их солям и способам их получения, а также к их применению для получения лекарственных средств для лечения и/или профилактики заболеваний, в частности сердечно-сосудистых и сердечных заболеваний, предпочтительно сердечной недостаточности со сниженной или сохраненной фракцией выброса (HF<sub>r</sub>EF, HF<sub>m</sub>rEF и HF<sub>p</sub>EF), гипертензии (HTN), заболеваний периферических артерий (PAD, PAOD), сердечно-почечные заболеваний и заболеваний почек, предпочтительно хронических и диабетический заболеваний почек (CKD и DKD), сердечно-легочных заболеваний и заболеваний легких, предпочтительно легочной гипертензии (PH), и других заболеваний, предпочтительно нейродегенеративных заболеваний и различных форм деменции, фиброзных заболеваний, системного склероза (SSc), серповидноклеточной анемии (SCD), нарушений заживления ран, таких как язва, обусловленная синдромом диабетической стопы (DFU).

Кроме того, те же вышеупомянутые патофизиологические механизмы эффективны при переливании крови (например, путем хранения и т.д. с повышенной концентрацией свободного гемоглобина) пациентам, имеющим показания к переливанию.

Кроме того, в будущем комбинация активатора sGC с синтетическим переносчиком кислорода на основе гемоглобина может смягчить наблюдаемые до сих пор побочные эффекты [Weiskopf, Anesthesia & Analgesia, 110:3; 659-661, 2010], которые вызваны пониженной доступностью NO, что делает возможным клиническое применение.

Одной из важнейших систем клеточной передачи в клетках млекопитающих является циклический гуанозинмонофосфат (cGMP). Вместе с оксидом азота (NO), высвобождающимся из эндотелия и передающим гормональные и механические сигналы, он образует систему NO/cGMP. Гуанилатциклазы катализируют биосинтез cGMP из гуанозинтрифосфата (GTP). Обнаруженные к настоящему времени представители этого семейства можно разделить как по особенностям строения, так и по типу лигандов на две группы: гуанилатциклазы в виде частиц, которые могут стимулироваться натрийуретическими пептидами, и растворимые гуанилатциклазы, которые могут стимулироваться NO. Растворимые гуанилатциклазы состоят из двух субъединиц и, весьма вероятно, содержат один гем на гетеродимер, который является частью регуляторного сайта.

Последнее имеет центральное значение для механизма активации. NO способен связываться с атомом железа гема и тем самым заметно повышать активность фермента. Препараты без гема, напротив, не могут стимулироваться NO. Оксид углерода (CO) также способна присоединяться к центральному атому железа гема, но стимуляция CO заметно меньше, чем NO.

Благодаря продукции cGMP и регуляции в результате этого фосфодиэстераз, ионных каналов и протеинкиназ гуанилатциклаза играет решающую роль в различных физиологических процессах, в частности, в релаксации и пролиферации гладкомышечных клеток, в агрегации и адгезии тромбоцитов и в передаче нейронных сигналов, а также при нарушениях, вызванных нарушением вышеупомянутых процессов. В патофизиологических условиях система NO/cGMP может быть подавлена, что может привести, например, к высокому кровяному давлению, активации тромбоцитов, повышенной клеточной пролиферации и фиброзу, дисфункции эндотелия, атеросклерозу, стенокардии, сердечной недостаточности, тромбозам, инсульту и инфаркту миокарда.

Возможный способ лечения таких нарушений, который не зависит от NO и направлен на воздействие на сигнальный путь cGMP в организмах, является многообещающим подходом из-за высокой эффективности и небольшого количества ожидаемых побочных эффектов.

Соединения, такие как органические нитраты, действие которых основано на NO, до сих пор использовали исключительно для терапевтической стимуляции растворимой гуанилатциклазы. NO образуется путем биоконверсии и активирует растворимую гуанилатциклазу, присоединяясь к центральному атому железа гема. Помимо побочных эффектов, развитие толерантности является одним из существенных недостатков этого способа лечения [O.V. Evgenov et al., *Nature Rev. Drug Disc.* 5 (2006), 755].

В последние годы были идентифицированы вещества, непосредственно стимулирующие растворимую гуанилатциклазу, т.е. без предварительного высвобождения NO. Производное индазола YC-1 было первым описанным NO-независимым, но зависимым от гема стимулятором sGC [Evgenov et al., *ibid.*]. На основе YC-1 были обнаружены дополнительные вещества, которые более эффективны, чем YC-1, и не проявляют соответствующего ингибирования фосфодиэстераз (PDE). Это привело к идентификации производных пиразолопиридина BAY 41-2272, BAY 41-8543, BAY 63-2521 и BAY 102-1189. Вместе с недавно опубликованными структурно различными веществами CMF-1571 и A-350619 эти соединения образуют новый класс стимуляторов sGC [Evgenov et al., *ibid.*]. Общей характеристикой этого класса веществ является NO-независимая и селективная активация гем-содержащих sGC. Кроме того, стимуляторы sGC в сочетании с NO оказывают

синергетическое действие на активацию sGC, основанное на стабилизации нитрозил-гемового комплекса. Точный сайт связывания стимуляторов sGC в sGC все еще обсуждается. Если гем-группу удалить из растворимой гуанилатциклазы, фермент по-прежнему обладает обнаруживаемой каталитической основной активностью, т.е. cGMP все еще образуется. Оставшуюся каталитическую основную активность бесгемового фермента нельзя стимулировать ни одним из стимуляторов, упомянутых выше [Evgenov et al., *ibid.*].

Кроме того, были идентифицированы NO- и гем-независимые активаторы sGC с ВАУ 58-2667 в качестве прототипа этого класса. Общим свойством этих веществ является то, что в сочетании с NO они оказывают аддитивный эффект на активацию фермента, причем активация окисленного или свободного от гема фермента заметно выше, чем у гемсодержащего фермента [Evgenov et al., *ibid.*; J.P. Stasch et al., *Br. J. Pharmacol.* 136 (2002), 773; J.P. Stasch et al., *J. Clin. Invest.* 116 (2006), 2552]. Спектроскопические исследования показывают, что ВАУ 58-2667 вытесняет окисленную гем-группу, которая в результате ослабления связи железо-гистидин слабо присоединена к sGC. Также было показано, что характерный гемсвязывающий мотив sGC Tyr-x-Ser-x-Arg абсолютно необходим как для взаимодействия отрицательно заряженных пропионовых кислот гемовой группы, так и для действия ВАУ 58-2667. На этом фоне предполагается, что сайт связывания ВАУ 58-2667 в sGC идентичен сайту связывания гемовой группы [J.P. Stasch et al., *J. Clin. Invest.* 116 (2006), 2552].

Активатор sGC Runcaciguat (Hahn et al., *Drugs Future* 43 (2018), 738, WO 2012/139888) является клинической разработкой компании BAYER (<https://www.clinicaltrials.gov/NCT04507061>). Понимание окислительно-восстановительного равновесия sGC при здоровом состоянии и при заболеваниях ограничено. Таким образом, лечебный потенциал активаторов sGC еще не до конца ясен. Однако, поскольку окислительный стресс может сделать фермент sGC гем-свободным, активаторы sGC могут иметь еще более широкий терапевтический потенциал, который еще предстоит идентифицировать и доказать в будущем.

Соединения, описанные в настоящем изобретении, также позволяют активировать свободную от гема форму растворимой гуанилатциклазы. Это также подтверждается тем фактом, что эти новые активаторы, во-первых, не обладают синергетическим действием с NO на гем-содержащий фермент и, во-вторых, их действие не может быть заблокировано гем-зависимым ингибитором растворимой гуанилатциклазы 1H-1,2,4-оксадиазоло[4,3-a]хиноксалин-1-он (ODQ), но даже потенцируется этим ингибитором [см. O.V. Evgenov et al., *Nature Rev. Drug Disc.* 5 (2006), 755; J.P. Stasch et al., *J. Clin. Invest.* 116 (2006), 2552].

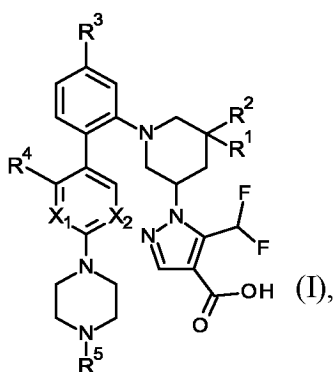
В WO 2012/058132 замещенные пиразолопиридинкарбоновые кислоты описаны как активаторы sGC. В отличие от соединений согласно настоящему изобретению эти

соединения имеют гетероароматический пиридиновый фрагмент, связывающий пиразолокарбоновую кислоту с остальной частью молекулы. Кроме того, пиридиновый азот находится в другом положении, чем пиперидиновый азот соединений согласно настоящему изобретению. Однако эти соединения демонстрируют только посредственные фармакокинетические свойства, такие как, например, умеренный клиренс (CL) и промежуточный период полувыведения и среднее время пребывания (MRT) после внутривенного (iv) введения на доклинических фармакокинетических моделях.

Таким образом, целью настоящего изобретения является создание новых соединений-активаторов sGC для лечения и/или профилактики заболеваний, в частности сердечно-сосудистых и сердечных заболеваний, предпочтительно сердечной недостаточности со сниженной или сохраненной фракцией выброса (HFrEF, HFmrEF и HFpEF), гипертензии (HTN), заболеваний периферических артерий (PAD, PAOD), сердечно-почечные заболеваний и заболеваний почек, предпочтительно хронических и диабетический заболеваний почек (CKD и DKD), сердечно-легочных заболеваний и заболеваний легких, предпочтительно легочной гипертензии (PH), и других заболеваний, предпочтительно нейродегенеративных заболеваний и различных форм деменции, фиброзных заболеваний, системного склероза (SSc), серповидноклеточной анемии (SCD), нарушений заживления ран, таких как язва, обусловленная синдромом диабетической стопы (DFU), у людей и животных, причем соединения демонстрируют хорошее фармакокинетическое поведение с хорошим профилем фармакологической активности, а также полезные физико-химические свойства (например, растворимость).

Неожиданно было обнаружено, что некоторые замещенные пиразолопиперидинкарбоновые кислоты, а также их соответствующие соли представляют собой сильнодействующие активаторы sGC с хорошим фармакокинетическим поведением с хорошим профилем фармакологической активности, а также с полезными физико-химическими свойствами (например, растворимостью).

Настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I)



в которой

- $R^1$  представляет собой водород или галоген,  
 $R^2$  представляет собой водород или галоген,  
 $R^3$  представляет собой хлор или трифторметил,  
 $R^4$  представляет собой водород или  $C_1$ - $C_4$ -алкил,  
 $R^5$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ -алкил,  
 $X_1$  представляет собой азот или углерод,  
 $X_2$  представляет собой азот или углерод,  
и их солям, их сольватам и сольватам их солей.

Термин «замещенный» означает, что один или несколько атомов водорода при указанном атоме или группе замещены выбранным из указанной группы при условии, что нормальная валентность указанного атома при существующих обстоятельствах не превышена. Допускаются комбинации заместителей и/или переменных.

В контексте настоящего изобретения термин «один или более», *например*, в определении заместителей соединений общей формулы (I) согласно настоящему изобретению, означает «1, 2, 3, 4 или 5, особенно 1, 2, 3 или 4, более конкретно 1, 2 или 3, еще более конкретно 1 или 2».

В контексте настоящего изобретения, если не указано иное, заместители определяются следующим образом:

Термин «галоген» или «галогено», как в комбинациях, *например*, в галогеноалкиле, означает атом фтора, хлора, брома или йода, в частности атом фтора, хлора или брома, еще более конкретно фтор или хлор.

Термин « $C_1$ - $C_4$ -алкил», « $C_1$ - $C_5$ -алкил» и « $C_1$ - $C_6$ -алкил» означает линейную или разветвленную, насыщенную, одновалентную углеводородную группу, содержащую 1, 2, 3 или 4 атома углерода, 1, 2, 3, 4 или 5 атомов углерода и 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода, *например*, метил, этил, пропил, изопропил, *n*-бутил, втор-бутил, изобутил, трет-бутил, пентил, изопентил, 2-метилбутил, 1-метилбутил, 1-этилпропил, 1,2-диметилпропил, *нео*-пентил, 1,1-диметилпропил, гексил, 1-метилпентил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 4-метилпентил, 1-этилбутил, 2-этилбутил, 1,1-диметилбутил, 2,2-диметилбутил, 3,3-диметилбутил, 2,3-диметилбутил, 1,2-диметилбутил или 1,3-диметилбутил группу или ее изомер. В частности, указанная группа имеет 1, 2, 3 или 4 атома углерода (« $C_1$ - $C_4$ -алкил»), *например*, метильная, этильная, пропильная, изопропильная, бутильная, втор-бутильная, зобутильная или *трет*-бутильная группа, более конкретно 1, 2 или 3 атома углерода (« $C_1$ - $C_3$ -алкил»), *например*, метильная, этильная, *n*-пропильная или изопропильная группа.

Термин “С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-галогеноалкил”, “С<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>-галогеноалкил”, “С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-галогеноалкил”, “С<sub>2</sub>-С<sub>4</sub>-галогеноалкил”, “С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>-галогеноалкил” и “С<sub>1</sub>-С<sub>2</sub>-галогеноалкил” представляет собой линейную или разветвленную, насыщенную, одновалентную углеводородную группу, в которой термин “алкил” имеет значение, как определено выше, и в которой один или несколько атомов водорода замещен, одинаково или различно, атомом галогена. В частности, указанный атом галогена представляет собой атом фтора. Указанная С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-галогеноалкильная группа представляет собой, например, фторметил, дифторметил, трифторметил, 2-фторэтил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, пентафторэтил, 3,3,3-трифторпропан-1-ил, 1,1,1-трифторпропан-2-ил, 1,3-дифторпропан-2-ил, 3-фторпропан-1-ил, 1,1,1-трифторбутан-2-ил и 3,3,3-трифтор-1-метил-пропан-1-ил.

Термин “С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-галогеноалкокси” и “С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>-галогеноалкокси” представляет собой линейную или разветвленную, насыщенную, одновалентную С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкокси или С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>-алкокси группу (где алкокси представляет собой неразветвленный или разветвленный, насыщенный, одновалентный алкокси радикал, имеющий от 1 до 4 или от 1 до 3 атомов углерода, в качестве примера и предпочтительно метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси), в которой один или несколько атомов водорода замещены, одинаково или различно, атомом галогена. В частности, указанный атом галогена представляет собой атом фтора. Указанная С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>-галогеноалкокси группа представляет собой, например, фторметокси, дифторметокси, трифторметокси, 2,2,2-трифторэтокси или пентафторэтокси.

Термин “С<sub>3</sub>-С<sub>6</sub>-циклоалкил” означает насыщенное, одновалентное, моноциклическое углеводородное кольцо, которое содержит 3, 4, 5 или 6 атомов углерода. Указанная С<sub>3</sub>-С<sub>6</sub>-циклоалкильная группа представляет собой, например, циклопропильную, циклобутильную, циклопентильную или циклогексильную группу.

Соединения согласно настоящему изобретению представляют собой соединения формулы (I) и их соли, сольваты и сольваты солей, а также соединения, охватываемые формулой (I) и указанные ниже в качестве рабочих примеров, и их соли, сольваты и сольваты их солей, при условии, что соединения, охватываемые формулой (I) и указанные ниже, уже не являются солями, сольватами и сольватами солей.

Соединения согласно настоящему изобретению могут, в зависимости от их структуры, существовать в различных стереоизомерных формах, т.е. в форме конфигурационных изомеров или же, при необходимости, конформационных изомеров (энантиомеров и/или диастереомеров, в том числе в случае ротамеров и атропоизомеров). Таким образом, настоящее изобретение охватывает энантиомеры и диастереомеры и их соответствующие смеси. Стереοизомерно однородные компоненты могут быть выделены из таких смесей энантиомеров и/или диастереомеров известным способом; для этого предпочтительно

используют процессы хроматографии, особенно ВЭЖХ хроматографию на ахиральной или хиральной фазе.

Настоящее изобретение охватывает все возможные таутомеры соединений согласно настоящему изобретению в виде отдельных таутомеров или в виде любой смеси указанных таутомеров в любом соотношении.

В контексте настоящего изобретения термин «энантиомерно чистый» понимается как означающий, что рассматриваемое соединение в отношении абсолютной конфигурации хирального центра присутствует в энантиомерном избытке более 95%, предпочтительно более 97%. Энантиомерный избыток (значение ee) в этом случае рассчитывается путем оценки соответствующей хроматограммы ВЭЖХ на хиральной фазе с помощью следующей формулы:

$$ee = [E^A (\text{площадь}\%) - E^B (\text{площадь}\%)] \times 100\% / [E^A (\text{площадь}\%) + E^B (\text{площадь}\%)]$$

(E<sup>A</sup>: энантиомер в избытке, E<sup>B</sup>: энантиомер в недостатке)

Настоящее изобретение также охватывает все подходящие изотопные варианты соединений согласно настоящему изобретению. Под изотопным вариантом соединения согласно настоящему изобретению в контексте настоящего изобретения понимается соединение, в котором по меньшей мере один атом в составе соединения согласно настоящему изобретению заменен на другой атом с тем же атомным номером, но с атомной массой, отличной от атомной массы, которая обычно или преимущественно встречается в природе. Примерами изотопов, которые могут быть введены в соединение согласно настоящему изобретению, являются изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, серы, фтора, хлора, брома и йода, такие как <sup>2</sup>H (дейтерий), <sup>3</sup>H (тритий), <sup>13</sup>C, <sup>14</sup>C, <sup>15</sup>N, <sup>17</sup>O, <sup>18</sup>O, <sup>32</sup>P, <sup>33</sup>P, <sup>33</sup>S, <sup>34</sup>S, <sup>35</sup>S, <sup>36</sup>S, <sup>18</sup>F, <sup>36</sup>Cl, <sup>82</sup>Br, <sup>123</sup>I, <sup>124</sup>I, <sup>129</sup>I и <sup>131</sup>I. Конкретные изотопные варианты соединения согласно настоящему изобретению, особенно те, в которые включены один или несколько радиоактивных изотопов, могут быть полезны, например, для изучения механизма действия или распределения активного ингредиента в организме; из-за сравнительно легкой подготовки и обнаруживаемости для этой цели особенно подходят соединения, меченные изотопами <sup>3</sup>H или <sup>14</sup>C. Кроме того, включение изотопов, например дейтерия, может привести к особым терапевтическим преимуществам вследствие большей метаболической стабильности соединения, например, к увеличению периода полувыведения в организме или снижению необходимой активной дозы; такие модификации соединений согласно настоящему изобретению могут поэтому в некоторых случаях также представлять собой предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения. Изотопные варианты соединений согласно настоящему изобретению могут быть получены способами, известными специалистам в данной области техники, например, способами, описанными



далее, и способами, описанными в рабочих примерах, с использованием соответствующих изотопных модификаций соответствующих реагентов и/или исходных соединений.

Предпочтительными солями в контексте настоящего изобретения являются физиологически приемлемые соли соединений согласно настоящему изобретению. Однако настоящее изобретение охватывает также соли, которые сами по себе непригодны для фармацевтического применения, но которые можно использовать, например, для выделения или очистки соединений согласно настоящему изобретению.

Физиологически приемлемые соли соединений согласно настоящему изобретению включают кислотнo-аддитивные соли минеральных кислот, карбоновых кислот и сульфокислот, например, соли соляной, бромистоводородной, серной, фосфорной, метансульфокислоты, этансульфокислоты, толуолсульфокислоты, бензолсульфокислоты, нафталиндисульфокислоты, уксусной кислоты, трифторуксусной кислоты, пропионовой кислоты, молочной кислоты, винной кислоты, яблочной кислоты, лимонной кислоты, фумаровой кислоты, малеиновой кислоты и бензойной кислоты.

Физиологически приемлемые соли соединений согласно настоящему изобретению также включают соли обычных оснований, в качестве примера и предпочтительно соли щелочных металлов (например, соли натрия и калия), соли щелочноземельных металлов (например, соли кальция и магния) и соли аммония, производные аммиака или органических аминов, содержащих от 1 до 16 атомов углерода, например и предпочтительно, этиламин, диэтиламин, триэтиламин, этилдиизопропиламин, моноэтаноламин, диэтаноламин, триэтаноламин, дициклогексиламин, диметиламиноэтанол, прокаин, дибензиламин, *N*-метилморфолин, аргинин, лизин, этилендиамин, *N*-метилпиперидин и холин.

Настоящее изобретение охватывает все возможные соли соединений согласно настоящему изобретению в виде отдельных солей или в виде любой смеси указанных солей в любом соотношении.

Сольваты в контексте настоящего изобретения описываются как такие формы соединений согласно настоящему изобретению, которые образуют комплекс в твердом или жидком состоянии путем координации с молекулами растворителя. Соединения согласно настоящему изобретению могут содержать полярные растворители, в частности, воду, метанол или этанол, например, в качестве структурного элемента кристаллической решетки соединений. Гидраты представляют собой специфическую форму сольватов, в которых координация происходит с водой. Количество полярных растворителей, в частности воды, может находиться в стехиометрическом или нестехиометрическом соотношении. В случае стехиометрических сольватов, *например* гидрат, полу-, (семи-), моно-, полтора-, ди-, три-,

тетра-, пента- и т.д. сольваты или гидраты возможны, соответственно. Настоящее изобретение включает все такие гидраты или сольваты.

Кроме того, соединения согласно настоящему изобретению могут существовать в виде N-оксидов, что определяется тем, что по меньшей мере один азот соединений согласно настоящему изобретению окисляется известным образом. Настоящее изобретение включает все такие возможные N-оксиды.

Настоящее изобретение дополнительно также охватывает пролекарства соединений согласно настоящему изобретению. Термин «пролекарства» охватывает соединения, которые со своей стороны могут быть биологически активными или неактивными, но превращаются во время своего пребывания в организме в соединения согласно настоящему изобретению (например, путем метаболизма или гидролиза).

Предпочтительными являются соединения формулы (I), в которой

- R<sup>1</sup> представляет собой водород, фтор,
  - R<sup>2</sup> представляет собой водород, фтор,
  - R<sup>3</sup> представляет собой хлор или трифторметил,
  - R<sup>4</sup> представляет собой водород или метил,
  - R<sup>5</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкил,
  - X<sub>1</sub> представляет собой азот или углерод,
  - X<sub>2</sub> представляет собой азот или углерод,
- и их солям, их сольватам и сольватам их солей.

Предпочтительными являются соединения формулы (I), в которой

- R<sup>1</sup> представляет собой водород, фтор,
  - R<sup>2</sup> представляет собой водород, фтор,
  - R<sup>3</sup> представляет собой хлор или трифторметил,
  - R<sup>4</sup> представляет собой водород или метил,
  - R<sup>5</sup> представляет собой метил, этил, н-пропил, изопропил, 2,2-диметил-пропил, изобутил,
  - X<sub>1</sub> представляет собой азот или углерод,
  - X<sub>2</sub> представляет собой азот или углерод,
- и их соли, их сольваты и сольваты их солей.

Предпочтительными также являются соединения формулы (I), в которой

- R<sup>1</sup> представляет собой водород,
- R<sup>2</sup> представляет собой водород,
- R<sup>3</sup> представляет собой хлор или трифторметил,
- R<sup>4</sup> представляет собой водород или метил,

R<sup>5</sup> представляет собой метил, этил, н-пропил, изопропил, 2,2,-диметил-пропил, изобутил,

X<sub>1</sub> представляет собой углерод или азот,

X<sub>2</sub> представляет собой углерод,

и их соли, их сольваты и сольваты их солей.

Предпочтительными также являются соединения формулы (I), в которой

R<sup>1</sup> представляет собой водород,

R<sup>2</sup> представляет собой водород,

R<sup>3</sup> представляет собой хлор или трифторметил,

R<sup>4</sup> представляет собой водород,

R<sup>5</sup> представляет собой метил, этил, н-пропил, изопропил, 2,2-диметил-пропил, изобутил,

X<sub>1</sub> представляет собой углерод,

X<sub>2</sub> представляет собой углерод,

и их соли, их сольваты и сольваты их солей.

Предпочтительными также являются соединения формулы (I), в которой

R<sup>1</sup> представляет собой водород,

R<sup>2</sup> представляет собой водород,

R<sup>3</sup> представляет собой хлор,

R<sup>4</sup> представляет собой водород,

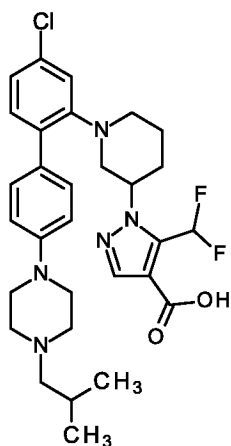
R<sup>5</sup> представляет собой изобутил,

X<sub>1</sub> представляет собой углерод,

X<sub>2</sub> представляет собой углерод,

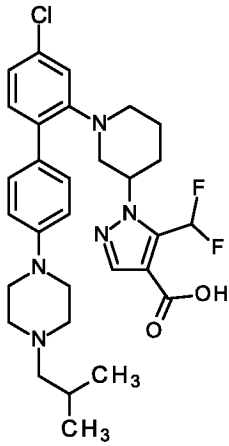
и их соли, их сольваты и сольваты их солей.

Предпочтительным также является соединение формулы



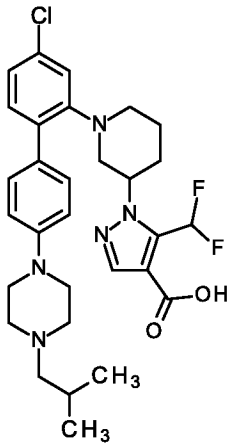
и его соли, его сольваты или сольваты его солей.

Предпочтительным также является соединение формулы



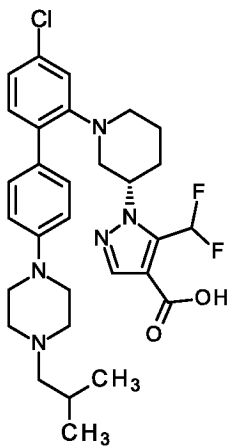
энантиомер 1, и его соли, его сольваты или сольваты его солей.

Предпочтительным также является соединение формулы



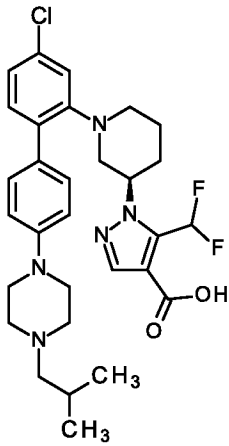
энантиомер 2, и его соли, его сольваты или сольваты его солей.

Предпочтительным также является соединение формулы



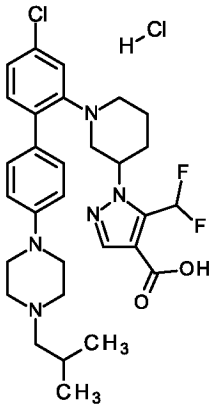
и его соли, его сольваты или сольваты его солей.

Предпочтительным также является соединение формулы

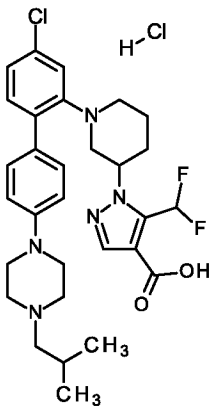


и его соли, его сольваты или сольваты его солей.

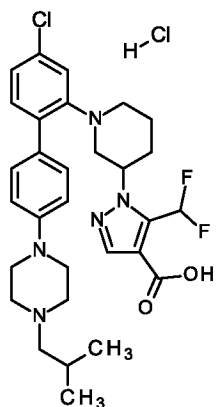
Особенно предпочтительным является соединение формулы



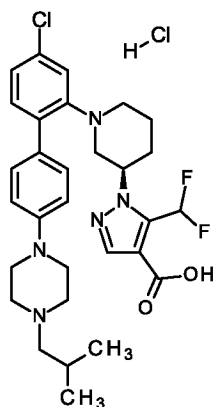
Особенно предпочтительным является соединение формулы, энантиомер 1



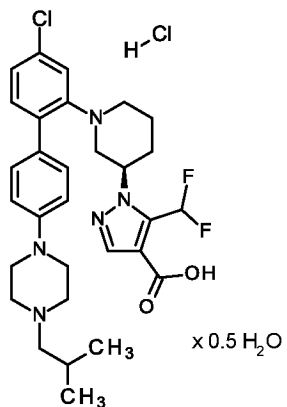
Особенно предпочтительным является соединение формулы, энантиомер 2



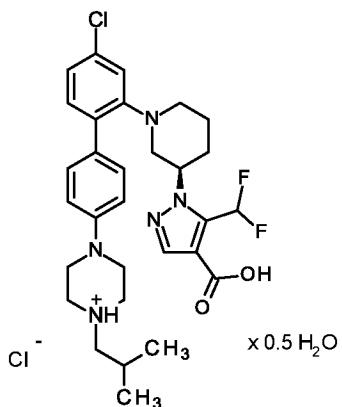
Особенно предпочтительным является соединение формулы



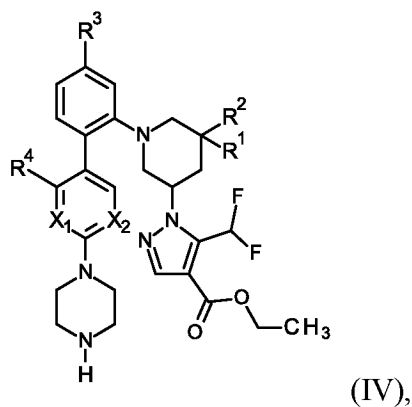
Особенно предпочтительным является соединение формулы



Особенно предпочтительным является соединение формулы



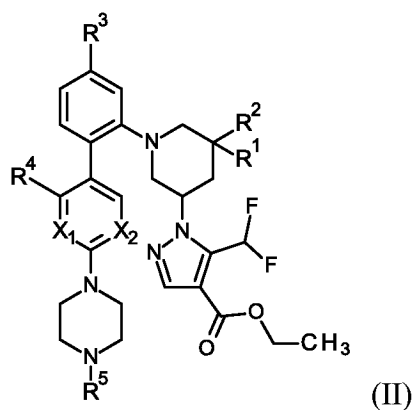
Настоящее изобретение относится к способу получения соединений формулы (I) или его солей, его сольватов или сольватов его солей, где на первой стадии [B] соединения формулы (IV)



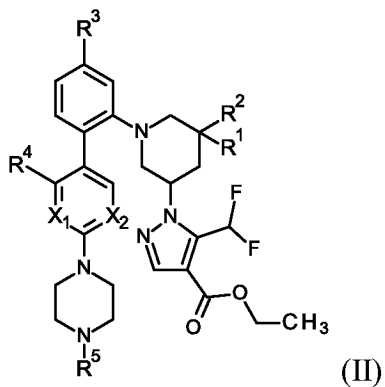
в которой  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  и  $X_1$  и  $X_2$  имеют значения, как определено выше, вводят в реакцию с соединениями формулы (III)



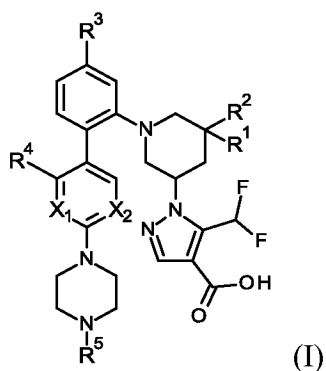
в которой  $R^{5a}$  представляет собой  $C_1$ - $C_3$ -алкил, предпочтительно изопропил в присутствии восстанавливающего агента, подходящего основания и подходящего растворителя с получением соединений формулы (II)



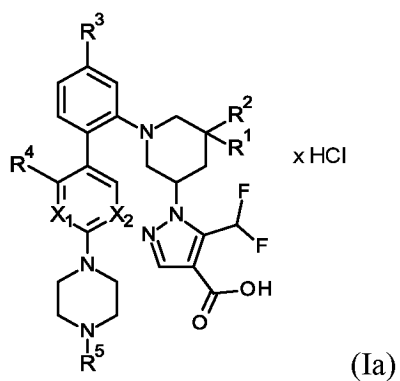
в которой  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  и  $X_1$  и  $X_2$  имеют значения, как определено выше,  
и  
на второй стадии [A]  
соединения формулы (II)



вводят в реакцию с основанием в подходящем растворителе с получением соединений  
формулы (I),



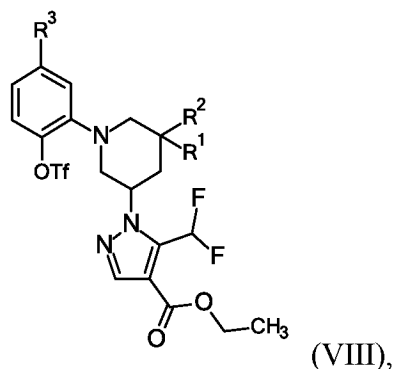
в которой  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  и  $X_1$  и  $X_2$  имеют значения, как определено выше.  
Необязательно соединения формулы (I) превращают на третьей стадии [A]\*  
в соответствующие соли формулы (Ia)



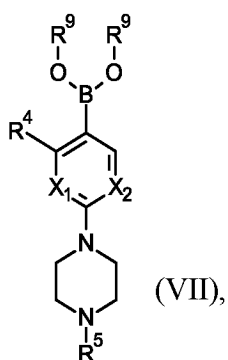
в присутствии подходящей кислоты в подходящем растворителе,



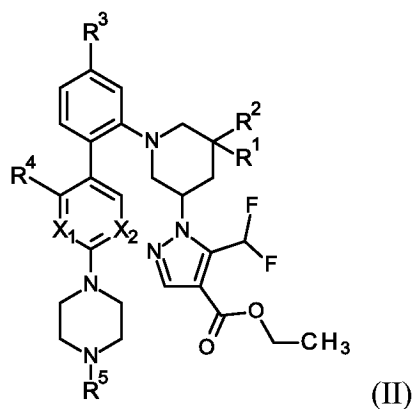
в которой  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  и  $X_1$  и  $X_2$  имеют значения, как определено выше,  
или альтернативно  
на первой стадии [D] соединения формулы (VIII)



в которой  $R^1$ ,  $R^2$  и  $R^3$  имеют значения, как определено выше,  
вводят в реакцию с соединениями формулы (VII)

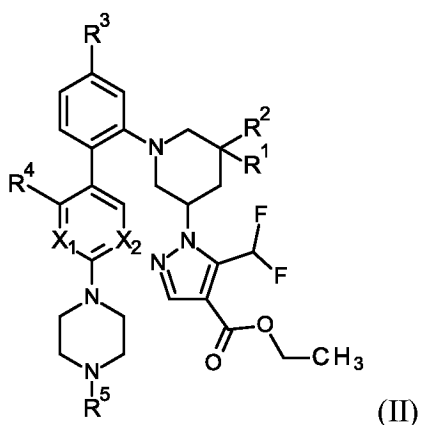


в которой  $R^4$ ,  $R^5$  и  $X_1$  и  $X_2$  имеют значения, как определено выше,  
и в которой  $R^9$  представляет собой водород, метил, или оба  $R^9$  образуют с соседними  
атомами кислорода 4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан,  
в присутствии источника палладия, подходящего лиганда и основания с получением  
соединений формулы (II)

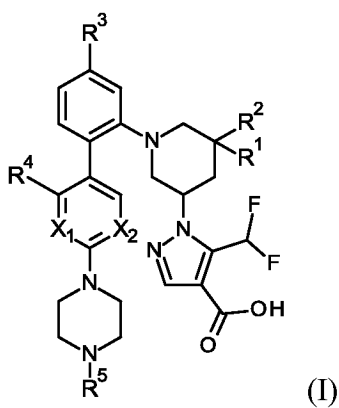


в которой  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  и  $X_1$  и  $X_2$  имеют значения, как определено выше,  
и

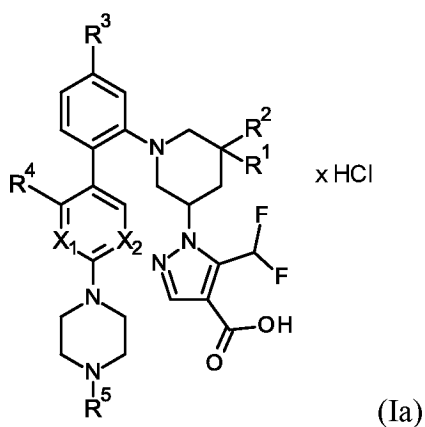
на второй стадии [A]  
соединения формулы (II)



вводят в реакцию с основанием в подходящем растворителе с получением соединений формулы (I),



в которой  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  и  $X_1$  и  $X_2$  имеют значения, как определено выше.  
Необязательно соединения формулы (I) превращают на третьей стадии [A]\*  
в соответствующие соли формулы (Ia)



в присутствии подходящей кислоты в подходящем растворителе.

#### Реакция [A]\* (образование соли)

Реакцию [A]\* обычно проводят в инертных растворителях в присутствии кислоты,

предпочтительно в диапазоне температур от 0°С до 60°С при атмосферном давлении.

Подходящими кислотами для образования солей обычно являются серная кислота, хлороводород/соляная кислота, бромид водорода/бромистоводородная кислота, фосфорная кислота, уксусная кислота, трифторуксусная кислота, толуолсульфо кислота, метансульфо кислота или трифторметансульфо кислота или их смеси, необязательно с добавлением воды. Предпочтительны соляная кислота, бромид водорода, толуолсульфо кислота, метансульфо кислота или серная кислота.

Подходящими инертными растворителями для образования солей являются, например, простые эфиры, такие как простой диэтиловый эфир, диоксан, тетрагидрофуран, простой диметиловый эфир гликоля или простой диметиловый эфир диэтиленгликоля, или другие растворители, такие как ацетон, этилацетат, этанол, *n*-пропанол, изопропанол, ацетонитрил, диметилсульфоксид, *N,N*-диметилформамид, *N,N*-диметилацетамид, *N,N'*-диметилпропиленмочевина (DMPU) или *N*-метилпирролидон (NMP). Также можно использовать смеси указанных растворителей. Предпочтение отдается простому диэтиловому эфиру, диоксану, тетрагидрофурану или смесям этих растворителей.

#### Реакция [A] (гидролиз сложного эфира)

Гидролиз сложноэфирной группы в соединениях формулы II проводят обычными методами, обрабатывая сложные эфиры в инертных растворителях кислотами или основаниями, причем в последнем варианте первоначально образовавшиеся соли превращают в свободные карбоновые кислоты обработкой кислотой. В случае *трет*-бутиловых сложных эфиров гидролиз сложного эфира предпочтительно проводят кислотами.

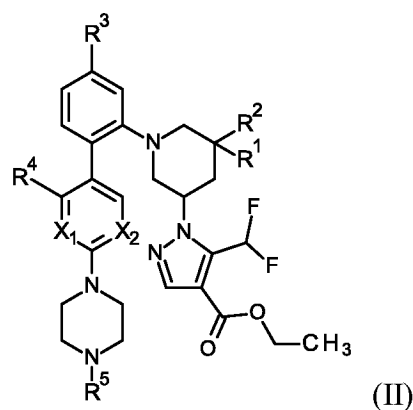
Подходящими инертными растворителями для этих реакций являются вода или органические растворители, обычные для расщепления сложных эфиров. Они предпочтительно включают спирты, такие как метанол, этанол, *n*-пропанол, изопропанол, *n*-бутанол или *трет*-бутанол, простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан или 1,2-диметоксиэтан, или другие растворители, такие как дихлорметан, ацетон, метилэтилкетон, *N,N*-диметилформамид или диметилсульфоксид. В равной степени можно использовать смеси этих растворителей. В случае гидролиза основного сложного эфира предпочтение отдается использованию смесей воды с диоксаном, тетрагидрофураном, метанолом, этанолом и/или диметилформамидом или смесей тетрагидрофурана и метанола или этанола. В случае реакции с трифторуксусной кислотой предпочтительно используют дихлорметан, а в случае реакции с хлороводородом предпочтительно использует тетрагидрофуран, диэтиловый эфир, диоксан или воду.

Подходящими основаниями являются обычные неорганические основания. В частности, они включают гидроксиды щелочных или щелочноземельных металлов, например, гидроксид лития, гидроксид натрия, гидроксид калия или гидроксид бария, или карбонаты щелочных или щелочноземельных металлов, такие как карбонат натрия, карбонат калия или карбонат кальция. Предпочтение отдается гидроксиду лития, гидроксиду натрия или гидроксиду калия.

Подходящими кислотами для гидролиза сложного эфира обычно являются серная кислота, хлороводород/соляная кислота, бромистый водород/бромистоводородная кислота, фосфорная кислота, уксусная кислота, трифторуксусная кислота, толуолсульфо кислота, метансульфо кислота или трифторметансульфо кислота или их смеси, необязательно с добавлением воды. Предпочтение отдается хлороводороду или трифторуксусной кислоте в случае трет-бутиловых сложных эфиров и соляной кислоте в случае метиловых сложных эфиров.

Гидролиз сложного эфира обычно проводят в диапазоне температур от  $-20^{\circ}\text{C}$  до  $+120^{\circ}\text{C}$ , предпочтительно от  $0^{\circ}\text{C}$  до  $+80^{\circ}\text{C}$ .

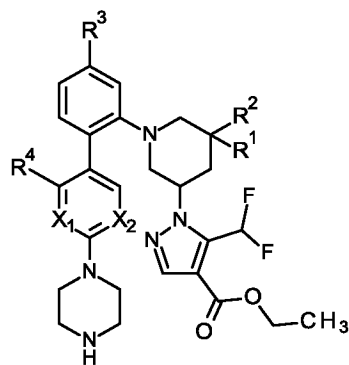
Соединения формулы (II)



в которой  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  и  $X_1$  и  $X_2$  имеют значения, как определено выше, являются новыми.

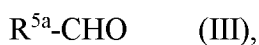
Соединения формулы (II) могут быть синтезированы из соответствующих исходных соединений формулы (IV) путем

[B] реакции соединений формулы (IV)

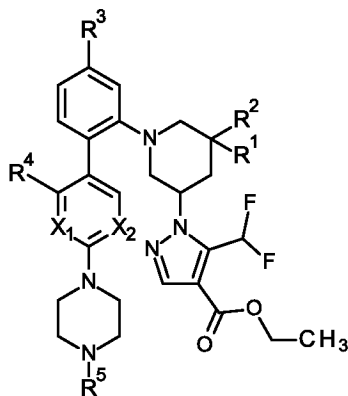


(IV),

в которой  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  и  $X_1$  и  $X_2$  имеют значения, как определено выше,  
с соединениями формулы (III)



в которой  $R^{5a}$  представляет собой  $C_1$ - $C_3$ -алкил, предпочтительно изопропил,  
в присутствии восстанавливающего агента, подходящего основания и подходящего  
растворителя с получением соединений формулы (II)



(II)

в которой  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  и  $X_1$  и  $X_2$  имеют значения, как определено выше.

#### Реакция [B] (восстановительное аминирование)

Реакцию на стадии [B] обычно проводят в инертных растворителях в присутствии восстанавливающего агента, при необходимости в присутствии основания и/или необязательно дегидратирующего агента, предпочтительно в диапазоне температур от  $0^\circ\text{C}$  до  $60^\circ\text{C}$  при атмосферном давлении.

Подходящими восстановителями для восстановительного аминирования являются обычные для таких целей боргидриды щелочных металлов, такие как боргидрид натрия, цианоборгидрид натрия или триацетоксиборгидрид натрия, предпочтение отдается использованию триацетоксиборгидрида натрия.

Добавление кислоты, такой как, в частности, уксусная кислота, и/или дегидратирующего агента, например, молекулярного сита, или триметилортоформиата, или триэтилортоформиата, может быть выгодным в этих реакциях.

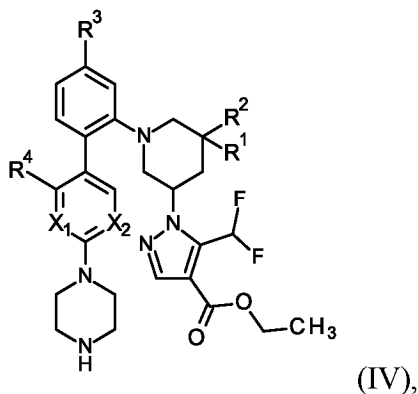
Основаниями являются, например, органические основания, такие как триалкиламины, например, триэтиламин, N-метилморфолин, N-метилпиперидин, 4-диметиламинопиридин, или диизопропилэтиламин, или пиридин. Основания, такие как, в частности, N,N-диизопропилэтиламин и триэтиламин, могут оказаться полезными в этих реакциях.

Подходящими растворителями для этих реакций являются, в частности, спирты, такие как метанол, этанол, *n*-пропанол или изопропанол, простые эфиры, такие как диизопропиловый эфир, метил-трет-бутиловый эфир, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан или 1,2-диметоксиэтан, полярные апротонные растворители, такие как как ацетонитрил или *N,N*-диметилформамид (DMF) или смеси таких растворителей; предпочтение отдается использованию тетрагидрофурана.

Реакции обычно проводят в диапазоне температур от 0°C до +60°C.

Альдегиды формулы (III) коммерчески доступны, известны или могут быть синтезированы из известных исходных материалов известными способами.

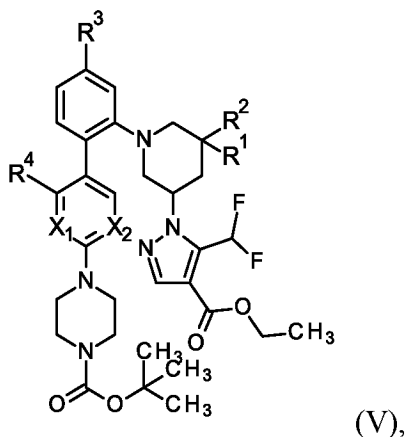
Соединения формулы (IV)



в которой  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  и  $X_1$  и  $X_2$  имеют значения, как определено выше, являются новыми.

Соединения формулы (IV) могут быть синтезированы из соответствующих соединений формулы (V) посредством

[C] реакции соединения формулы (V)



в которой  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  и  $X_1$  и  $X_2$  имеют значения, как определено выше, в присутствии подходящей кислоты и подходящего растворителя.

#### Реакция [C] (удаление защитной группы)

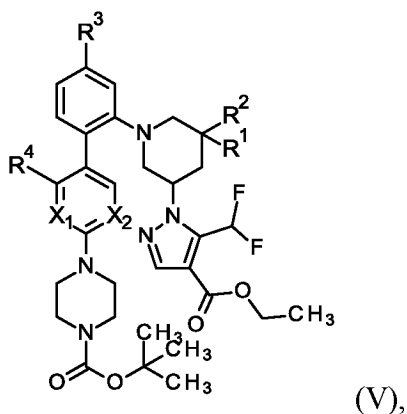
Реакцию [C] обычно проводят в инертных растворителях в присутствии подходящей кислоты, предпочтительно в диапазоне температур от  $0^\circ\text{C}$  до  $60^\circ\text{C}$  при атмосферном давлении.

Кислоты представляют собой, например, органические или неорганические кислоты, такие как серная кислота, хлороводород/соляная кислота, бромид водорода/бромистоводородная кислота, фосфорная кислота, уксусная кислота, трифторуксусная кислота, толуолсульфоновая кислота, метансульфоновая кислота или трифторметансульфоновая кислота, или их смеси, необязательно с добавлением воды. Предпочтение отдается хлороводороду или трифторуксусной кислоте.

Подходящими растворителями для этих реакций являются, в частности, спирты, такие как метанол, этанол, н-пропанол или изопропанол, простые эфиры, такие как диизопропиловый эфир, метил-трет-бутиловый эфир, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан или 1,2-диметоксиэтан, полярные апротонные растворители, такие как ацетонитрил или N,N-диметилформамид (DMF) или смеси таких растворителей; предпочтение отдается использованию тетрагидрофурана.

Реакции обычно проводят в диапазоне температур от  $0^\circ\text{C}$  до  $+60^\circ\text{C}$ .

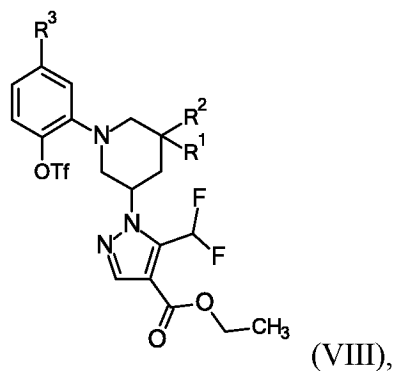
Соединения формулы (V)



в которой  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  и  $X_1$  и  $X_2$  имеют значения, как определено выше, являются новыми.

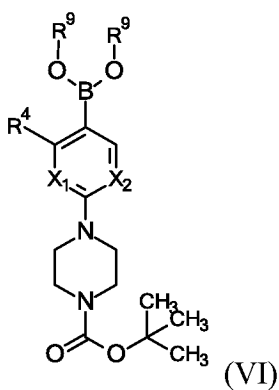
Соединения формулы (V) могут быть синтезированы из соответствующих соединений формулы (VIII)

посредством [G] реакции соединений формулы (VIII)



в которой  $R^1$ ,  $R^2$  и  $R^3$  имеют значения, как определено выше,  
в присутствии подходящего палладиевого катализатора, основания и подходящего растворителя

с соединениями формулы (VI)



в которой  $R^4$ ,  $R^9$  и  $X_1$  и  $X_2$  имеют значения, как определено выше.



### Реакция [G] (реакция сочетания Сузуки)

Реакцию [G] обычно проводят в присутствии подходящего палладиевого катализатора и подходящего основания в инертных растворителях, предпочтительно в диапазоне температур от комнатной до температуры кипения растворителей с возвратом флегмы при атмосферном давлении.

Инертными растворителями для стадии реакции [G] являются, например, спирты, такие как метанол, этанол, н-пропанол, изопропанол, н-бутанол или трет-бутанол, простой эфир, такой как диэтиловый эфир, диоксан, тетрагидрофуран, гликольдиметиловый эфир или диэтиленгликольдиметиловый эфир, углеводороды, такие как бензол, ксилол, толуол, гексан, циклогексан или петролейное масло или другие растворители, такие как диметилформамид (DMF), диметилсульфоксид (DMSO), *N,N'*-диметилпропиленмочевина (DMPU), *N*-метилпирролидон (NMP), пиридин, ацетонитрил или также вода. Также можно использовать смеси вышеупомянутых растворителей. Предпочтительной является смесь диметилформамид/вода и толуол/этанол.

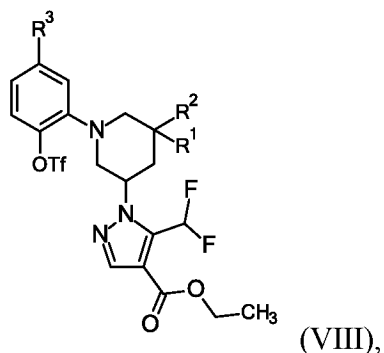
Подходящими основаниями для реакционных стадий являются обычные неорганические основания. К ним, в частности, относятся гидроксиды щелочных или щелочноземельных металлов, например, гидроксид лития, гидроксид натрия, гидроксид калия или гидроксид бария, гидрокарбонаты щелочных металлов, такие как гидрокарбонат натрия или калия, или карбонаты щелочных металлов или щелочноземельных металлов, такие как карбонат лития, натрия, калия, кальция или цезия, или гидрофосфаты щелочных металлов, такие как динатрий или дикалий гидрофосфат. Предпочтительно используемые основания представляют собой карбонат натрия или калия.

Примерами подходящих палладиевых катализаторов для стадий реакции [«реакция сочетания Сузуки»] являются, например, палладий на угле, ацетат палладия (II), тетраакис-(трифенилфосфин)-палладий (0), бис-(трифенилфосфин)-палладий (II) хлорид, бис-(ацетонитрил)-палладий(II) хлорид и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]-дихлорпалладий(II)-дихлорметан-комплекс [ср. например, Hassan J. et al., *Chem. Rev.* 102, 1359-1469 (2002)].

Стадии реакции обычно проводят в диапазоне температур от +20°C до +150°C, предпочтительно от +50°C до +100°C.

Соединения формулы (VI) являются новыми, коммерчески доступными или доступными с помощью известных способов.

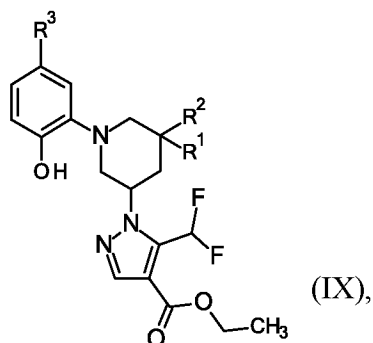
Соединения формулы (VIII)



в которой  $R^1$ ,  $R^2$  и  $R^3$  имеют значения, как определено выше являются новыми.

Соединения формулы (VIII) могут быть получены

[H] путем реакции соединений формулы (IX)



в которой

$R^1$ ,  $R^2$  и  $R^3$  имеют значения, как определено выше,

с ангидридом трифторметансульфоновой кислоты в присутствии основания и инертного растворителя.

#### Реакция [H] (трифлатизация)

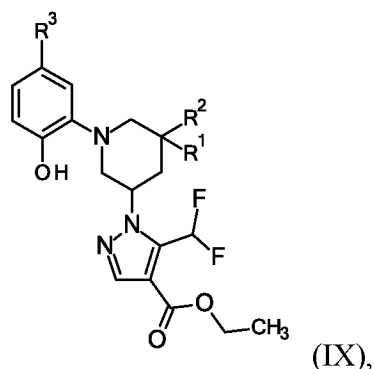
Реакцию [H] обычно проводят с ангидридом трифторметансульфоновой кислоты в присутствии основания в инертных растворителях, предпочтительно в диапазоне температур от комнатной до температуры кипения растворителей с возвратом флегмы при атмосферном давлении.

Основаниями являются, например, органические основания, такие как щелочные амины или пиридины, или неорганические основания, такие как гидроксид натрия, гидроксид лития или гидроксид калия, или карбонаты щелочных металлов, такие как карбонат цезия, карбонат натрия или карбонат калия, или алкоксиды, такие как трет-бутоксид калия или трет-бутоксид натрия, или пиридины, такие как пиридин или 2,6-лутидин, или щелочные амины, такие как триэтиламин или  $N,N$ -диизопропилэтиламин; предпочтение отдается

триэтиламину.

Инертными растворителями являются, например, простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, метил- *трет*-бутиловый эфир, 1,2-диметоксиэтан, диоксан или тетрагидрофуран, или другие растворители, такие как дихлорметан, диметилформамид, диметилацетамид, ацетонитрил или пиридин, или смеси растворителей; предпочтение отдается дихлорметану.

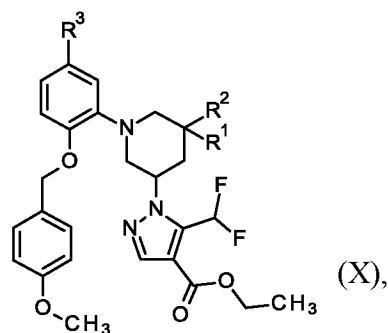
Соединения формулы (IX)



в которой  $R^1$ ,  $R^2$  и  $R^3$  имеют значения, как определено выше являются новыми.

Соединения формулы (IX) могут быть получены

[I] посредством реакции соединений формулы (X)



в которой

$R^1$ ,  $R^2$  и  $R^3$  имеют значения, как определено выше,

с кислотой необязательно в инертном растворителе.

#### Реакция [I] (кислотное удаление защитной группы)

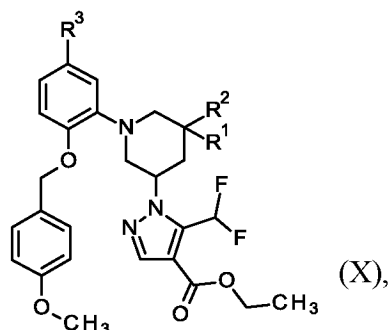
Реакцию [I] обычно проводят с кислотой в инертных растворителях или без растворителя, предпочтительно в диапазоне температур от 0°C до температуры кипения растворителей при атмосферном давлении.

Инертными растворителями являются, например, галогенированные углеводороды, такие как дихлорметан, трихлорметан, четыреххлористый углерод или 1,2-дихлорэтан, спирты, такие как метанол или этанол, простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, метил-

*трет*-бутиловый эфир, 1,2-диметоксиэтан, диоксан или тетрагидрофуран, или другие растворители, такие как диметилформамид, диметоксиэтан, N-метилпирролидон, диметилацетамид, ацетонитрил, ацетон или пиридин, или смеси растворителей; предпочтение отдается дихлорметану или диоксану.

Подходящими кислотами для кислотного удаления защитной группы обычно являются серная кислота, хлороводород/соляная кислота, бромид водорода/бромистоводородная кислота, фосфорная кислота, уксусная кислота, трифторуксусная кислота, толуолсульфоновая кислота, метансульфоновая кислота или трифторметансульфоновая кислота или их смеси, необязательно с добавлением воды. Предпочтение отдается хлороводороду или трифторуксусной кислоте.

Соединения формулы (X)

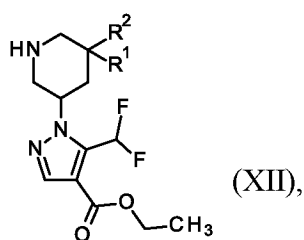


в которой

$R^1$ ,  $R^2$  и  $R^3$  имеют значения, как определено выше, являются новыми.

Соединения формулы (X) могут быть получены

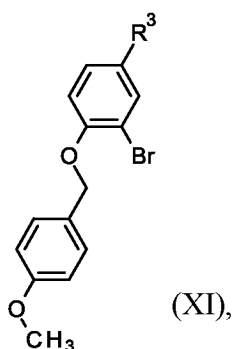
[J] посредством реакции соединений формулы (XII)



в которой

$R^1$  и  $R^2$  имеют значения, как определено выше,

с соединениями формулы (XI)



в которой

$R^3$  имеет значения, как определено выше,

в присутствии источника палладия, подходящего лиганда и основания.

### Реакция [J] (реакция копуляции Бухвальда - Хартвига)

Реакцию [J] обычно проводят в присутствии источника палладия, подходящего лиганда и основания в инертных растворителях, предпочтительно в диапазоне температур от комнатной до температуры кипения растворителей с возвратом флегмы при атмосферном давлении.

Источником палладия и подходящим лигандом являются, например, палладий на угле, палладий (II)-ацетат, трис(добензилиденацетон)палладий(0), тетракис-(трифенилфосфин)-палладий(0), бис-(трифенилфосфин)палладия (II) хлорид, бис-(ацетонитрил)-палладия (II) хлорид, [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен] дихлорпалладий (II) и соответствующий дихлорметановый комплекс, необязательно в сочетании с дополнительными фосфановыми лигандами, как например, 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил (BINAP), (2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) метансульфонат (XPhos-Pd-G3, CAS-No: 1445085-55-1), (2-бифенил)ди-трет-бутилфосфин, дициклогексил[2',4',6'-трис(1-метилэтил)бифенил-2-ил]фосфан (XPhos, CAS-No: 564483-18-7), бис(2-фенилфосфинофенил) эфир (DPEphos) или 4,5-бис (дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (Xantphos: CAS-No: 161265-03-8) [см., например, Nassan J. et al., *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1359-1469], 2-(дициклогексилфосфин)-3,6-диметокси-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил (BrettPhos, CAS-No: 1070663-78-3), 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметоксибифенил (SPhos, CAS-No: 657408-07-6), 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропоксибифенил (RuPhos, CAS-No: 787618-22-8), 2-(ди-трет-бутилфосфино)-3-метокси-6-метил-2',4',6'-три-изопропил-1,1'-бифенил (RockPhos) и 2-ди-трет-бутилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил (*mpet*-бутилXPhos). Также можно использовать соответствующие предварительные катализаторы, такие как хлор-[2-(дициклогексилфосфин)-3,6-диметокси-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил][2-(2-

аминоэтил)-фенил]палладий(II) (прекатализаторы BrettPhos) [см., например, S. L. Buchwald et al., *Chem. Sci.* **2013**, 4, 916] необязательно в сочетании с дополнительными фосфиновыми лигандами, такими как 2-(дициклогексилфосфин)-3,6-диметокси-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил (BrettPhos).

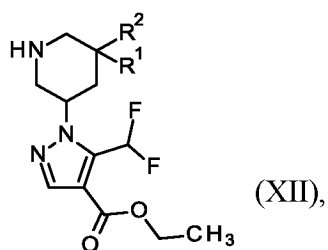
Предпочтение отдается 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтилу (BINAP), трис(добензилиденацетон)палладию(0) или в комбинации с 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантеном (Xantphos) или дициклогексил[2',4',6'-трис(1-метилэтил)бифенил-2-ил]фосфану (XPhos).

Основаниями являются, например, подходящие неорганические или органические основания, такие как, например, карбонаты щелочных или щелочноземельных металлов, такие как карбонат лития, натрия, калия, кальция или цезия, или бикарбонат натрия или бикарбонат калия, гидрокарбонаты щелочных металлов, такие как гидрокарбонат натрия или гидрокарбонат калия, гидроксиды щелочных металлов или щелочноземельных металлов, такие как гидроксид натрия, бария или калия; фосфаты щелочных металлов или щелочноземельных металлов, такие как фосфат калия; алкоголяты щелочных металлов, такие как трет-бутилат натрия или калия и метанолат натрия, феноляты щелочных металлов, такие как фенолят натрия, ацетат калия, амиды, такие как амид натрия, бис(триметилсилил)амид лития, натрия или калия или диизопропиламид лития, или органические амины, например, 1,5-диазабицикло[4.3.0]нон-5-ен (DBN), 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU). Предпочтение отдается карбонату цезия, карбонату натрия, карбонату калия или гидрокарбонату натрия.

Инертными растворителями являются, например, простые эфиры, такие как диоксан, диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, 2-метилтетрагидрофуран, ди-*n*-бутиловый эфир, циклопентилметилловый эфир, диметилловый эфир гликоля или диэтиленгликольдиметилловый эфир, спирты, такие как *tert*-бутанол или амиловые спирты, или диметилформамид, диметилацетамид, диметилсульфоксид, N-метилпирролидон, толуол или ацетонитрил, или смеси растворителей; предпочтение отдается *tert*-бутанолу, 1,4-диоксану и толуолу.

Соединения формулы (XI) известны или могут быть синтезированы из соответствующих коммерчески доступных исходных соединений известными способами.

Соединения формулы (XII) являются новыми

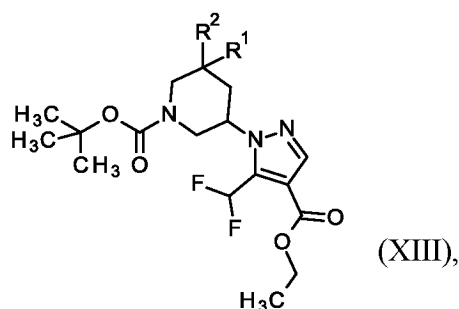


в которой

$R^1$  и  $R^2$  имеют значения, как определено выше.

Соединения формулы (XII) могут быть получены

[K] посредством реакции соединений формулы (XIII)



в которой

$R^1$  и  $R^2$  имеют значения, как определено выше,

С кислотой в инертном растворителе.

#### Реакция [K] (дебоцилирование)

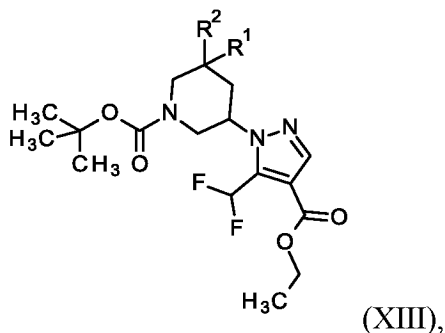
Реакцию [K] обычно проводят в инертных растворителях в присутствии подходящей кислоты, предпочтительно в диапазоне температур от  $0^\circ\text{C}$  до  $60^\circ\text{C}$  при атмосферном давлении.

Кислоты представляют собой, например, органические или неорганические кислоты, такие как серная кислота, хлороводород/соляная кислота, бромид водорода/бромистоводородная кислота, фосфорная кислота, уксусная кислота, трифторуксусная кислота, толуолсульфоновая кислота, метансульфоновая кислота или трифторметансульфоновая кислота, или их смеси, необязательно с добавлением воды. Предпочтение отдается хлороводороду или трифторуксусной кислоте.

Инертными растворителями являются спирты, такие как метанол, этанол или изопропанол, простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, метил-*трет*-бутиловый эфир, тетрагидрофуран или 1,4-диоксан, дихлорметан, полярные апротонные растворители, такие как ацетонитрил или *N,N*-диметилформамид (DMF) или

смеси таких растворителей; предпочтение отдается использованию 1,4-диоксана.

Соединения формулы (XIII)

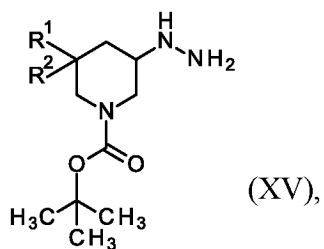


в которой

$R^1$  и  $R^2$  имеют значения, как определено выше,  
являются новыми.

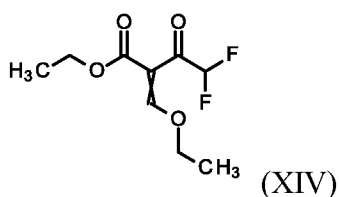
Соединения формулы (XIII) могут быть получены

[L] посредством реакции соединений формулы (XV)



в которой

$R^1$  и  $R^2$  имеют значения, как определено выше,  
с соединениями формулы (XIV)



в растворителе.

#### Реакция [L] (образование пиразола)

Реакцию [L] обычно проводят в растворителе при температурах от комнатной до температуры кипения с возвратом флегмы.

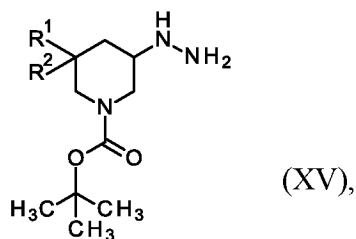
Подходящими растворителями являются спирты, такие как метанол, этанол или изопропанол, простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, метил-*трет*-бутиловый эфир, тетрагидрофуран или 1,4-диоксан, дихлорметан, полярные



апротонные растворители, такие как ацетонитрил или *N,N*-диметилформамид (DMF) или смеси таких растворителей; предпочтение отдается использованию этанола.

Соединения формулы (XIV) известны, коммерчески доступны или могут быть синтезированы из соответствующих исходных соединений известными способами.

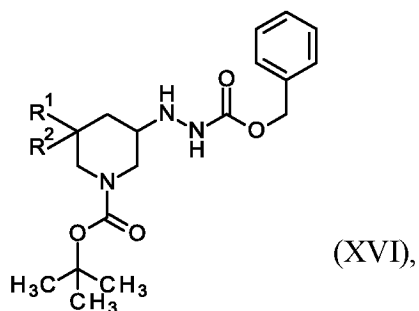
Соединения формулы (XV)



в которой  $R^1$  и  $R^2$  имеют значения, как определено выше, являются новыми.

Соединения формулы (XV) могут быть получены

[M] посредством реакции соединений формулы (XVI)



в которой

$R^1$  и  $R^2$  имеют значения, как определено выше,

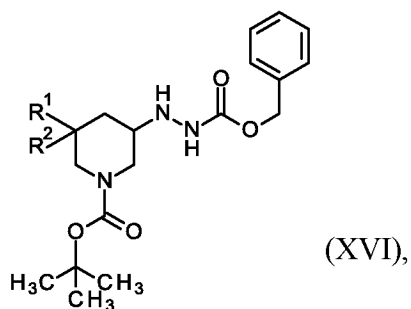
с водородом в присутствии палладия на угле в подходящем растворителе.

#### Реакция [M] (удаление защитной группы Z)

Реакцию [M] обычно проводят в присутствии палладия на угле в подходящем растворителе при температуре от комнатной до температуры кипения с возвратом флегмы, предпочтительно при 1 бар.

Подходящими растворителями являются спирты, такие как метанол, этанол или изопропанол, простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, метил-*трет*-бутиловый эфир, тетрагидрофуран или 1,4-диоксан, дихлорметан, полярные растворители, такие как ацетонитрил, *N,N*-диметилформамид (DMF), NMP, уксусная кислота или вода или смеси таких растворителей; предпочтение отдается этанолу/уксусной кислоте.

Соединения формулы (XVI)

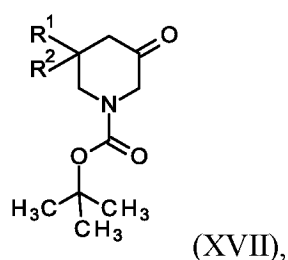


в которой

$R^1$  и  $R^2$  имеют значения, как определено выше, являются новыми.

Соединения формулы (XVI) могут быть получены

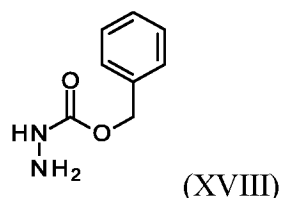
[N] посредством реакции соединений формулы (XVII)



в которой

$R^1$  и  $R^2$  имеют значения, как определено выше,

с соединением формулы (XVIII)



в присутствии восстанавливающего агента и подходящего растворителя.

#### Реакция [N] (восстановительное гидразинирование)

Реакцию [N] обычно проводят в присутствии восстанавливающего агента и подходящего растворителя в диапазоне температур от комнатной до температуры кипения растворителей при атмосферном давлении.

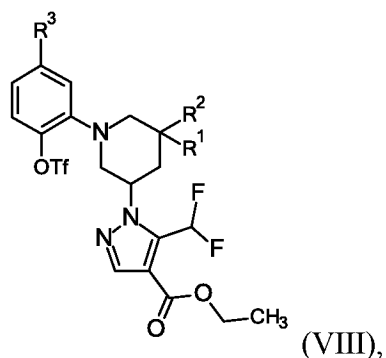
Подходящими растворителями являются спирты, такие как метанол, этанол, *n*-пропанол или изопропанол, простые эфиры, такие как диизопропиловый эфир, метил-*трет*-бутиловый эфир, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан или 1,2-диметоксиэтан, полярные апротонные растворители, такие как ацетонитрил или *N,N*-диметилформамид (DMF) или смеси таких растворителей; предпочтение отдается использованию тетрагидрофуран/метанол.

Подходящими восстановителями являются боргидриды щелочных металлов, такие как боргидрид натрия, цианоборгидрид натрия или триацетоксиборгидрид натрия; предпочтение отдается использованию боргидрида натрия.

Соединение формулы (XVIII) известно и коммерчески доступно или может быть синтезировано из соответствующих исходных соединений известными способами.

Соединение формулы (XVII) известно и коммерчески доступно или может быть синтезировано из соответствующих исходных соединений известными способами.

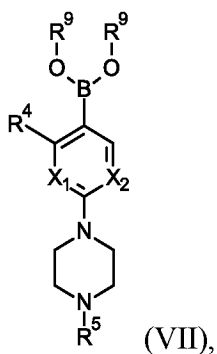
Альтернативно, соединения формулы (II) получают посредством [D] реакции соединений формулы (VIII)



в которой  $R^1$ ,  $R^2$  и  $R^3$  имеют значения, как определено выше,

с

соединениями формулы (VII)



в которой  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^9$  и  $X_1$  и  $X_2$  имеют значения, как определено выше,

в присутствии подходящего палладиевого катализатора, основания и подходящего растворителя.

Реакция [D] (реакция сочетания Сузуки)

Реакцию [D] обычно проводят в присутствии подходящего палладиевого катализатора и в инертных растворителях, предпочтительно в диапазоне температур от комнатной до температуры кипения растворителей с возвратом флегмы при атмосферном давлении.

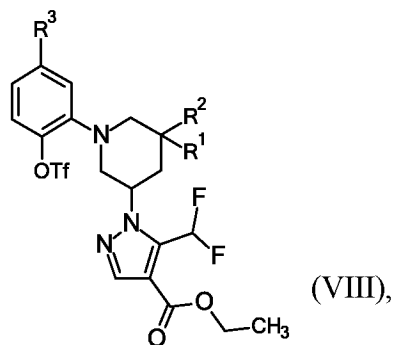
Инертными растворителями для реакции [D] являются, например, спирты, такие как метанол, этанол, н-пропанол, изопропанол, н-бутанол или трет-бутанол, простой эфир, такой как диэтиловый эфир, диоксан, тетрагидрофуран, гликольдиметиловый эфир или диэтиленгликольдиметиловый эфир, углеводороды, такие как бензол, ксилол, толуол, гексан, циклогексан или нефтяное масло, или другие растворители, такие как диметилформамид (DMF), диметилсульфоксид (DMSO), *N,N'*-диметилпропиленмочевина (DMPU), *N*-метилпирролидон (NMP), пиридин, ацетонитрил или также вода. Также можно использовать смеси вышеупомянутых растворителей. Предпочтительной является смесь диметилформамид/вода и толуол/этанол.

Подходящими основаниями для реакционных стадий являются обычные неорганические основания. К ним, в частности, относятся гидроксиды щелочных или щелочноземельных металлов, например, гидроксид лития, гидроксид натрия, гидроксид калия или гидроксид бария, гидрокарбонаты щелочных металлов, такие как гидрокарбонат натрия или калия или карбонаты щелочных металлов или щелочноземельных металлов, такие как карбонат лития, натрия, калия, кальция или цезия, или гидрофосфаты щелочных металлов, такие как динатрий или дикалий гидрофосфат. Предпочтительно используемые основания представляют собой карбонат натрия или калия.

Примерами подходящих палладиевых катализаторов для стадий реакции [«сочетание Сузуки»] являются, например, палладий на угле, ацетат палладия (II), тетраakis-(трифенилфосфин)-палладий (0), бис-(трифенилфосфин)-палладий (II) хлорид, бис-(ацетонитрил)-палладий(II) хлорид и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]-дихлорпалладий(II)-дихлорметан-комплекс [см., например, Hassan J. et al., *Chem. Rev.* 102, 1359-1469 (2002)].

Стадии реакции обычно проводят в диапазоне температур от +20°C до +150°C, предпочтительно от +50°C до +100°C.

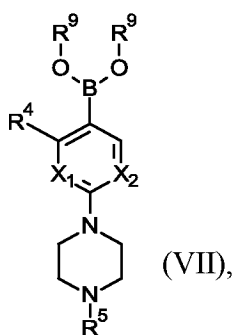
Соединения формулы (VIII)



в которой  $R^1$ ,  $R^2$  и  $R^3$  имеют значения, как определено выше являются новыми.

Синтез соединений формулы (VIII) описан выше.

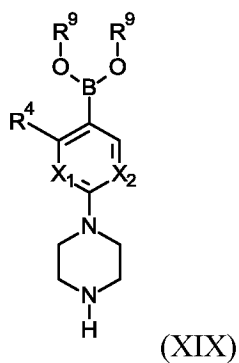
Соединения формулы (VII)



в которой  $R^4$ ,  $R^5$  и  $R^9$  и  $X_1$  и  $X_2$  имеют значения, как определено выше, являются новыми.

Соединения формулы (VII) получают посредством

[E] реакции соединения формулы (XIX)



в которой  $R^4$ ,  $R^5$  и  $R^9$  и  $X_1$  и  $X_2$  имеют значения, как определено выше,

с

соединениями формулы (III)

$R^{5a}$ -CHO (III)

в которой  $R^{5a}$  имеет значение, как определено выше,

в присутствии восстанавливающего агента, подходящего основания и подходящего растворителя.

### Реакция [E] (восстановительное аминирование)

Реакцию [E] обычно проводят в инертных растворителях в присутствии восстанавливающего агента, при необходимости в присутствии основания и/или дегидратирующего агента, предпочтительно в диапазоне температур от 0°C до 60°C при атмосферном давлении.

Подходящими восстановителями для восстановительного аминирования являются обычные для таких целей боргидриды щелочных металлов, такие как боргидрид натрия, цианоборгидрид натрия или триацетоксиборгидрид натрия; предпочтение отдается использованию триацетоксиборогидрида натрия.

Добавление кислоты, такой как, в частности, уксусная кислота, и/или дегидратирующего агента, например, молекулярного сита, или триметилортоформиата, или триэтилортоформиата, может быть выгодным в этих реакциях.

Основаниями являются, например, органические основания, такие как триалкиламины, например, триэтиламин, N-метилморфолин, N-метилпиперидин, 4-диметиламинопиридин или диизопропилэтиламин, или пиридин. Основания, такие как, в частности, N,N-диизопропилэтиламин и триэтиламин, могут оказаться полезными в этих реакциях.

Подходящими растворителями для этих реакций являются, в частности, спирты, такие как метанол, этанол, *n*-пропанол или изопропанол, простые эфиры, такие как диизопропиловый эфир, метил-трет-бутиловый эфир, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан или 1,2-диметоксиэтан, полярные апротонные растворители, такие как как ацетонитрил или *N,N*-диметилформамид (DMF) или смеси таких растворителей; предпочтение отдается использованию тетрагидрофурана.

Реакции обычно проводят в диапазоне температур от 0°C до +60°C.

Альдегиды формулы (III) коммерчески доступны или могут быть синтезированы из известных исходных материалов известными способами.

Исходный вещества формулы (XIX) либо коммерчески доступен, либо известен, либо доступен известными способами.

Получение исходных соединений и соединений формулы (I) можно проиллюстрировать схемами синтеза 1-5, которые следуют ниже.

Схема 1

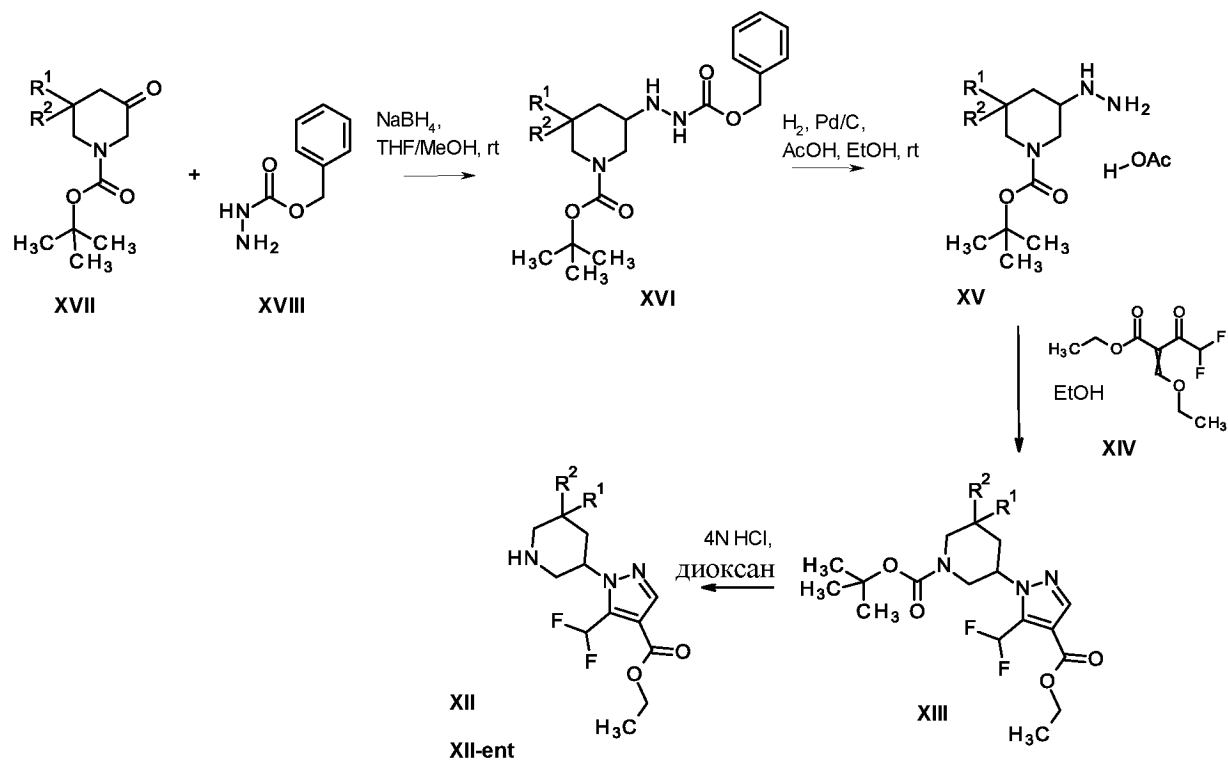


Схема 2

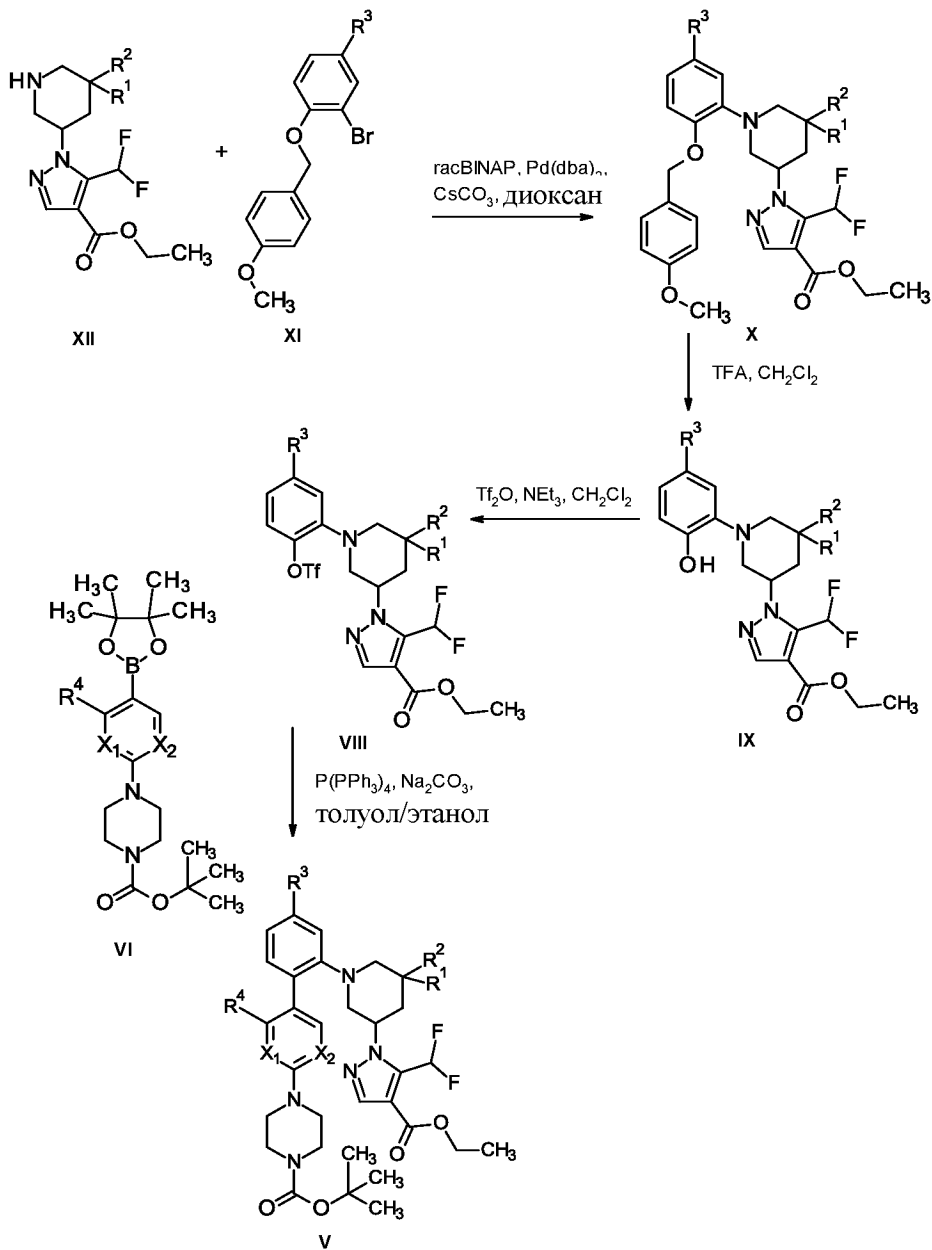




Схема 3

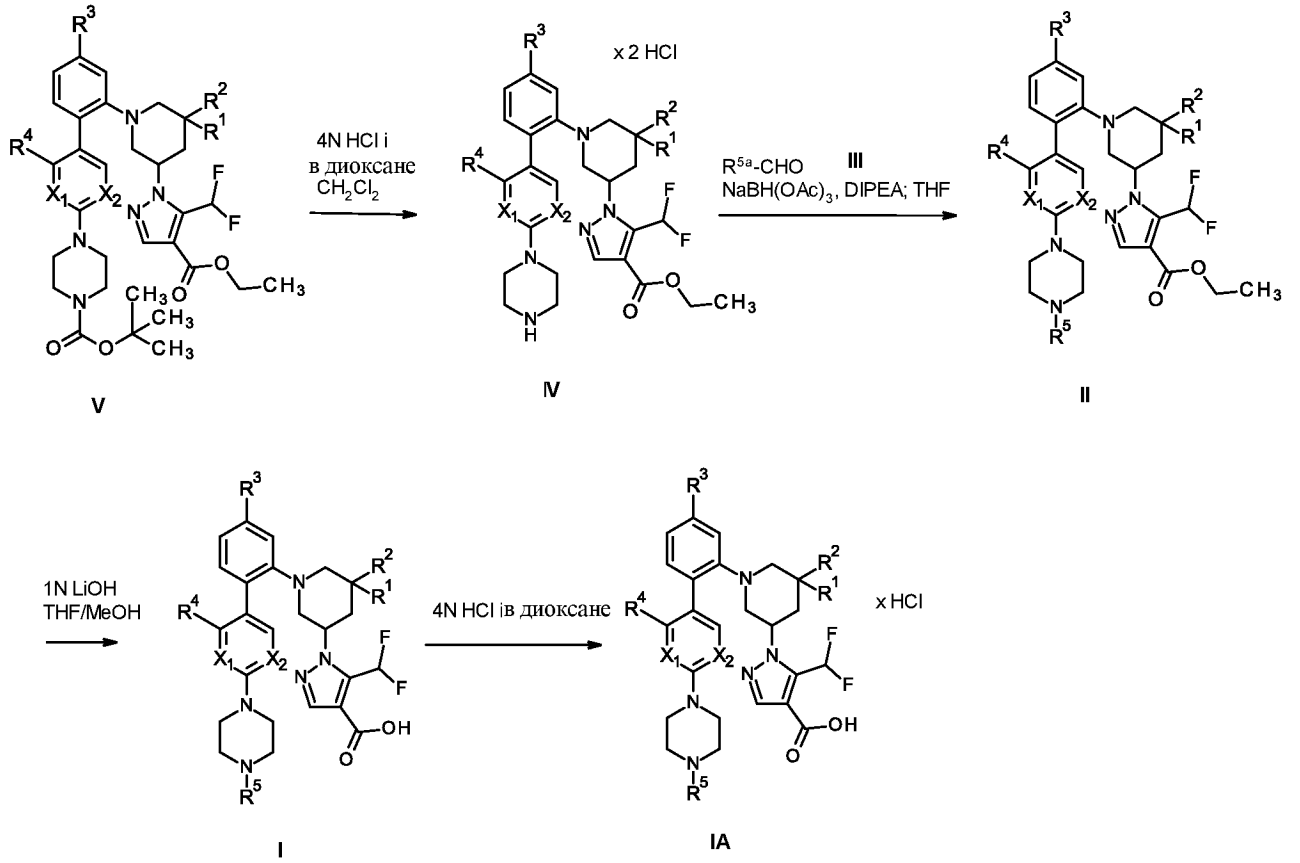


Схема 4

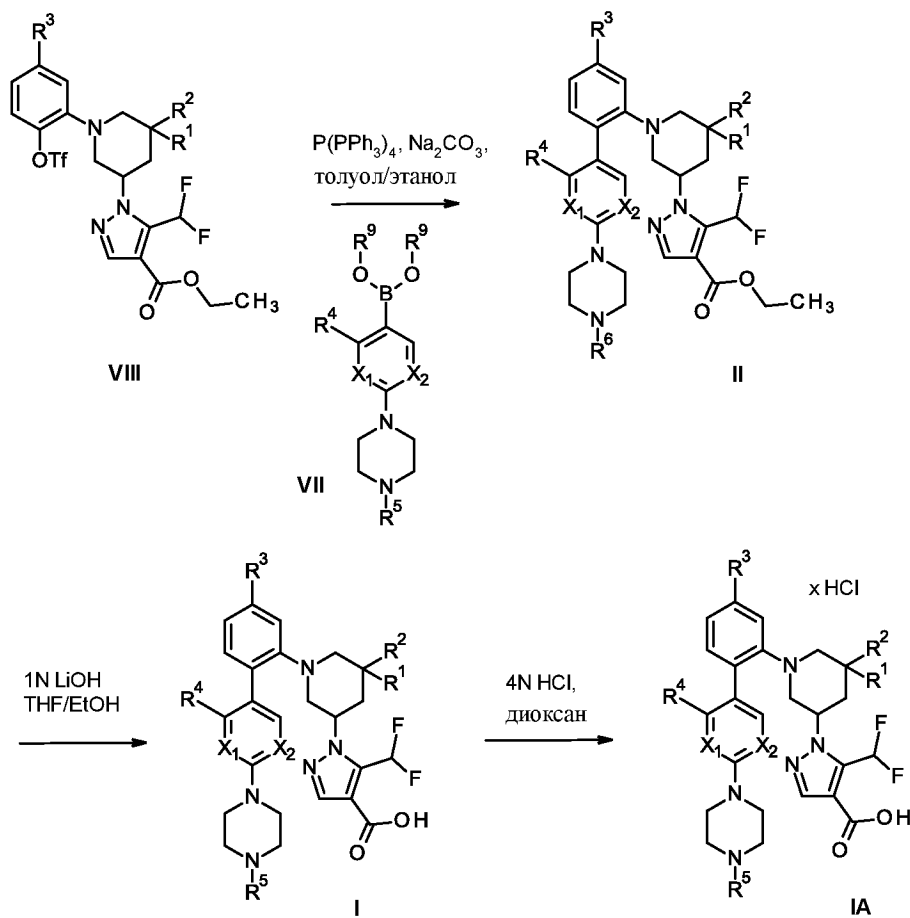
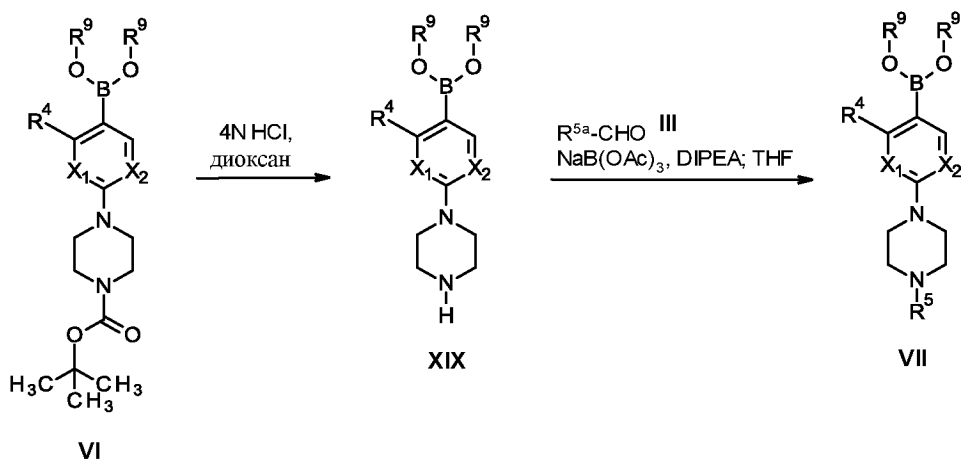


Схема 5



Соединения согласно настоящему изобретению обладают ценными фармакологическими свойствами и могут быть использованы для профилактики и лечения заболеваний у человека и животных.

Соединения согласно настоящему изобретению являются сильнодействующими активаторами растворимой гуанилатциклазы. Они приводят к вазорелаксации, торможению агрегации тромбоцитов и снижению артериального давления, увеличению коронарного и

почечного кровотока. Эти эффекты опосредованы прямой независимой от гема активацией растворимой гуанилатциклазы и увеличением внутриклеточной cGMP.

Кроме того, соединения согласно настоящему изобретению обладают выгодными фармакокинетическими свойствами, в частности, в отношении их биодоступности и/или продолжительности действия после внутривенного или перорального введения.

Соединения согласно настоящему изобретению демонстрируют превосходные фармакокинетические (PK) свойства по сравнению с соединениями, описанными в предшествующем уровне техники (WO 2012/058132) (см. экспериментальную часть, таблицы 3-6). Например, пример 2 согласно настоящему изобретению демонстрирует более низкий плазменный клиренс ( $CL_{\text{плазма}}$ ) (до 10 раз), следовательно, гораздо более высокое воздействие ( $AUC_{\text{норм}}$ ) по сравнению с соединением предшествующего уровня техники, описанным в качестве примера 174 в WO 2012/058132 как у крыс, так и у собак. Пример 2 также показывает длительный период полувыведения и среднее время пребывания (MRT) у всех протестированных видов после перорального применения. Из-за значительно более низкого плазменного клиренса примера 2 и, как следствие, очень высокой экспозиции ( $AUC_{\text{норм}}$ , экспозиция, нормализованная площадь под кривой) с хорошей биодоступностью после перорального применения у всех тестируемых видов, видно явное превосходство фармакокинетических (PK) свойств по сравнению с примером 174, раскрытым в WO 2012/058132.

Соединения согласно настоящему изобретению имеют непредвиденный полезный спектр фармакологической активности и хорошее фармакокинетическое поведение, в частности достаточное воздействие такого соединения в крови выше минимальной эффективной концентрации в пределах заданного интервала дозирования после перорального введения. Такой профиль приводит к улучшенному соотношению пик-минимум (отношение максимальной к минимальной концентрации) в пределах заданного интервала дозирования, что имеет то преимущество, что соединение можно вводить реже и в значительно более низкой дозе для достижения эффекта. Это соединения, активирующие растворимую гуанилатциклазу.

В контексте настоящего изобретения термин «лечение» или «лечить» включает ингибирование, замедление, сдерживание, облегчение, ослабление, ограничение, уменьшение, подавление, отсрочивание или излечение заболевания, состояния, нарушения, травмы или проблем со здоровьем или развитием, течение или прогрессирование таких состояний и/или симптомы таких состояний. Термин «терапия» понимается в настоящем документе как синоним термина «лечение».

В контексте настоящего изобретения термины «предупреждение», «профилактика» и «предотвращению» используются как синонимы и относятся к предотвращению или уменьшению риска заражения, испытания, страдания или наличия заболевания, состояния, нарушения, травмы или проблем со здоровьем, или развития или прогрессирования таких состояний и/или симптомов таких состояний.

Лечение или профилактика заболевания, состояния, нарушения, травмы или проблем со здоровьем могут быть частичными или полными.

Кроме того, соединения согласно настоящему изобретению обладают дополнительными полезными свойствами, в частности, в отношении их пульмоселективного действия (в отличие от системного действия), их времени удержания в легких и/или продолжительности их действия после внутривнегочного введения.

Соединения согласно настоящему изобретению особенно подходят для лечения и/или профилактики сердечно-сосудистых и сердечных заболеваний, сердечно-почечных заболеваний и заболеваний почек, сердечно-легочных заболеваний и заболеваний легких, нейродегенеративных заболеваний, тромбоэмболических заболеваний, фиброзных заболеваний и нарушений заживления ран.

Соединения согласно настоящему изобретению особенно подходят для лечения и/или профилактики сердечно-сосудистых и сердечных заболеваний, предпочтительно сердечной недостаточности со сниженной и сохраненной фракцией выброса (HF<sub>r</sub>EF, HF<sub>m</sub>rEF и HF<sub>p</sub>EF), гипертензии (HTN), заболеваний периферических артерий (PAD, PAOD), сердечно-почечных заболеваний и заболеваний почек, предпочтительно хронических и диабетических заболеваний почек (CKD и DKD), сердечно-легочных заболеваний и заболеваний легких, предпочтительно легочной гипертензии (PH), и других заболеваний, предпочтительно нейродегенеративных заболеваний и различных форм деменции, фиброзных заболеваний, системного склероза (SSc), серповидноклеточной анемии (SCD), нарушений заживления ран, такие как язва, обусловленная синдромом диабетической стопы (DFU).

Соответственно, соединения согласно настоящему изобретению можно использовать в лекарственных средствах для лечения и/или профилактики сердечно-сосудистых, сердечно-легочных и сердечно-почечных заболеваний, таких как, например, высокое кровяное давление (гипертензия), сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, стабильная и нестабильная стенокардия, легочная артериальная гипертензия (PAH) и вторичные формы легочной гипертензии (PH), хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (CTEPH), почечная, реноваскулярная и резистентная к терапии гипертензия, поражение периферических и сердечных сосудов, аритмии, предсердные и желудочковые аритмии нарушения проводимости, такие как, например, атриовентрикулярная блокада I-III

степени, суправентрикулярная тахикардия, мерцательная аритмия, трепетание предсердий, фибрилляция желудочков, трепетание желудочков, желудочковая тахикардия, тахикардия типа «пируэт», предсердная и желудочковая экстрасистолы, атриовентрикулярная экстрасистолия, синусовый синдром, обмороки, атриовентрикулярная реципрокная тахикардия, синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта, острый коронарный синдром (ACS), аутоиммунные заболевания сердца (перикардит, эндокардит, вальволит, аортит, кардиомиопатии), кардиомиопатия боксеров, аневризмы, шок, например, кардиогенный шок, септический шок и анафилактический шок, кроме того, для лечения и/или профилактики тромбоэмболических заболеваний и ишемий, таких как ишемия миокарда, инфаркт миокарда, инсульт, кардиальная гипертрофия, транзиторные и ишемические атаки, преэклампсия, воспалительные сердечно-сосудистые заболевания, спазмы коронарных артерий и периферических артерий, формирование отеков, таких как, например, отек легких, отек головного мозга, отек почек или отек, вызванный сердечной недостаточностью, нарушение периферической перфузии, реперфузионное повреждение, артериальные и венозные тромбозы, микроальбуминурия, сердечная недостаточность, эндотелиальная дисфункция, микро- и макрососудистых повреждения (васкулиты), а также для предотвращения рестенозов, например, после терапии тромболизиса, чрескожной транслюминальной ангиопластики (РТА), чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики (РТСА), трансплантации сердца и операций шунтирования.

В контексте настоящего изобретения термин «легочная гипертензия» охватывает как ее первичные, так и вторичные подформы, как определено ниже по классификации Dana Point в соответствии с их этиологией [см. D. Montana and G. Simonneau, in: A.J. Peacock et al. (Eds.), *Pulmonary Circulation. Diseases and their treatment*, 3<sup>rd</sup> edition, Hodder Arnold Publ., 2011, pp. 197-206; M.M. Hoepfer et al., *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009, 54 (1), S85-S96]. К ним относится, в частности, легочная артериальная гипертензия (РАН) 1-й группы, которая, среди прочего, охватывает идиопатическую и семейную формы (ИРАН и ФРАН, соответственно). Кроме того, РАН также охватывает персистирующую легочную гипертензию новорожденных и ассоциированную легочную артериальную гипертензию (АРАН), связанную с коллагенозами, врожденными системными поражениями легочного шунта, портальной гипертензией, ВИЧ-инфекцией, приемом некоторых лекарств и медикаментов (например, средств, подавляющих аппетит), с заболеваниями, имеющими значительный венозный/капиллярный компонент, такими как легочные веноокклюзионные нарушения и легочный капиллярный гемангиоматоз, или с другими заболеваниями, такими как заболевания щитовидной железы, болезни накопления гликогена, болезнь Гоше, наследственные телеангиэктазии, гемоглобинопатии, миелопролиферативные заболевания и

спленэктомия. Группа 2 по классификации Dana Point включает пациентов с легочной гипертензией, имеющих причинное поражение левых отделов сердца, такое как желудочковые, предсердные или клапанные нарушения. Группа 3 включает формы легочной гипертензии, связанные с заболеванием легких, например, с хронической обструктивной болезнью легких (COPD), интерстициальным заболеванием легких (ILD), легочным фиброзом (IPF) и/или гипоксемией (например, синдромом внезапной смерти во сне, альвеолярной гиповентиляцией, хронической высотной болезнью, наследственными аномалиями). В группу 4 входят пациенты с РН, имеющие хронические тромботические и/или эмболические нарушения, например, в случае тромбоемболической обструкции проксимальных и дистальных легочных артерий (СТЕРН) или нетромботических эмболий (например, в результате опухолевых заболеваний, паразитов, инородных тел). Менее распространенные формы легочной гипертензии, такие как у пациентов, страдающих саркоидозом, гистиоцитозом Х или лимфангиоматозом, объединены в группу 5.

В контексте настоящего изобретения термин «сердечная недостаточность» охватывает как острую, так и хроническую формы сердечной недостаточности, а также более специфические или родственные типы заболеваний, такие как острая декомпенсированная сердечная недостаточность, правожелудочковая недостаточность, левожелудочковая недостаточность, глобальная сердечная недостаточность, а также диастолическая сердечная недостаточность и систолическая сердечная недостаточность, сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса (HF<sub>r</sub>EF), сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса (HF<sub>p</sub>EF), сердечная недостаточность со средней фракцией выброса (HF<sub>m</sub>EF), ишемическая кардиомиопатия, дилатационная кардиомиопатия, гипертрофическая кардиомиопатия, идиопатическая кардиомиопатия, врожденные пороки сердца и кардиомиопатии, пороки клапанов сердца, сердечная недостаточность, связанная с пороками клапанов сердца, стеноз митрального клапана, недостаточность митрального клапана, стеноз аортального клапана, недостаточность аортального клапана, стеноз трикуспидального клапана, недостаточность трикуспидального клапана, клапан легочной артерии стеноз, недостаточность клапанов легочной артерии, комбинированные пороки клапанов сердца, воспаление миокарда (миокардит), хронический миокардит, острый миокардит, вирусный миокардит, диабетическая сердечная недостаточность, алкогольная кардиомиопатия, сердечные нарушения накопления, а также диастолическая сердечная недостаточность и систолическая сердечная недостаточность, сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса (HF<sub>r</sub>EF), сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса (HF<sub>p</sub>EF).

Кроме того, соединения согласно настоящему изобретению также могут применяться для лечения и/или профилактики атеросклероза, нарушения липидного обмена, гиполипидемии, дислипидемии, гипертриглицеридемии, гиперлипидемии, комбинированной гиперлипидемии, гиперхолестеринемии, абеталипопротеинемии, ситостеролемии, ксантоматоза, болезни Танжера, ожирения, лишнего веса, а также метаболического синдрома.

Кроме того, соединения согласно настоящему изобретению могут быть использованы для лечения и/или профилактики первичного и вторичного феномена Рейно, нарушений микроциркуляции, хромоты, нарушений слуха, тиннитуса, периферических и вегетативных невропатий, диабетических микроангиопатий, диабетической ретинопатии, диабетических язв на конечностях, гангрены, CREST-синдрома, эритематоза, онихомикоза и ревматических заболеваний.

Кроме того, соединения согласно настоящему изобретению можно применять для лечения серповидноклеточной анемии (SCD), серповидноклеточной болезни, а также других симптомов, связанных с SCD (например, поражение органов-мишеней, поражающее головной мозг, почки или сердце), а также вазоокклюзионных явлений или болевого криза, ахалазии, гемолиз-индуцированных васкулопатий для лечения малярии, талассемии, гемолитико-уремического синдрома, пароксизмальной ночной гемоглобинурии, лекарственно-индуцированных гемолитических анемий или рабдомиолиза. Кроме того, поскольку аналогичные вышеперечисленные патофизиологические механизмы эффективны при переливании крови (например, путем хранения и т.д. с повышенной концентрацией свободного гемоглобина) пациентам, имеющим показания к переливанию крови, эти соединения можно применять для пациентов, получающих переливание крови. Наконец, в будущем комбинация активатора sGC с синтетическим переносчиком кислорода на основе гемоглобина может смягчить наблюдаемые до сих пор побочные эффекты [Weiskopf, *Anesthesia & Analgesia*, 110:3; 659-661, 2010], которые вызваны пониженной доступностью NO, что делает возможным дальнейшее клиническое применение.

Соединения согласно настоящему изобретению дополнительно могут также применяться для предотвращения ишемического и/или связанного с реперфузией повреждения органов или тканей, а также в качестве добавок к перфузионным и консервирующим растворам органов, частей органов, тканей или частей тканей человеческого или животного происхождения, в частности для хирургических вмешательств или в области трансплантационной медицины.

Кроме того, соединения согласно настоящему изобретению подходят для лечения и/или профилактики почечных заболеваний, особенно почечной недостаточности и

нарушений почек. В контексте настоящего изобретения термины почечная недостаточность и нарушения почек включают как их острые, так и хронические проявления (хроническая болезнь почек; СКД), а также лежащие в их основе или родственные заболевания почек, такие как почечная гипоперфузия, интрадиализная гипотензия, обструктивная уропатия, гломерулопатии, гломерулонефрит, острый гломерулонефрит, гломерулосклероз, тубулоинтерстициальные заболевания, нефропатические заболевания, такие как первичные и врожденные заболевания почек, нефрит, иммунологические заболевания почек, такие как отторжение почечного трансплантата и заболевания почек, вызванные иммунными комплексами, нефропатия, вызванная токсическими веществами, нефропатия, вызванная контрастными веществами, диабетическая и недиабетическая нефропатия, диабетическая болезнь почек (DKD), пиелонефрит, почечные кисты и поликистоз почек, нефросклероз, гипертонический нефросклероз и нефротический синдром, которые могут быть диагностически охарактеризованы, например, аномально сниженным выделением креатинина и/или воды, аномально повышенной концентрацией мочевины, азота, калия и/или креатинина в крови, измененной активностью почечных ферментов, таких как, например, глутамилсинтетаза, измененной осмолярностью мочи или объема мочи, повышенной микроальбуминурией, макроальбуминурией, поражением клубочков и артериол, дилатацией канальцев, гиперфосфатемией и/или потребностью в диализе. Настоящее изобретение также охватывает применение соединений согласно настоящему изобретению для лечения и/или профилактики последствий почечной недостаточности, например, гипертензии, отека легких, сердечной недостаточности, уремии, анемии, нарушений электролитного баланса (например, гиперкалиемии, гипонатриемии) и нарушения костного и углеводного обмена.

Кроме того, соединения согласно настоящему изобретению подходят для лечения и/или профилактики урологических заболеваний, например, синдрома доброкачественной предстательной железы (BPS), доброкачественной гиперплазии предстательной железы (BPH), доброкачественного увеличения предстательной железы (BPE), инфравезикальной обструкции (BOO), синдром нижних мочевыводящих путей (LUTS), простатита, нейрогенного гиперактивного мочевого пузыря (OAB), недержания мочи, например, смешанное, императивное, стрессовое недержание мочи или недержание мочи из-за переполнения (MUI, UUI, SUI, OUI), тазовой боли, интерстициального цистита (IC), а также ректальной дисфункции и женской сексуальной дисфункции.

Соединения согласно настоящему изобретению также подходят для лечения и/или профилактики астматических заболеваний, хронических обструктивных заболеваний легких (COPD), острого респираторного дистресс-синдрома (ARDS) и острого повреждения легких



(ALI), дефицита альфа-1-антитрипсина (AATD), фиброза легких, эмфиземы легких (например, эмфиземы легких, вызванной сигаретным дымом) и кистозного фиброза (CF).

Соединения, описанные в настоящем изобретении, также являются активными соединениями для контроля нарушений центральной нервной системы, характеризующихся нарушениями системы NO/cGMP. Они подходят, в частности, для улучшения восприятия, концентрации, обучения или памяти после когнитивных нарушений, подобных тем, которые возникают, в частности, в связи с ситуациями/заболеваниями/синдромами, такими как легкие когнитивные нарушения, возрастные нарушения обучения и памяти, возрастные потери памяти, сосудистая деменция, черепно-мозговая травма, инсульт, деменция после инсульта (постинсультная деменция), посттравматическая черепно-мозговая травма, общие нарушения концентрации внимания, нарушения концентрации внимания у детей с проблемами обучения и памяти, болезнь Альцгеймера, деменция с тельцами Леви, деменция с дегенерацией лобные доли, включая синдром Пика, болезнь Паркинсона, прогрессирующий ядерный паралич, деменцию с кортико-базальной дегенерацией, амиолатеральный склероз (ALS), болезнь Гентингтона, демиелинизацию, рассеянный склероз, таламическую дегенерацию, деменцию Крейтцфельда-Якоба, ВИЧ-деменцию, шизофрению с деменцией или корсаковский синдром. Они также подходят для лечения и/или профилактики нарушений центральной нервной системы, таких как состояния тревоги, напряжения и депрессии, связанных с ЦНС сексуальных дисфункций и нарушений сна, а также для контроля патологических нарушений приема пищи, стимуляторов и веществ, вызывающих привыкание.

Кроме того, соединения согласно настоящему изобретению также подходят для регуляции мозгового кровотока и, таким образом, являются эффективными средствами для контроля мигрени. Они также подходят для профилактики и контроля последствий инфаркта головного мозга (апоплексии головного мозга), таких как инсульт, церебральная ишемия и черепно-мозговая травма. Соединения согласно настоящему изобретению можно также применять для контроля состояний боли.

Кроме того, соединения согласно настоящему изобретению обладают противовоспалительным действием и поэтому могут применяться в качестве противовоспалительных средств для лечения и/или профилактики сепсиса (SIRS), полиорганной недостаточности (MODS, MOF), воспалительных заболеваний почек, хронических воспалений кишечника (IBD, болезнь Крона, язвенный колит), панкреатита, перитонита, ревматоидных заболеваний, воспалительных заболеваний кожи и воспалительных заболеваний глаз.

Кроме того, соединения согласно настоящему изобретению подходят для лечения и/или профилактики фиброзных заболеваний внутренних органов, например, легких, сердца, почек, костного мозга и особенно печени, и также дерматологических фиброзов и фиброзных заболеваний глаз. В контексте настоящего изобретения термин «фиброзные нарушения» охватывает, в частности, такие нарушения, как фиброз печени, цирроз печени, неалкогольный стеатогепатоз (NASH), легочный фиброз, эндомикардиальный фиброз, нефропатия, гломерулонефрит, интерстициальный почечный фиброз, фиброзный повреждения, вызванные диабетом, миелофиброзом и подобными фиброзными нарушения, склеродермия, системный склероз, кольцевидная склеродермия, келоиды, гипертрофическое рубцевание, невусы, диабетическая ретинопатия, пролиферативная витреоретинопатия и заболевания соединительной ткани (например, саркоидоз). Соединения согласно настоящему изобретению можно также применять для стимуляции заживления ран, включая заживление язв пальцев и диабетической стопы, для борьбы с послеоперационным рубцеванием, например, в результате операций по поводу глаукомы, и в косметических целях для стареющей и ороговевшей кожи.

Благодаря своему профилю активности соединения согласно настоящему изобретению особенно подходят для лечения и/или профилактики сердечно-сосудистых и сердечно-легочных заболеваний, таких как первичная и вторичная формы легочной гипертензии, сердечной недостаточности, стенокардии и гипертонии, а также для лечения и/или профилактики тромбоэмболических заболеваний, ишемии, сосудистых нарушений, нарушений микроциркуляции, почечной недостаточности, фиброзных нарушений и атеросклероза.

Кроме того, настоящее изобретение относится к применению соединений согласно настоящему изобретению для лечения и/или профилактики заболеваний, в частности нарушений, упомянутых выше.

Кроме того, настоящее изобретение относится к применению соединений согласно настоящему изобретению для получения лекарственного средства для лечения и/или профилактики заболеваний, в частности упомянутых выше заболеваний.

Кроме того, настоящее изобретение относится к лекарственному средству, содержащему по меньшей мере одно из соединений согласно настоящему изобретению, для лечения и/или профилактики заболеваний, в частности нарушений, упомянутых выше.

Кроме того, настоящее изобретение относится к применению соединений согласно настоящему изобретению в способе лечения и/или профилактики заболеваний, в частности упомянутых выше нарушений.

Кроме того, настоящее изобретение относится к способу лечения и/или профилактики

заболеваний, в частности нарушений, упомянутых выше, с использованием эффективного количества по меньшей мере одного из соединений согласно настоящему изобретению.

Следовательно, они подходят для применения в качестве лекарственных средств для лечения и/или профилактики заболеваний у людей и животных.

Настоящее изобретение, кроме того, относится к применению соединений согласно настоящему изобретению для лечения и/или профилактики заболеваний, в частности сердечно-сосудистых заболеваний, предпочтительно тромботических или тромбоэмболических нарушений и/или тромботических или тромбоэмболических осложнений, таких как острый коронарный синдром или инфаркт миокарда, или ишемический инсульт, или окклюзионное заболевание периферических артерий, и/или диабет, и/или урогенитальные расстройства, в частности связанные с ними.

Для целей настоящего изобретения «тромботические или тромбоэмболические расстройства» включают нарушения, которые возникают предпочтительно в артериальной сосудистой сети и которые можно лечить с помощью соединений согласно настоящему изобретению, в частности, нарушения, приводящие к окклюзионным нарушениям периферических артерий и коронарных артерий сердца, такие как острый коронарный синдром (ACS), инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST (STEMI) и без подъема сегмента ST (не-STEMI), стабильная стенокардия, нестабильная стенокардия, реокклюзии и рестенозы после коронарных вмешательств, такие как ангиопластика, имплантация стента или аортокоронарное шунтирование, а также тромботические или тромбоэмболические нарушения в цереброваскулярных артериях, такие как транзиторные ишемические атаки (ТИА), ишемические инсульты, включая кардиоэмболические инсульты, такие как инсульты вследствие мерцательной аритмии, некардиоэмболические инсульты, такие как лакунарный инсульт, инсульты, вызванные заболеваниями крупных или мелких артерий, или инсульты, вызванные неустановленной причиной, криптогенные инсульты, эмболические инсульты, эмболические инсульты неустановленного происхождения или события тромботического и/или тромбоэмболического происхождения, приводящие к инсульту или ТИА.

Кроме того, соединения согласно настоящему изобретению подходят, в частности, для лечения и/или профилактики заболеваний, при которых провоспалительный компонент играет существенную роль, включая васкулиты, такие как болезнь Кавасаки, артериит Такаясу и облитерирующий тромбангиит (болезнь Бюргера), а также воспалительные заболевания, такие как миокардит.

Кроме того, соединения согласно настоящему изобретению подходят для лечения и/или профилактики заболеваний урогенитального тракта, таких как гиперактивный мочевого пузыря, интерстициальный цистит и болевой синдром мочевого пузыря.

Более того, соединения согласно настоящему изобретению подходят для лечения и/или профилактики сахарного диабета, включая его проявления со стороны органов-мишеней, такие как диабетическая ретинопатия и диабетическая нефропатия.

Кроме того, соединения согласно настоящему изобретению подходят, в частности, для лечения и/или профилактики неврологических нарушений, таких как невропатическая боль, нейродегенеративные нарушения и деменции, такие как сосудистая деменция или болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона.

Кроме того, соединения согласно настоящему изобретению подходят, в частности, для лечения и/или профилактики пульмонологических заболеваний, таких как хронический кашель, астма и COPD.

Настоящее изобретение, кроме того, относится к применению соединений согласно настоящему изобретению для лечения и/или профилактики заболеваний, в частности нарушений, упомянутых выше.

Настоящее изобретение, кроме того, относится к применению соединений согласно настоящему изобретению для получения лекарственного средства для лечения и/или профилактики заболеваний, особенно упомянутых выше заболеваний.

Настоящее изобретение, кроме того, относится к способу лечения и/или профилактики заболеваний, особенно упомянутых выше нарушений, с использованием терапевтически эффективного количества соединения согласно настоящему изобретению.

Настоящее изобретение, кроме того, относится к соединениям согласно настоящему изобретению для применения в способе лечения и/или профилактики заболеваний, в особенности упомянутых выше нарушений, с использованием терапевтически эффективного количества соединения согласно настоящему изобретению.

В частности, настоящее изобретение относится к соединениям согласно настоящему изобретению для применения в способе лечения и/или профилактики тромботических или тромбоэмболических, в частности атеротромботических заболеваний, с использованием терапевтически эффективного количества соединения согласно настоящему изобретению.

Настоящее изобретение, кроме того, относится к лекарственным средствам, содержащим соединение согласно настоящему изобретению и одно или несколько дополнительных активных соединений.

Кроме того, соединения согласно настоящему изобретению можно также использовать для предотвращения коагуляции *ex vivo*, например, для защиты органов, подлежащих трансплантации, от повреждения органов, вызванного образованием сгустков, и для защиты органа реципиента от тромбоэмболов из трансплантированного органа, для консервирования продуктов крови и плазмы, для очистки/предварительной обработки

катетеров и других медицинских вспомогательных средств и инструментов, для покрытия синтетических поверхностей медицинских вспомогательных средств и инструментов, используемых *in vivo* или *ex vivo*, или для биологических образцов, которые могут содержать фактор XIa или калликреин плазмы.

Кроме того, настоящее изобретение относится к способу предотвращения свертывания крови *in vitro*, в частности, в консервированных образцах крови или биологических образцах, которые могут содержать фактор XIa или калликреин плазмы, или оба фермента, причем этот способ характеризуется тем, что антикоагулянтно эффективное количество соединения согласно настоящему изобретению добавляют.

Соединения согласно настоящему изобретению могут действовать системно и/или локально. Для этой цели их можно вводить подходящим образом, например, перорально, парентерально, легочно, назально, подъязычно, язычно, буккально, ректально, дермально, чрескожно, конъюнктивально или посредством введения в уши, или в виде имплантата или стента.

Для этих способов введения соединения согласно настоящему изобретению можно вводить в подходящих формах для введения.

Для перорального введения соединения согласно настоящему изобретению можно приготовить в виде лекарственных форм, известных в данной области техники, которые доставляют соединения согласно настоящему изобретению быстро и/или модифицированным образом, таких как, например, таблетки (таблетки без покрытия или таблетки с покрытием, например, с энтеросолюбильным покрытием или покрытием с контролируемым высвобождением, которые растворяются с задержкой или являются нерастворимыми), перорально распадающиеся таблетки, пленки/вафли, пленки/лиофилизаты, капсулы (например, твердые или мягкие желатиновые капсулы), таблетки с сахарным покрытием, гранулы, пеллеты, порошки, эмульсии, суспензии, аэрозоли или растворы. Соединения согласно настоящему изобретению можно включать в кристаллической, и/или аморфной, и/или растворенной форме в указанные лекарственные формы.

Парентеральное введение можно осуществлять без стадии всасывания (например, внутривенно, внутриартериально, внутрисердечно, интраспинально или внутрипояснично) или с включением всасывания (например, внутримышечно, подкожно, внутрикожно, чрескожно или внутрибрюшинно). Формы введения, подходящие для парентерального введения, представляют собой, среди прочего, препараты для инъекций и инфузий в форме растворов, суспензий, эмульсий, лиофилизатов или стерильных порошков.

Для экстраокулярного (местного) введения подходят формы введения, которые

действуют в соответствии с предшествующим уровнем техники, которые высвобождают активное соединение быстро и/или модифицированным или контролируемым образом и которые содержат активное соединение в кристаллической, и/или аморфной, и/или растворенной форме, такие как, например, глазные капли, спреи и лосьоны (например, растворы, суспензии, везикулярные/коллоидные системы, эмульсии, аэрозоли), порошки для глазных капель, спреев и лосьонов (например, измельченное активное вещество, смеси, лиофилизаты, осажденное активное вещество), полутвердые препараты для глаз (например, гидрогели, гидрогели *in situ*, кремы и мази), вкладыши для глаз (твердые и полутвердые препараты, например, биоадгезивы, пленки/пластинки, таблетки, контактные линзы).

Внутриглазное введение включает, например, интравитреальное, субретинальное, субсклеральное, внутрехориоидальное, субконъюнктивальное, ретробульбарное и субтеноновое введение. Для внутриглазного введения пригодны формы для введения, которые действуют в соответствии с предшествующим уровнем техники, которые высвобождают активное соединение быстро и/или модифицированным или контролируемым образом и которые содержат активное соединение в кристаллической, и/или аморфной, и/или растворенной форме, такие как, например, препараты для инъекций и концентраты для препаратов для инъекций (например, растворы, суспензии, везикулярные/коллоидные системы, эмульсии), порошки для препаратов для инъекций (например, измельченное активное вещество, смеси, лиофилизаты, осажденное активное вещество), гели для препаратов для инъекций (полутвердые препараты, например гидрогели, гидрогели *in situ*) и имплантаты (твердые препараты, например, биоразлагаемые и небiorазлагаемые имплантаты, имплантируемые помпы).

Предпочтительным является пероральное введение.

Примерами, подходящими для других путей введения, являются фармацевтические формы для ингаляции (в том числе порошковые ингаляторы, небулайзеры), назальные капли, назальные растворы, назальные спреи; таблетки/пленки/пастилки/капсулы для лингвального, сублингвального или буккального введения; суппозитории; глазные капли, глазные мази, глазные ванны, линзы, ушные капли, ушные аэрозоли, ушные порошки, ушные протирки, ушные тампоны; вагинальные капсулы, водные суспензии (лосьоны, микстуры, требующие взбалтывания), липофильные суспензии, эмульсии, мази, кремы, трансдермальные терапевтические системы (такие как, например, пластыри), молоко, пасты, пены, пылевидные порошки, имплантаты или стенты.

Соединения согласно настоящему изобретению могут быть включены в указанные формы введения. Это может быть осуществлено известным образом путем смешивания с фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами. Фармацевтически

приемлемые вспомогательные вещества включают, среди прочего,

- наполнители и носители (например, целлюлоза, микрокристаллическая целлюлоза (например, Avicel®), лактоза, маннит, крахмал, фосфат кальция (такой как, например, Di-Cafos®)),
- основания мази (например, вазелин, парафины, триглицериды, воски, шерстный воск, спирты шерстного воска, ланолин, гидрофильная мазь, полиэтиленгликоли),
- основания для суппозиторий (например, полиэтиленгликоль, кокосовое масло, твердый жир),
- растворители (например, вода, этанол, изопропанол, глицерин, пропиленгликоль, жирные масла триглицеридов средней длины цепи, жидкие полиэтиленгликоли, парафины),
- поверхностно-активные вещества, эмульгаторы, диспергирующие средства или смачивающие средства (например, натрия додецилсульфат), лецитин, фосфолипиды, жирные спирты (такие как, например, Lanette®), сложные эфиры сорбитана и жирной кислоты (такие как, например, Span®), полиоксиэтиленовые сложные эфиры сорбитана и жирной кислоты (такие как, например, Tween®), полиоксиэтиленовые глицериды жирной кислоты (такие как, например, Cremophor®), полиоксиэтиленовые сложные эфиры жирной кислоты, полиоксиэтиленовые сложные эфиры жирного спирта, глицериновые сложные эфиры жирной кислоты, полуксамеры (такие как, например, Pluronic®),
- буферы, кислоты и основания (например, фосфаты, карбонаты, лимонная кислота, уксусная кислота, соляная кислота, раствор гидроксида натрия, аммония карбонат, трометамол, триэтаноламин),
- изотонические средства (например, глюкоза, хлорид натрия),
- адсорбенты (например, высоко диспергированные диоксиды кремния),
- повышающие вязкость средства, гелеобразователи, загустители и/или связующие вещества (например, поливинилпирролидон, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза-натрий, крахмал, карбомеры, полиакриловые кислоты (такие как, например, Carbopol®); альгинаты, желатин),
- дезинтегрирующие средства (например, модифицированный крахмал, карбоксиметилцеллюлоза-натрий, натрия крахмала гликолят (как например, Explotab®), поперечно-сшитый поливинилпирролидон, кроскармеллоза-натрий (как например, AcDiSol®)),
- регуляторы скорости потока, смазывающие вещества, вещества, способствующие скольжению и смазки, облегчающие выемке изделий из форм (например,

стеарат магния, стеариновая кислота, тальк, высоко диспергированные диоксиды кремния (как например, Aerosil®)),

- покрывающие вещества (например, сахара, шеллак) и пленкообразователи для пленок или диффузионные мембраны, которые растворяются быстро или модифицированным образом (например поливинипирролидоны (такие как, например, Kollidon®), поливиниловый спирт, гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, этилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза фталат, целлюлозы ацетат, целлюлозы ацетат фталат, полиакрилаты, полиметакрилаты, такие как, например, Eudragit®)),

- материалы капсулы (например, желатин, гидроксипропилметилцеллюлоза),
- синтетические полимеры (например, полилактиды, полигликолиды, полиакрилаты, полиметакрилаты (такие как, например, Eudragit®), поливинипирролидоны (такие как, например, Kollidon®), поливиниловые спирты, поливинилацетаты, полиэтиленоксиды, полиэтиленгликоли и их сополимеры и блок-сополимеры),

- пластификаторы (например полиэтиленгликоли, пропиленгликоль, глицерин, триацетин, триацетилцитрат, дибутилфталат),

- усилители проникновения,
- стабилизаторы (например, антиоксиданты, такие как, например, аскорбиновая кислота, аскорбилпальмитат, натрия аскорбат, бутилгидроксианизол, бутилгидрокситолуол, пропилгаллат),

- консерванты (например, парабены, сорбиновая кислота, тиомерзал, бензалкония хлорид, хлоргексидина ацетат, натрия бензоат),

- красители (например, неорганические пигменты, такие как, например, оксиды железа, диоксид титана),

- ароматизаторы, подсластители, ароматизаторы и/или средства против запаха.

Кроме того, настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, которая содержит по меньшей мере одно соединение согласно настоящему изобретению, обычно вместе с одним или более фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами и их применению согласно настоящему изобретению.

Вариантом осуществления настоящего изобретения являются фармацевтические композиции, содержащие по меньшей мере одно соединение формулы (I) согласно настоящему изобретению, предпочтительно вместе по меньшей мере с одним инертным, нетоксичным, фармацевтически подходящим вспомогательным веществом, и применение этих фармацевтических композиций для указанных выше целей.

В соответствии с другим аспектом настоящее изобретение охватывает



фармацевтические комбинации, в частности лекарственные средства, содержащие по меньшей мере одно соединение общей формулы (I) согласно настоящему изобретению и по меньшей мере один или несколько дополнительных активных ингредиентов, в частности, для лечения и/или профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, предпочтительно тромботических или тромбоэмболических заболеваний, и диабета, а также урогенитальных и офтальмологических заболеваний.

Термин «комбинация» в настоящем изобретении используется, как известно специалистам в данной области техники, причем указанная комбинация может быть фиксированной комбинацией, нефиксированной комбинацией или набором из частей.

«Фиксированная комбинация» в настоящем изобретении используется, как известно специалистам в данной области, и определяется как комбинация, в которой, например, первый активный ингредиент, такой как одно или более соединений общей формулы (I) согласно настоящему изобретению, и дополнительный активный ингредиент присутствуют вместе в одной единичной дозировке или в одной лекарственной форме. Одним из примеров «фиксированной комбинации» является фармацевтическая композиция, в которой первый активный ингредиент и дополнительный активный ингредиент присутствуют в смеси для одновременного введения, например, в составе. Другим примером «фиксированной комбинации» является фармацевтическая комбинация, в которой первый активный ингредиент и другой активный ингредиент присутствуют в одной единице без смешивания.

Нефиксированная комбинация или «набор из частей» в настоящем изобретении используется, как известно специалистам в данной области, и определяется как комбинация, в которой первый активный ингредиент и дополнительный активный ингредиент присутствуют в более чем одной единице. Одним из примеров нефиксированной комбинации или набора из частей является комбинация, в которой первый активный ингредиент и дополнительный активный ингредиент присутствуют отдельно. Компоненты нефиксированной комбинации или набора из частей можно вводить отдельно, последовательно, одновременно, в одно и то же время или в хронологическом порядке.

Соединения согласно настоящему изобретению можно использовать отдельно или, при необходимости, в комбинации с другими активными ингредиентами. Настоящее изобретение, кроме того, относится к лекарственным средствам, содержащим по меньшей мере одно из соединений согласно настоящему изобретению и один или несколько дополнительных активных ингредиентов, особенно для лечения и/или профилактики вышеупомянутых нарушений. Предпочтительные примеры подходящих комбинаций активных ингредиентов включают:

- органические нитраты и доноры NO, например, нитропруссид натрия,

нитроглицерин, моонитрат изосорбида, динитрат изосорбида, молсидомин или SIN-1, и вдыхаемый NO;

- соединения, которые ингибируют расщепление циклического гуанозинмонофосфата (сGMP), например, ингибиторы фосфодиэстераз (PDE) 1, 2, 5 и/или 9, особенно ингибиторы PDE 5, такие как силденафил, варденафил, тадалафил, уденафил, десантафил, аванафил, мироденафил, лоденафил или PF-00489791;

- соединения, которые ингибируют расщепление циклического аденозинмонофосфата (сAMP), например, ингибиторы фосфодиэстераз (PDE) 3 и 4, особенно циклостазол, милринон, рофлумиласт, апремиласт или кризаборол;

- гипотензивные активные ингредиенты, например, и предпочтительно из группы антагонистов кальция, антагонистов ангиотензина АII, ингибиторов ACE, ингибиторов NEP, ингибиторов вазопептидазы, антагонистов эндотелина, ингибиторов ренина, блокаторов альфа-рецепторов, блокаторов бета-рецепторов, антагонистов минералокортикоидных рецепторов, ингибиторов р-киназы и диуретиков;

- антиаритмические средства, в качестве примера и предпочтительно из группы блокаторов натриевых каналов, блокаторов бета-рецепторов, блокаторов калиевых каналов, антагонистов кальция, блокаторов If-каналов, наперстянки, парасимпатолитиков (ваголитики), симпатомиметиков и других антиаритмических средств, таких как аденозин, агонисты аденозиновых рецепторов, а также вернакалант;

- позитивно-инотропные агенты, например, сердечный гликозид (догосин), бета-адренергические и дофаминергические агонисты, такие как изопреналин, адреналин, норадреналин, дофамин или добутамин;

- антагонисты вазопрессиновых рецепторов, в качестве примера и предпочтительно из группы кониваптана, толваптана, ликсиваптана, мозаваптана, сатаваптана, пекаптана, SR-121463, RWJ 676070 или BAY 86-8050, а также соединений, описанных в WO 2010./105770, WO 2011/104322 и WO 2016/071212;

- активные ингредиенты, которые изменяют метаболизм липидов, например, и предпочтительно из группы агонистов рецепторов щитовидной железы, ингибиторов синтеза холестерина, таких как, в качестве примера и предпочтительно, ингибиторы HMG-CoA-редуктазы или ингибиторы синтеза сквалена, ингибиторы ACAT, ингибиторы CETP, ингибиторы MTP, агонисты PPAR-альфа, PPAR-гамма и/или PPAR-дельта, ингибиторы абсорбции холестерина, ингибиторы липазы, полимерные адсорбенты желчных кислот, ингибиторы реабсорбции желчных кислот и антагонисты липопротеина (a);

- бронхорасширяющие средства, например, и предпочтительно из группы

агонистов бета-адренергических рецепторов, таких как, в качестве примера и предпочтительно, альбутерол, изопротеренол, метапротеренол, тербуталин, формотерол или салметерол, или из группы антихолинергических средств, такой как, в качестве примера и предпочтительно, ипратропиумбромид;

- противовоспалительные средства, например, и предпочтительно из группы глюкокортикоидов, такие как, в качестве примера и предпочтительно, преднизон, преднизолон, метилпреднизолон, триамцинолон, дексаметазон, беклометазон, бетаметазон, флунисолид, будесонид или флутиказон, а также нестероидные противовоспалительные средства (NSAID), в качестве примера и предпочтительно ацетилсалициловая кислота (аспирин), ибупрофен и напроксен, производные 5-аминосалициловой кислоты, антагонисты лейкотриенов, ингибиторы TNF -альфа и антагонисты хемокиновых рецепторов, такие как ингибиторы CCR1, 2 и/или 5;

- агенты, модулирующие иммунную систему, например, иммуноглобулины;
- агенты, которые ингибируют каскад передачи сигнала, например, и предпочтительно из группы ингибиторов киназы, в качестве примера и предпочтительно из группы ингибиторов тирозинкиназы и/или серин/треонинкиназы;

- агенты, ингибирующие деградацию и модификацию внеклеточного матрикса, например, и предпочтительно из группы ингибиторов матриксных металлопротеаз (ММР), в качестве примера и предпочтительно ингибиторы химазы, стромелизина, коллагеназ, желатиназ и агреканиз (предпочтительно из группы MMP-1, MMP-3, MMP-8, MMP-9, MMP-10, MMP-11 и MMP-13), а также металлоэластазы (MMP-12) и нейтрофильной эластазы (HNE), как, например, сивелестат или DX-890;

- агенты, которые блокируют связывание серотонина с его рецептором, например, и предпочтительно антагонисты 5-HT<sub>2b</sub>-рецептора;

- органические нитраты и NO-донаторы, например, и предпочтительно нитропруссид натрия, нитроглицерин, изосорбида мононитрат, изосорбида динитрат, молсидомин или SIN-1, а также ингаляционный NO;

- NO-независимые, но гемзависимые стимуляторы растворимой гуанилатциклазы, например и предпочтительно соединения, описанные в WO 00/06568, WO 00/06569, WO 02/42301, WO 03/095451, WO 2011/147809, WO 2012/004258, WO 2012/028647 и WO 2012/059549;

- NO-независимые и гем-независимые активаторы растворимой гуанилатциклазы, например и предпочтительно соединения, описанные в WO 01/19355, WO 01/19776, WO 01/19778, WO 01/19780, WO 02/070462 и WO 02/070510;

- агенты, стимулирующие синтез cGMP, такие как, например, модуляторы sGC, например и предпочтительно риоцигуат, цинацигуат, верицигуат или рункацигуат;
- аналоги простаглицлина, например и предпочтительно илопрост, берапрост, трепростинил или эпопростенол;
- агенты, ингибирующие растворимую эпоксидгидролазу (sEH), например и предпочтительно N,N'-дициклогексилмочевина, 12-(3-адамantan-1-ил-уреидо)-додекановая кислота или 1-адамantan-1-ил-3-{5-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]пентил}-мочевина;
- агенты, взаимодействующие с метаболизмом глюкозы, например и предпочтительно инсулин, бигуанид, тиазолидиндион, сульфонилмочевина, акарбоза, ингибиторы DPP4, аналоги GLP-1 или ингибиторы SGLT-2, например, эмпаглифлозин, дапаглифлозин, канаглифлозин, сотаглифлозин;
- натрийуретические пептиды, например, предсердный натрийуретический пептид (ANP), натрийуретический пептид типа В (BNP, несиритид), натрийуретический пептид типа С (CNP) или уродилатин;
- активаторы сердечного миозина, например и предпочтительно омекамтив и мекарбил (СК-1827452);
- кальций-сенсibilизаторы, например и предпочтительно левосимендан;
- агенты, влияющие на энергетический метаболизм сердца, например и предпочтительно этомоксир, дихлорацетат, ранолазин или триметазидин, полные или частичные агонисты аденозиновых рецепторов A1, такие как GS-9667 (ранее известный как CVT-3619), кападенозон, неладенозон и неладенозон биаланат;
- агенты, влияющие на частоту сердечных сокращений, например и предпочтительно ивабрадин;
- ингибиторы циклооксигеназы, такие как, например, бромфенак и непафенак;
- ингибиторы калликреин-кининовой системы, такие как, например, сафотибант и экаллантид;
- ингибиторы сигнальных путей сфингозин-1-фосфата, такие как, например, сонепцизумаб;
- ингибиторы рецептора комплемента-C5a, такие как, например, экулизумаб;
- активаторы плазминогена (тромболитики/фибринолитики) и соединения, которые стимулируют тромболитис/фибринолиз, такие как ингибиторы ингибитора активатора плазминогена (ингибиторы PAI) или ингибиторы ингибитора тромбин-активируемого фибринолиза (ингибиторы TAFI), такие как, например, тканевый активатор плазминогена (t-PA, например, Actilyse®), стрептокиназа, ретеплаза и урокиназа или вещества,

модулирующие плазминоген, вызывающие повышенное образование плазмينا;

- противосвертывающие вещества (антикоагулянты), такие как, например, гепарин (UFH), низкомолекулярные гепарины (LMW), например, тинзапарин, цертопарин, парнапарин, надропарин, ардепарин, эноксапарин, ревипарин, далтепарин, данапароид, семулопарин (AVE 5026), адомипарин (M118) и EP-42675/ORG42675;

- прямые ингибиторы тромбина (DTI), такие как, например, Pradaxa (дабигатран), атецегатран (AZD-0837), DP-4088, SSR-182289A, аргатробан, бивалирудин и таногитран (BIBT-986 и пролекарство BIBT-1011) и гирудин;

- прямые ингибиторы фактора Ха, такие как, например, ривароксабан, аписабан, эдоксабан (DU-176b), бетриксабан (PRT-54021), R-1663, дарексабан (YM-150), отамиксабан (FXV-673/RPR-130673), летаксабан (ТАК-442), разаксабан (DPC-906), DX-9065a, LY-517717, таногитран (BIBT-986, пролекарство: BIBT-1011), идрапаринукс и фондапаринукс;

- ингибиторы фактора свертывания крови XI и XIa, такие как, например, FXI ASO-LICA, фесомерсен, BAY 121-3790, MAA868, BMS986177, EP-7041 и AB-022;

- вещества, ингибирующие агрегацию тромбоцитов (ингибиторы агрегации кровяных телец, ингибиторы агрегации тромбоцитов), такие как, например, ацетилсалициловая кислота (например, аспирин), антагонисты P2Y<sub>12</sub>, такие как, например, тиклопидин (тиклид), клопидогрел (плавикс), прасугрел, тикагрелор, кангрелор и элиногрел и антагонисты PAR-1, такие как, например, ворапаксар и антагонисты PAR-4;

- ингибиторы адгезии тромбоцитов, такие как антагонисты GPVI и/или GPIIb, такие как, например, Revасерт или каплацизумаб;

- антагонисты рецептора фибриногена (антагонисты гликопротеина-IIIb/IIIa), такие как, например, абциксимаб, эптифибатид, тирофибан, ламифибан, лефрадафибан и фрадафибан;

- рекомбинантный человеческий активированный протеин C, такой как, например, Xigris или рекомбинантный тромбомодулин.

Под антитромботическими агентами предпочтительно понимают соединения из группы ингибиторов агрегации тромбоцитов, антикоагулянтов или профибринолитических веществ.

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению вводят в комбинации с ингибитором агрегации тромбоцитов, в качестве примера и предпочтительно с аспирином, клопидогрелем, прасугрелем, тикагрелором, тиклопидином или дипиридамолом.

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению вводят в комбинации с ингибитором тромбина,

в качестве примера и предпочтительно ксимелагатраном, дабигатраном, мелагатраном, бивалиридином или клексаном.

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению вводят в комбинации с антагонистом GРIЬ/IIIа, таким как в качестве примера и предпочтительно тирофибан или абциксимаб.

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению вводят в комбинации с ингибитором фактора Ха, в качестве примера и предпочтительно ривароксабаном (BAY 59-7939), DU-176b, апиксабаном, бетриксабаном, отамиксабаном, фидексабаном, разаксабаном, летаксабан, эрибаксабан, фондапаринукс, идрапаринукс, PMD-3112, дарексабан (YM-150), KFA-1982, EMD-503982, MCM-17, MLN-1021, DX 9065a, DPC 906, JTV 803, SSR-126512 или SSR- 128428.

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению вводят в комбинации с ингибитором фактора XI или фактора XIа, в качестве примера и предпочтительно FXI ASO-LICA, фезомерсен, BAY 121-3790, MAA868, BMS986177, EP-7041 или AB-022.

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению вводят в комбинации с гепарином или с низкомолекулярным (LMW) производным гепарина.

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению вводят в комбинации с антагонистом витамина К, например и предпочтительно кумарином.

Под гипотензивными средствами предпочтительно понимают соединения из группы антагонистов кальция, антагонистов ангиотензина АII, ингибиторов ACE, антагонистов эндотелина, ингибиторов ренина, блокаторов альфа-рецепторов, блокаторов бета-рецепторов, антагонистов минералокортикоидных рецепторов, ингибиторов rho-киназы и диуретиков.

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению вводят в комбинации с антагонистом кальция, например и предпочтительно с нифедипином, амлодипином, верапамилом или дилтиаземом.

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению вводят в комбинации с блокатором альфа-1-рецептора, в качестве примера и предпочтительно с празозином.

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению вводят в комбинации с блокатором бета-рецепторов, таким как, в качестве примера и предпочтительно пропранолол, атенолол, тимолол, пиндолол, алпренолол, окспренолол, пенбутолол, бупранолол, метипранолол,

надолол, мепиндолол., каразалол, соталол, метопролол, бетаксоллол, целипролол, бисопролол, картеолол, эсмолол, лабеталол, карведилол, адапролол, ландиолол, небиволол, эпаноолол или буциндоолол.

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению вводят в комбинации с антагонистом ангиотензина АII, в качестве примера и предпочтительно лозартаном, кандесартаном, валсартаном, телмисартаном или эмбусартаном или двойным антагонистом ангиотензина АII/ингибитором неприлизина, путем например, предпочтительно LCZ696 (валсартан/сакубитрил).

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению вводят в комбинации с ингибитором АСЕ, в качестве примера и предпочтительно эналаприлом, каптоприлом, лизиноприлом, рамиприлом, делаприлом, фозиноприлом, хиноприлом, периндоприлом или трандоприлом.

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению вводят в комбинации с антагонистом эндотелина, в качестве примера и предпочтительно босентаном, дарузентаном, амбризентаном или ситакссентаном.

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению вводят в комбинации с ингибитором ренина, в качестве примера и предпочтительно алискиреном, SPP-600 или SPP-800.

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению вводят в комбинации с антагонистом минералокортикоидного рецептора, в качестве примера и предпочтительно спиронолактоном, AZD9977, финереноном или эплереноном.

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению вводят в комбинации с петлевыми диуретиками, например, фуросемидом, торасемидом, буметанидом и пиретанидом, с калийсберегающими диуретиками, например, амилоридом и триамтереном, с антагонистами альдостерона, например, спиронолактоном, канреноатом калия и эплереноном, а также тиазидными диуретиками, например, гидрохлоротиазидом, хлорталидоном, ксипамидом и индапамидом.

Под модификаторами метаболизма липидов предпочтительно понимают соединения из группы ингибиторов СЕТР, агонистов рецепторов щитовидной железы, ингибиторов синтеза холестерина, таких как ингибиторы HMG-CoA-редуктазы или ингибиторы синтеза сквалена, ингибиторы АСАТ, ингибиторы МТР, агонистов PPAR-альфа, PPAR-гамма и/или PPAR-

дельта, ингибиторов абсорбции холестерина, полимерных адсорбентных желчных кислот, ингибиторов реабсорбции желчных кислот, ингибиторов липазы и антагонистов липопротеина (а).

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению вводят в комбинации с ингибитором СЕТР, в качестве примера и предпочтительно с далцетрапибом, анацетрапибом, торцетрапибом (СР-529 414), JJT-705 или вакциной СЕТР (Avant).

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению вводят в комбинации с агонистом рецептора щитовидной железы, в качестве примера и предпочтительно D-тироксина, 3,5,3'-трийодтиронином (Т3), CGS 23425 или акситиром (CGS 26214).

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению вводят в комбинации с ингибитором HMG-CoA-редуктазы из класса статинов, в качестве примера и предпочтительно ловастатином, симвастатином, правастатином, флувастатином, аторвастатином, розувастатином или питавастатином.

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению вводят в комбинации с ингибитором синтеза сквалена, в качестве примера и предпочтительно BMS-188494 или ТАК-475.

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению вводят в комбинации с ингибитором АСАТ, в качестве примера и предпочтительно авасимибом, мелинамидом, пактимибом, эфлуцимибом или SMP-797.

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению вводят в комбинации с ингибитором МТР, например, предпочтительно имплитапидом, BMS-201038, R-103757 или JJT-130.

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению вводят в комбинации с агонистом PPAR-гамма, например и предпочтительно пиоглитазоном или розиглитазоном.

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению вводят в комбинации с агонистом PPAR-дельта, в качестве примера и предпочтительно GW 501516 или ВАУ 68-5042.

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению вводят в комбинации с ингибитором абсорбции холестерина, например и предпочтительно с эзетимибом, тиквезидом или памакезидом.



Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению вводят в комбинации с ингибитором липазы, предпочтительным примером которого является орлистат.

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению вводят в комбинации с полимерным адсорбентом желчных кислот, в качестве примера и предпочтительно холестираминол, колестиполом, колесольвамом, холестагелем или колестимидом.

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению вводят в комбинации с ингибитором реабсорбции желчных кислот, в качестве примера и предпочтительно с ингибиторами ASBT (= IBAT), например, AZD-7806, S-8921, AK-105, BARI-1741, SC-435 или SC-635.

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению вводят в комбинации с антагонистом липопротеина (а), в качестве примера и предпочтительно гемкабеном кальция (CI-1027) или никотиновой кислотой.

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению вводят в комбинации с антагонистом липопротеина (а), в качестве примера и предпочтительно гемкабеном кальция (CI-1027) или никотиновой кислотой.

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению вводят в комбинации с модуляторами sGC, в качестве примера и предпочтительно риоцигуатом, цинацигуатом или верицигуатом.

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению вводят в комбинации с агентом, влияющим на метаболизм глюкозы, в качестве примера и предпочтительно инсулином, сульфонилмочевинной, акарбозой, ингибиторами DPP4, аналогами GLP-1 или ингибиторами SGLT-1, эмпаглифлозином, дапаглифлозином, канаглифлозином, сотаглифлозином.

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению вводят в комбинации с антагонистом TGF-бета, в качестве примера и предпочтительно пирфенидоном или фрезолимумабом.

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению вводят в комбинации с антагонистом CCR2, в качестве примера и предпочтительно CCX-140.

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению вводят в комбинации с антагонистом TNF-

альфа, в качестве примера и предпочтительно с адалимумабом.

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению вводят в комбинации с ингибитором галектина-3, в качестве примера и предпочтительно GCS-100.

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению вводят в комбинации с ингибитором Nrf-2, в качестве примера и предпочтительно бардоксолоном.

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению вводят в комбинации с агонистом BMP-7, в качестве примера и предпочтительно THR-184.

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению вводят в комбинации с ингибитором NOX1/4, в качестве примера и предпочтительно GKT-137831.

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению вводят в комбинации с лекарственным средством, влияющим на метаболизм витамина D, в качестве примера и предпочтительно кальцитриолом, альфакальцидолом, доксеркальциферолом, максакальцитолом, парикальцитолом, холекальциферолом или паракальцитолом.

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению вводят в комбинации с цитостатическим агентом, в качестве примера и предпочтительно циклофосфамидом.

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению вводят в комбинации с иммунодепрессантом, в качестве примера предпочтительно циклоспорином.

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению вводят в комбинации с фосфатсвязывающим средством, в качестве примера и предпочтительно колестиланом, гидрохлоридом севеламера и карбонатом севеламера, лантаном и карбонатом лантана.

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению вводят в комбинации с котранспортером натрий-фосфата в проксимальных канальцах почек, в качестве примера и предпочтительно ниацином или никотинамидом.

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению вводят в комбинации с кальцимитетиком для терапии гиперпаратиреоза.

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению вводят в комбинации со средствами для лечения дефицита железа, например и предпочтительно с продуктами железа.

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению вводят в комбинации со средствами для лечения гиперурикемии, например и предпочтительно аллопуринолом или расбуриказой.

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению вводят в комбинации с гликопротеиновым гормоном для лечения анемии, в качестве примера и предпочтительно эритропоэтином, дапродустатом, молидустатом, роксадустатом, вададустатом, дезидустатом.

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению вводят в комбинации с биологическими препаратами для иммунотерапии, например и предпочтительно абатацептом, ритуксимабом, экулизумабом или белимумабом.

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению вводят в комбинации с антагонистами вазопрессина (группа ваптанов) для лечения сердечной недостаточности, например и предпочтительно толваптаном, кониваптаном, ликсиваптаном, мозаваптаном, сатаваптаном, пекаптаном или релковаптаном.

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению вводят в комбинации с ингибиторами Jak, в качестве примера и предпочтительно руксолитинибом, тофацитинибом, барицитинибом, СУТ387, GSK2586184, лестауртинибом, пакритинибом (SB1518) или TG101348.

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению вводят в комбинации с аналогами простациклина для лечения микротромбов.

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению вводят в комбинации с щелочной терапией, например, предпочтительно с бикарбонатом натрия.

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению вводят в комбинации с ингибитором mTOR, например и предпочтительно эверолимусом или рапамицином.

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению вводят в комбинации с ингибитором NHE3, в качестве примера и предпочтительно AZD1722 или тенапанором.

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению вводят в комбинации с модулятором eNOS, например и предпочтительно сапроптеринном.

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению вводят в комбинации с ингибитором CTGF, в качестве примера и предпочтительно FG-3019.

Настоящее изобретение дополнительно относится к лекарственным средствам, которые содержат по меньшей мере одно соединение согласно настоящему изобретению, обычно вместе с одним или несколькими инертными, нетоксичными, фармацевтически подходящими вспомогательными веществами, и их применению для вышеупомянутых целей.

Соединения согласно настоящему изобретению могут действовать системно и/или локально. Для этой цели их можно вводить подходящим образом, например, перорально, парентерально, легочно, назально, подъязычно, язычно, буккально, ректально, дермально, чрескожно, конъюнктивально, ушным путем или в виде имплантата или стента.

Соединения согласно настоящему изобретению можно вводить в формах введения, подходящих для этих путей введения.

Подходящими формами для перорального введения являются те, которые работают в соответствии с предшествующим уровнем техники, которые высвобождают соединения согласно настоящему изобретению быстро и/или модифицированным образом и которые содержат соединения согласно настоящему изобретению в кристаллической, и/или аморфной, и/или в растворенной форме, например, таблетки (таблетки без покрытия или с покрытием, например, с устойчивым к желудочному соку или замедленным растворением или нерастворимым покрытием, которое регулирует высвобождение соединения согласно настоящему изобретению), таблетки или пленки/вафли, которые быстро распадаются в ротовой полости, пленки/лиофилизаты или капсулы (например, твердые или мягкие желатиновые капсулы), таблетки с сахарным покрытием, гранулы, пеллеты, порошки, эмульсии, суспензии, аэрозоли или растворы.

Parenter Парентеральное введение может обойти стадию абсорбции (например, внутривенно, внутриартериально, интракардиально, интраспинально или интралюмбально) или включать абсорбцию (например, внутримышечно, подкожно, внутрикожно, чрескожно или внутрибрюшинно). Формы введения, подходящие для парентерального введения, включают препараты для инъекций и инфузий в виде растворов, суспензий, эмульсий, лиофилизатов или стерильных порошков.

Для других путей введения подходящими примерами являются лекарственные формы для ингаляций (включая порошковые ингаляторы, небулайзеры), назальные капли, растворы или спреи, таблетки, пленки/вафли или капсулы для лингвального, подъязычного или трансбуккального введения, суппозитории, ушные или глазные препараты, вагинальные капсулы, водные суспензии (лосьоны, смеси для встряхивания), липофильные суспензии, мази, кремы, чрескожные терапевтические системы (например, пластыри), молочко, пасты, пены, порошки для разбрызгивания, имплантаты или стенты.

Предпочтительно пероральное или парентеральное введение, особенно пероральное и внутривенное введение.

Соединения согласно настоящему изобретению могут быть преобразованы в указанные формы введения. Это можно сделать известным способом путем смешивания с инертными, нетоксичными, фармацевтически подходящими вспомогательными веществами. Эти вспомогательные вещества включают носители (например, микрокристаллическую целлюлозу, лактозу, маннит), растворители (например, жидкие полиэтиленгликоли), эмульгаторы и диспергирующие или смачивающие агенты (например, додецилсульфат натрия, полиоксисорбитанолеат), связующие вещества (например, поливинилпирролидон), синтетические и природные полимеры (например, альбумин), стабилизаторы (например, антиоксиданты, например, аскорбиновая кислота), красители (например, неорганические пигменты, например, оксиды железа) и корректоры вкуса и/или запаха.

В общем, было обнаружено, что в случае парентерального введения предпочтительно вводить количества около от 0,001 до 1 мг/кг, предпочтительно около от 0,01 до 0,5 мг/кг массы тела для достижения эффективных результатов. В случае перорального введения доза составляет около от 0,01 до 100 мг/кг, предпочтительно около от 0,01 до 20 мг/кг и наиболее предпочтительно от 0,1 до 10 мг/кг массы тела.

Тем не менее, может быть необходимо, когда это целесообразно, отклоняться от указанных количеств, особенно в зависимости от массы тела, пути введения, индивидуальной реакции на активное соединение, природы препарата и времени или интервала, в течение которого происходит введение. Например, в некоторых случаях может быть достаточно меньшего, чем вышеупомянутое минимальное количество, в то время как в других случаях должен быть превышен упомянутый верхний предел. В случае введения относительно больших количеств может быть целесообразно разделить их на несколько отдельных доз в течение дня.

Общее количество вводимого активного ингредиента обычно составляет от примерно 0,001 мг/кг до около 200 мг/кг массы тела в день, предпочтительно от около 0,01 мг/кг до около 50 мг/кг массы тела в день, и более предпочтительно от около 0,01 мг/кг до около 20

мг/кг массы тела в день. Клинически полезные схемы дозирования будут варьироваться от дозирования один-три раза в день до дозирования один раз каждые четыре недели. Кроме того, возможны «лекарственные каникулы», когда пациенту не назначают лекарство в течение определенного периода времени, что благоприятно для общего баланса между фармакологическим эффектом и переносимостью. Стандартная доза может содержать от около 0,5 мг до около 1500 мг активного ингредиента и может вводиться один или несколько раз в день или реже, чем один раз в день. Средняя суточная доза для введения путем инъекции, включая внутривенные, внутримышечные, подкожные и парентеральные инъекции, а также при использовании методов инфузии предпочтительно будет составлять от 0,01 до 200 мг/кг общей массы тела. Средняя суточная ректальная доза предпочтительно будет составлять от 0,01 до 200 мг/кг общей массы тела. Средняя суточная вагинальная доза предпочтительно будет составлять от 0,01 до 200 мг/кг общей массы тела. Средняя суточная схема местного применения предпочтительно будет составлять от 0,1 до 200 мг, вводимых от одного до четырех раз в день. Трансдермальная концентрация предпочтительно будет той, которая необходима для поддержания суточной дозы от 0,01 до 200 мг/кг. Средняя суточная доза при ингаляции предпочтительно будет составлять от 0,01 до 100 мг/кг общей массы тела.

Конечно, конкретный начальный и постоянный режим дозирования для каждого пациента будет варьироваться в зависимости от характера и тяжести состояния, определяемых лечащим диагностом, активности конкретного используемого соединения, возраста и общего состояния пациента, времени введения, способа введения, скорости выведения лекарственного средства, комбинации лекарственных средств и т.п. Желаемый способ лечения и количество доз соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, или сложного эфира, или композиции могут быть установлены специалистами в данной области техники с использованием обычных тестов лечения.

Тем не менее, может быть необязательным отклонение от указанных количеств, а именно в зависимости от массы тела, пути введения, индивидуальной реакции на действующее вещество, типа препарата и момента времени или интервала, когда происходит применение. Таким образом, в некоторых случаях может быть достаточно использовать меньшее, чем вышеупомянутое минимальное количество, тогда как в других случаях необходимо превышать установленный верхний предел. При применении больших количеств может быть целесообразно распределить их на несколько отдельных доз в течение дня.

Согласно еще одному варианту осуществления соединения формулы (I) согласно настоящему изобретению вводят перорально один или два или три раза в день. Согласно еще одному варианту осуществления соединения формулы (I) согласно настоящему изобретению

вводят перорально один или два раза в день. Согласно еще одному варианту осуществления соединения формулы (I) согласно настоящему изобретению вводят перорально один раз в день. Для перорального введения можно использовать дозированную форму с быстрым высвобождением или модифицированным высвобождением.

Если не указано иное, проценты в тестах и примерах, которые следуют, представляют собой проценты по массе, части представляю собой массовые части. Соотношения растворителей, коэффициенты разбавления и данные о концентрации для растворов жидкость/жидкость в каждом случае основаны на объеме. «Мас./об.» означает «масса/объем». Например, «10% мас./об.» означает: 100 мл раствора или суспензии содержат 10 г вещества.

## Экспериментальная часть

### Таблица 1. Сокращения

В следующей таблице перечислены используемые в настоящем документе сокращения.

<b>Аббревиатура</b>	<b>Значение</b>
$\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$	Боран-тетрагидрофуран
BINAP	2,2'-Бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил
br	широкий ( $^1\text{H}$ -ЯМР сигнал)
CI	химическая ионизация
d	дублет ( $^1\text{H}$ -ЯМР сигнал)
д	День (дни)
DAD	двойной дублет
dd	N,N-диметилформаид
DMF	диметилсульфоксид
DMSO	ионизация электрораспылением (ES)
ESI	двойной дублет
EtOAc	этилацетат
ч	час (часы)
HATU	1-[бис(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния 3-оксид гексафторфосфат, CAS 148893-10-1
ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография
LC-MS	жидкостная хроматография масс-спектрометрия
m	мультиплет ( $^1\text{H}$ -ЯМР сигнал)
M	молярный
мин	минута (минуты)
MS	масс-спектрометрии
MTBE	метил-трет-бутиловый эфир
$\text{NaBH}_4$	боргидрид натрия, тетрагидроборат натрия
$\text{NaHCO}_3$	гидрокарбонат натрия
$\text{Na}_2\text{SO}_4$	сульфат натрия
NMR	



спектроскопия ядерного магнитного резонанса: химические сдвиги ( $\delta$ ) даны в миллионных долях. Химические сдвиги корректировали, устанавливая сигнал ДМСО равным 2,50 ppm, если не указано иное.

PDA	Фотодиодная матрица
Pd <sub>2</sub> dba <sub>3</sub>	Трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0), CAS 51364-51-3
Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	Тетракис (трифенилфосфан) палладий (0), CAS 14221-01-3
колич.	количественный
rac	рацемический
R <sub>t</sub> , R <sub>t</sub>	время удерживания (измеренное с помощью ВЭЖХ или УЭЖХ) в минутах
RuPhos Pd G3	(2-Дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) метансульфонат, CAS 1445085-77-7
s	синглет ( <sup>1</sup> H-ЯМР сигнал)
SFC	Сверхкритическая флюидная хроматография
SQD	Одноквадрупольный детектор
t	триплет ( <sup>1</sup> H-ЯМР сигнал)
td	Тройной дублет ( <sup>1</sup> H-ЯМР сигнал)
TFA	трифторуксусная кислота
THF	тетрагидрофуран
UPLC	сверхэффективная жидкостная хроматография
X-Phos	2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил, CAS 564483-18-7

Другие аббревиатуры, не указанные в настоящем документе, имеют значения, общепринятые для специалистов в данной области техники.

Различные аспекты настоящего изобретения, описанные в настоящем документе, проиллюстрированы следующими примерами, которые никоим образом не предназначены для ограничения изобретения. Все публикации, упомянутые в настоящем документе, полностью включены посредством ссылки.

Примеры экспериментов по тестированию, описанные в настоящем документе,

служат для иллюстрации настоящего изобретения, и настоящее изобретение не ограничивается приведенными примерами.

### **Экспериментальная часть – общая часть**

Все реагенты, синтез которых не описан в экспериментальной части, либо коммерчески доступны, либо являются известными соединениями, либо могут быть получены из известных соединений известными способами специалистом в данной области техники.

Соединения и промежуточные соединения, полученные в соответствии со способами настоящего изобретения, могут потребовать очистки. Очистка органических соединений хорошо известна специалистам в данной области техники, и может быть несколько способов очистки одного и того же соединения. В некоторых случаях очистка может не потребоваться. В некоторых случаях соединения могут быть очищены кристаллизацией. В некоторых случаях примеси можно удалить с помощью подходящего растворителя. В некоторых случаях соединения могут быть очищены хроматографией, в частности колоночной флэш-хроматографией, с использованием, например, предварительно упакованных картриджей с силикагелем, например, картриджей Biotage SNAP KP-Sil<sup>®</sup> или KP-NH<sup>®</sup> в комбинации с системой автоочистки Biotage (SP4<sup>®</sup> или Isolera Four<sup>®</sup>) и элюентами, такими как градиенты гексан/этилацетат или DCM/метанол. В некоторых случаях соединения могут быть очищены с помощью препаративной ВЭЖХ с использованием, например, автоочистителя Waters, оснащенного детектором с диодной матрицей, и/или масс-спектрометра с ионизацией электрораспылением в режиме реального времени в сочетании с подходящей предварительно заполненной колонкой с обращенной фазой и элюентами, такими как градиенты воды и ацетонитрила, которые могут содержать добавки, такие как трифторуксусная кислота, муравьиная кислота или водный раствор аммиака.

В некоторых случаях способы очистки, как описано выше, могут обеспечить те соединения согласно настоящему изобретению, которые обладают достаточно основной или кислотной функциональностью в форме соли, например, в случае соединения согласно настоящему изобретению, которое является достаточно основным, например, соль трифторацетата или формиата, или, в случае соединения согласно настоящему изобретению, которое является достаточно кислотным, например, соль аммония. Соль этого типа можно либо преобразовать в форму свободного основания или свободной кислоты, соответственно, различными способами, известными специалисту в данной области техники, либо использовать в виде солей в последующих биологических анализах. Следует понимать, что конкретная форма (например, соль, свободное основание и т.д.) соединения согласно

настоящему изобретению, выделенного и описанного в настоящем документе, не обязательно является единственной формой, в которой указанное соединение может применяться в биологическом анализе для количественного определения специфической биологической активности.

В случае промежуточных продуктов синтеза и рабочих примеров настоящего изобретения, описанных ниже, любое соединение, указанное в форме соли соответствующего основания или кислоты, обычно представляет собой соль неизвестного точного стехиометрического состава, полученную путем соответствующего получения и/или процесса очистки. Если не указано более подробно, дополнения к названиям и структурным формулам, такие как «гидрохлорид», «трифторацетат», «натриевая соль» или “ $x \text{ HCl}$ ”, “ $x \text{ CF}_3\text{COOH}$ ”, “ $x \text{ Na}^+$ ” поэтому не следует понимать в стехиометрическом смысле в случае таких солей, а имеется лишь описательный характер в отношении присутствующих в них солеобразующих компонентов.

Это применимо соответственно, если промежуточные продукты синтеза или рабочие образцы или их соли были получены в форме сольватов, например, гидратов, неизвестного стехиометрического состава (если они относятся к определенному типу) с помощью описанных процессов получения и/или очистки.

Формы пиков ЯМР указаны по мере их появления в спектрах, возможные эффекты более высокого порядка не учитывались.

Данные  $^1\text{H}$ -ЯМР выбранных соединений перечислены в виде списков пиков  $^1\text{H}$ -ЯМР. Для каждого пика сигнала указано значение  $\delta$  в ppm, за которым следует интенсивность сигнала, указанная в круглых скобках. Пары значение  $\delta$ -интенсивность сигнала от разных пиков разделены запятыми. Таким образом, перечень пиков описывается общей формой:  $\delta_1$  (интенсивность<sub>1</sub>),  $\delta_2$  (интенсивность<sub>2</sub>), ...,  $\delta_i$  (интенсивность<sub>i</sub>), ...,  $\delta_n$  (интенсивность<sub>n</sub>).

ЯМР. При сравнении с другими сигналами эти данные можно соотнести с реальными отношениями интенсивностей сигналов. В случае широких сигналов показывающих более чем один пик или центр сигнала вместе с их относительной интенсивностью по сравнению с наиболее интенсивным сигналом, отображаемым в спектре. Перечень пиков  $^1\text{H}$ -ЯМР подобен классической записи  $^1\text{H}$ -ЯМР и, таким образом, обычно содержит все пики, перечисленные в классической интерпретации ЯМР. Кроме того, подобно классическим распечаткам  $^1\text{H}$ -ЯМР, перечни пиков могут отображать сигналы растворителя, сигналы, полученные от стереоизомеров целевых соединений (также являющихся предметом изобретения), и/или пики примесей. Пики стереоизомеров и/или пики примесей обычно проявляются с меньшей интенсивностью по сравнению с пиками целевых соединений (например, с чистотой >90%). Такие стереоизомеры и/или примеси могут быть типичными для конкретного

производственного процесса, и поэтому их пики могут помочь идентифицировать воспроизведение производственного процесса на основе «отпечатков побочных продуктов». Эксперт, который вычисляет пики целевых соединений известными методами (MestReC, моделирование ACD или с использованием эмпирически оцененных математических ожиданий), может при необходимости выделить пики целевых соединений, при необходимости используя дополнительные фильтры интенсивности. Такая операция была бы аналогична сбору пиков в классической интерпретации <sup>1</sup>H-ЯМР. Подробное описание представления данных ЯМР в виде перечней пиков можно найти в публикации «Citation of NMR Peaklist Data within Patent Applications» (см. Research Disclosure Database Number 605005, 2014, 01 Aug 2014, или <http://www.researchdisclosure.com/searching-disclosures>). В процедуре сбора пиков, как описано в базе данных Research Disclosure под номером 605005, параметр «MinimumHeight» можно регулировать в диапазоне от 1% до 4%. В зависимости от химической структуры и/или в зависимости от концентрации измеряемого соединения может быть целесообразно установить параметр «MinimumHeight» <1%.

В спектрах ЯМР смесей стереоизомеров числа, отмеченные знаком «/», указывают на то, что стереоизомеры показывают отдельные сигналы для соответствующего атома водорода, т.е. «.... / ..... (2s, 1H)» означает, что один атом водорода представлен двумя синглетами, каждый синглет из одного или нескольких различных стереоизомеров.

Названия IUPAC для следующих промежуточных соединений и примеров соединений были сгенерированы с использованием программного обеспечения ACD/Name 14.00; Advanced Chemistry Development, Inc.) или инструмента наименования, реализованного в программном обеспечении BIOVIA Draw (version 4.2 SP1; Dassault Systèmes SE).

### **Аналитические способы LC-MS**

#### **Способ 1**

MS тип инструмента: SHIMADZU LCMS-2020, Колонка: Kinetex EVO C18 30\*2.1мм, 5мкм, подвижная фаза А: 0.0375% TFA в воде (об./об.), В: 0.01875% TFA в ацетонитриле (об./об.), градиент: 0.0 мин 0% В→ 0.8 мин 95% В→1.2 мин 95% В→1.21 мин 5% В→1.55 мин 5% В, скорость потока: 1.5 мл/мин, температура печи: 50 °С; УФ обнаружение: 220 нм и 254 нм.

#### **Способ 2**

ВЫЖХ тип инструмента: SHIMADZU LCMS-2020, Колонка: Kinetex EVO C18 50\*4.6 мм, 5 мкм, подвижная фаза А: 0.0375% TFA в воде (об./об.), В: 0.01875% TFA в ацетонитриле (об./об.), градиент: 0.0 мин 10% В→2.4 мин 80% В→3.7 мин 80% В→3.71 мин 10% В→4.0

мин 10% В, скорость потока: 1.5 мл/мин, температура печи: 50 °С; УФ обнаружение: 220 нм и 215 нм и 254 нм.

### **Способ 3 (LC-MS)**

Устройство MS: Thermo Scientific FT-MS; Тип инструмента UHPLC+: Thermo Scientific UltiMate 3000; Колонка: Waters, HSST3, 2.1 x 75 мм, C18 1.8 мкм; Элюент А: 1 л воды + 0.01% муравьиной кислоты; Элюент В: 1 л ацетонитрила + 0.01% муравьиной кислоты; Градиент: 0.0 мин 10% В → 2.5 мин 95% В → 3.5 мин 95% В; печь: 50°С; скорость потока: 0.90 мл/мин; УФ обнаружение: 210 нм/оптимальный путь интеграции 210-300 нм.

### **Способ 4 (LC-MS)**

Устройство: Waters ACQUITY SQD UPLC System; Колонка: Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8 мкм 50 x 1 мм; Элюент А: 1 л воды + 0.25 мл муравьиной кислоты, Элюент В: 1 л ацетонитрила + 0.25 мл муравьиной кислоты; Градиент: 0.0 мин 90% А → 1.2 мин 5% А → 2.0 мин 5% А; печь: 50°С; скорость потока: 0.40 мл/мин; УФ обнаружение: 210 нм.

### **Способ 5 (LC-MS)**

Устройство: Waters ACQUITY SQD UPLC System; Колонка: Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8 мкм 50 x 1 мм; Элюент А: 1 л воды + 0.25 мл муравьиной кислоты, Элюент В: 1 л ацетонитрила + 0.25 мл муравьиной кислоты; Градиент: 0.0 мин 95% А → 6.0 мин 5% А → 7.5 мин 5% А; печь: 50°С; скорость потока: 0.35 мл/мин; УФ обнаружение: 210 нм.

### **Способ 6 (LC-MS)**

Устройство: Agilent MS Quad 6150; HPLC: Agilent 1290; Колонка: Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8 мкм 50 x 2.1 мм; Элюент А: 1 л воды + 0.25 мл муравьиной кислоты, Элюент В: 1 л ацетонитрила + 0.25 мл муравьиной кислоты; Градиент: 0.0 мин 90% А → 0.3 мин 90% А → 1.7 мин 5% А → 3.0 мин 5% А; печь: 50°С; скорость потока: 1,20 мл/мин; УФ обнаружение: 205 – 305 нм.

### **Способ 7 (LC-MS)**

Устройство: Waters Single Quad MS System; Устройство Waters UPLC Acquity; Колонка: Waters BEH C18 1.7 мкм 50 x 2.1 мм; Элюент А: 1 л воды + 1.0 мл (25% водный аммиак)/L, Элюент В: 1 л ацетонитрила; Градиент: 0.0 мин 92% А → 0.1 мин 92% А → 1.8 мин 5% А → 3.5 мин 5% А; печь: 50°С; скорость потока: 0.45 мл/мин; УФ обнаружение: 210 нм.

### **Способ 8 (LC-MS)**

Система MS: Waters TOF устройство; System UPLC: Waters Acquity I-CLASS; Колонка: Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8 мкм 50 x 1 мм; Элюент А: 1 л воды + 0.100 мл 99%-ой Муравьиной кислоты, Элюент В: 1 л ацетонитрила + 0.100 мл 99%-ой Муравьиной кислоты; Градиент: 0.0 мин 90% А → 1.2 мин 5% А → 2.0 мин 5% А Печь: 50°C; поток: 0.40 мл/мин; УФ обнаружение: 210 нм.

### **Способ 9 (LC-MS):**

Система MS: Waters TOF устройство; System UPLC: Waters Acquity I-CLASS; Колонка: Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8 мкм 50 x 1 мм; Элюент А: 1 л воды + 0.100 мл 99%-ой Муравьиной кислоты, Элюент В: 1 л ацетонитрила + 0.100 мл 99%-ой Муравьиной кислоты; Градиент: 0.0 мин 95% А → 6.0 мин 5% А → 7.5 мин 5% А Печь: 50°C; поток: 0.35 мл/мин; УФ обнаружение: 210 нм.

### **Препаративные способы ВЭЖХ**

Устройство: Waters Prep LC/MS System, колонка: Phenomenex Kinetex C18 5мкм 100x30 мм, УФ обнаружение 200-400 нм, комнатная температура, впрыск в колонку (полный ввод), элюент А : вода, элюент В : ацетонитрил, элюент С : 2 % муравьиной кислоты в воде, элюент D : ацетонитрил/вода (80 об.% / 20 об.%); поток: 80 мл/мин, профиль градиента: 0 - 2 мин : элюент А 47 мл/мин, элюент В 23 мл/мин; 2 - 10 мин : элюент А от 47 мл/мин до 23 мл/мин, элюент В от 23 мл/мин до 47 мл/мин; 10 - 12 мин элюент А 0 мл/мин и элюент В 70 мл/мин; элюент С и элюент D имеют постоянный поток 5 мл/мин каждый в течение всего времени работы.

Микроволновая печь: Реакции с использованием микроволнового излучения можно проводить в микроволновой печи Biotage Initiator®, дополнительно оснащенной роботизированной установкой. Сообщаемое время реакции с использованием микроволнового нагрева следует понимать как фиксированное время реакции после достижения указанной температуры реакции.

Когда соединения согласно настоящему изобретению очищают препаративной ВЭЖХ описанными выше способами, в которых элюенты содержат добавки, например, трифторуксусную кислоту, муравьиную кислоту или аммиак, соединения согласно настоящему изобретению могут быть получены в форме соли, например, в виде трифторацетатной, формиатной соли или соли аммония, если соединения согласно настоящему изобретению содержат достаточно основную или кислотную функциональность. Такую соль можно превратить в соответствующее свободное основание или кислоту

различными способами, известными специалисту в данной области техники.

В случае промежуточных продуктов синтеза и рабочих примеров настоящего изобретения, описанных ниже, любое соединение, указанное в форме соли соответствующего основания или кислоты, обычно представляет собой соль неизвестного точного стехиометрического состава, полученную путем соответствующего получения и/или процесса очистки. Если не указано более подробно, дополнения к названиям и структурным формулам, такие как «гидрохлорид», «трифторацетат», «натриевая соль» или «x HCl», «x CF<sub>3</sub>COOH», «x Na<sup>+</sup>» поэтому не следует понимать в стехиометрическом смысле в случае таких солей, и имеется лишь описательный характер в отношении присутствующих в них солеобразующих компонентов.

Это применимо соответственно, если промежуточные продукты синтеза или рабочие образцы или их соли были получены в форме сольватов, например, гидратов, неизвестного стехиометрического состава (если они относятся к определенному типу) с помощью описанных процессов получения и/или очистки.

Энантиомер 1 представляет собой энантиомер, который первым элюируется из колонки.

Энантиомер 2 представляет собой энантиомер, который элюируется из колонки вторым.

Например, для примера 3 (энантиомер 2) абсолютная конфигурация была определена с помощью рентгеноструктурного анализа монокристалла как R. Следовательно, все соединения, аннотированные как энантиомер 2, должны иметь абсолютную конфигурацию R. Соответствующая стереохимия должна выдерживать все условия синтеза из-за ее модели замещения.

Диастереомерная смесь 1 определяет соединение, исходный материал которого определяется как энантиомер 1 и реагирует со структурным элементом, содержащим по меньшей мере один хиральный центр, и конфигурация которого не определена.

Диастереомерная смесь 2 определяет соединение, исходный материал которого определяется как энантиомер 2 и вступает в реакцию со структурным блоком, содержащим по меньшей мере один хиральный центр, и конфигурация которого не определена

Диастереомер 1 и диастереомер 2 определяют два соединения, полученные в результате хирального разделения диастереомерной смеси 1, описанной выше.

Диастереомер 3 и диастереомер 4 определяют два соединения, полученные в результате хирального разделения диастереомерной смеси 2, описанной выше.

Стереизомер 1 определяет соединение, исходный материал которого определяется как энантиомер 1 и вступает в реакцию со структурным элементом, содержащим по меньшей мере один хиральный центр, и конфигурация которого определена.

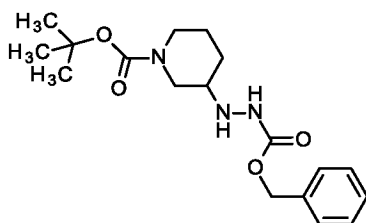
Стереизомер 2 определяет соединение, исходный материал которого определяется как энантиомер 2 и вступает в реакцию со структурным элементом, содержащим по меньшей мере один хиральный центр, и конфигурация которого определена.

### Исходные соединения и промежуточные соединения

#### Промежуточное соединение 1А

##### Пример 1А

Трет-бутил 3-{2-[(бензилокси)карбонил]гидразино}пиперидин-1-карбоксилат  
(рацемат)

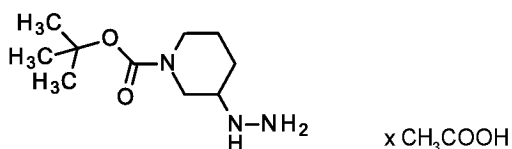


К раствору трет-бутил-3-оксопиперидин-1-карбоксилата [CAS № 989-36-7 ] (300 г, 1,51 моль) в тетрагидрофуране (1,50 л) и метаноле (300 мл) добавляли бензилгидразинкарбоксилат [CAS №5331-43-1] (250 г, 1,51 моль) при 25°C, затем смесь перемешивали при 25°C в течение 1 часа. Затем к смеси порциями добавляли NaBH<sub>4</sub> (114 г, 3,01 моль) при 25°C и перемешивали при 25°C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до 10°C и добавляли по каплям насыщенный NH<sub>4</sub>Cl до pH~6. Смесь экстрагировали EtOAc (300 мл × 2) и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в МТВЕ (300 мл) и добавляли петролейный эфир (300 мл). Смесь отфильтровывали, а осадок промывали петролейным эфиром (100 мл) с получением указанного в заголовке соединения (400 г, 1,14 моль, выход 76,0%) в виде белого твердого вещества.

LC-MS: (Способ 1) R<sub>t</sub> = 0.832 мин, MS (M-100+1 = 250.4).

##### Пример 2А

Трет-бутил 3-гидразинопиперидин-1-уксусной кислоты карбоксилат (рацемат)





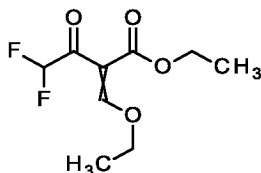
К раствору трет-бутил-3-{2-[(бензилокси)карбонил]гидразино}пиперидин-1-карбоксилата (полученного по аналогии с примером 1А, 1,20 кг, 3,43 моль) в этаноле (11,0 л) добавляли уксусную кислоту (415 г, 6,91 моль, 395 мл) и Pd/C (120 г, чистота 20%) в атмосфере H<sub>2</sub> (15 пси). Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 часов. Смесь фильтровали и осадок промывали этанолом (11,0 л), получая раствор указанного в заголовке соединения в этаноле (945 г, соль уксусной кислоты) в виде черной жидкости, фильтрат использовали на следующей стадии без очистки.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm]: 7.52 (s, 5H), 3.59 (d, J = 6.0 Гц, 12H), 3.30 - 3.24 (m, 2H), 2.75 - 2.71 (m, 2H), 1.38 - 1.34 (m, 1H), 1.20 - 1.18 (m, 1H), 1.10 (s, 9H)

LC-MS: (Способ 1) R<sub>t</sub> = 0.263 мин, MS (M-56+1 = 160.2)

### Пример 3А

Этил 2-(этоксиметилен)-4,4-дифтор-3-оксобутаноат

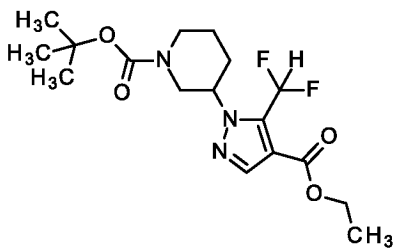


Раствор этил 4,4-дифтор-3-оксобутаноата [CAS № 352-24-9] (120 г, 722 ммоль) и (диэтоксиметокси)этана (240 мл, 1,4 моль) в ангидриде уксусной кислоты (200 мл, 2,2 моль) перемешивали в течение ночи при 140°C и выпаривали досуха, получая 155 г (количественно) целевого соединения, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

<sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm]: 1.306 (6.05), 1.318 (16.00), 1.330 (14.48), 1.341 (4.56), 1.428 (5.99), 1.436 (5.01), 1.440 (12.20), 1.448 (9.25), 1.451 (6.31), 1.460 (4.48), 2.095 (1.59), 2.225 (1.56), 4.247 (1.97), 4.260 (5.79), 4.271 (5.85), 4.277 (1.55), 4.283 (2.00), 4.289 (4.40), 4.301 (4.37), 4.308 (2.03), 4.313 (1.64), 4.320 (5.74), 4.332 (5.78), 4.340 (1.60), 4.344 (2.01), 4.351 (4.21), 4.364 (4.20), 4.375 (1.37), 6.262 (1.79), 6.339 (1.35), 6.352 (3.56), 6.429 (2.63), 6.442 (1.72), 6.519 (1.28), 7.867 (5.48), 7.880 (7.31).

### Пример 4А

Трет-бутил 3-[5-(дифторметил)-4-(этоксикарбонил)-1H-пиразол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат (рацемат)



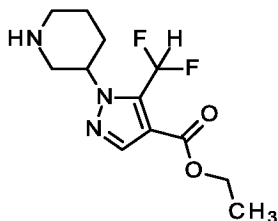
К смеси трет-бутил 3-гидразинопиперидин-1-уксусной кислоты карбоксилат (пример 2А, 945 г, 3,43 моль) в этаноле (20,0 л) добавляли этил 2-(этоксиметил)-4,4-дифтор-3-оксобутаноат (получен аналогично примеру 3А, 840 г, 3,78 моль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 часов. Реакционную смесь концентрировали. Остаток выливали в насыщенный водный раствор  $\text{NaHCO}_3$  (10,0 л) и экстрагировали этилацетатом (10,0 л\*2). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (10,0 л), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью петролейный эфир:этилацетат (50:1-25:1-10:1,  $R_f = 0,3$ ), с получением 530 г (выход 41,4%) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  [ppm]: 7.84 (s, 1H), 7.51 (t,  $J = 12.8$  Гц, 1H), 4.47 - 4.41 (m, 1H), 4.30 - 4.10 (m, 4H), 3.19 - 3.13 (m, 1H), 2.69 (s, 1H), 2.15 - 2.10 (m, 2H), 1.83 - 1.78 (m, 1H), 1.60 - 1.55 (m, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.32 - 1.29 (m, 3H)

LC-MS (Способ 1)  $R_t = 0.992$  мин, MS (M-56+1 = 318.0).

### **Пример 5А**

Этил 5-(диформетил)-1-(пиперидин-3-ил)-1H-пиразол-4-карбоксилат (рацемат)



К раствору хлороводорода в диоксане (4 М, 2,50 л) добавляли трет-бутил 3-[5-(диформетил)-4-(этоксикарбонил)-1H-пиразол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат (получен аналогично примеру 4А, 593 г, 1,59 моль), смесь перемешивали при 25°C в течение 12 часов. Смесь упаривали, остаток растворяли в 1,00 л воды и экстрагировали 500 мл МТВЕ. Водную фазу отделяли и доводили рН до 8-9 с помощью  $\text{NaHCO}_3$ . Водную фазу экстрагировали дихлорметаном (1,00 л x 2) и объединенные органические фазы промывали солевым раствором (1,00 л), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали, получая 350 г (выход 80,6%) указанного в заголовке соединения.

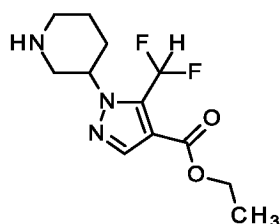
$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  [ppm]: 7.87 (s, 1H), 7.54 (t,  $J = 12.8$  Гц, 1H), 4.55 - 4.54 (m, 1H), 4.34 - 4.28 (m, 2H), 3.25 - 3.03 (m, 3H), 2.71 - 2.65 (m, 1H), 2.19 - 1.86 (m, 4H), 1.63 - 1.60 (m, 1H), 1.35 (t,  $J = 7.2$  Гц, 3H)

LC-MS: (Способ 1)  $R_t = 0.644$  мин, MS ( $M + 1$ ) = 274.6

По аналогии с примером 5А получали этил 5-(дифторметил)-1-(пиперидин-3-ил)-1H-пиразол-4-карбоксилат (рацемат) с использованием различных защитных групп. Два энантиомера разделяли SFC [приготовление образца: 20 г растворяли в 500 мл метанола; объем инъекции: 15 мл; колонка: Daicel AZ SCF 20 мкм, 400 x 50 мм; элюент: диоксид углерода/метанол/водный раствор аммиака (1%) от 80:19:1 до 60:39:1; скорость потока: 400 мл/мин; температура: 40°C; УФ-обнаружение: 220 нм]. После разделения выделяли 8,1 г энантиомера 1 (пример 6А), который элюируется первым, и 8,0 г энантиомера 2 (пример 7А), который элюируется позже.

### **Пример 6А**

Этил-5-(дифторметил)-1-(пиперидин-3-ил)-1H-пиразол-4-карбоксилат (энантиомер 1)



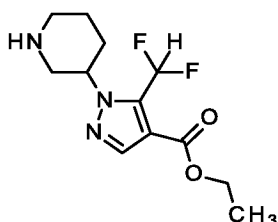
Условия разделения см. в примере 5А.

Аналитический SFC:  $R_t = 0,980$  мин,  $ee = 100\%$  [Колонка Chiralpak IC-3: 50 x 4,6 мм; элюент:  $\text{CO}_2$ /[метанол + 0,2% диэтиламин]: 90:10, скорость потока: 3,0 мл/мин; температура: 25°C; УФ-обнаружение: 220 нм].

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 8.00 (s, 1H), 7.75-7.44 (m, 1H), 4.50-4.36 (m, 1H), 4.33-4.18 (m, 2H), 3.10-2.95 (m, 1H), 2.91-2.76 (m, 2H), 2.48-2.33 (m, 2H), 2.08-1.94 (m, 2H), 1.81-1.66 (m, 1H), 1.62-1.40 (m, 1H), 1.37-1.21 (m, 3H).

### **Пример 7А**

Этил-5-(дифторметил)-1-(пиперидин-3-ил)-1H-пиразол-4-карбоксилат (энантиомер 2)



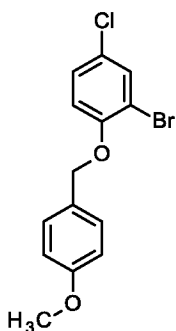
Условия разделения см. в примере 5А.

Аналитический SFC:  $R_t = 1,227$  мин,  $ee = 97\%$  [Колонка Chiralpak IC-3: 50 x 4,6 мм; элюент: CO<sub>2</sub>/[метанол + 0,2% диэтиламин]: 90:10 скорость потока: 3,0 мл/мин; температура: 25°C; УФ-обнаружение: 220 нм].

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: 8.01 (s, 1H), 7.75-7.43 (m, 1H), 4.50-4.37 (m, 1H), 4.27 (q, 2H), 3.09-2.97 (m, 1H), 2.94-2.81 (m, 2H), 2.47-2.34 (m, 2H), 2.06-1.92 (m, 2H), 1.79-1.66 (m, 1H), 1.60-1.41 (m, 1H), 1.29 (t, 3H).

### **Пример 8А**

2- бром-4-хлор-1-[(4-метоксифенил)метокси]бензол



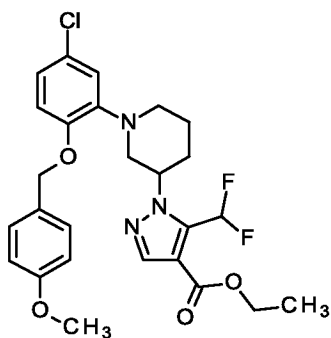
Раствор 2-бром-4-хлорфенола [CAS № 695-96-5] (10,0 г, 48,2 ммоль) в ацетоне (75 мл) обрабатывали карбонатом калия (13,3 г, 96,4 ммоль) и йодидом калия (12,0 мл), г, 72,3 ммоль) и 1-(хлорметил)-4-метоксибензолом (7,55 г, 48,2 ммоль). Полученную смесь перемешивали ~ 19 часов при 70°C. Реакционную смесь разбавляли водой и дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и упаривали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, градиент циклогексан/этилацетат), получая 13,8 г (выход 86%) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Способ 3):  $R_t = 2.48$  мин; MS (ESI<sup>neg</sup>):  $m/z = 324$  [M-H]<sup>-</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: 3.349 (10.98), 5.124 (16.00), 6.949 (0.87), 6.954 (8.36), 6.957 (2.68), 6.965 (2.83), 6.968 (8.92), 6.973 (1.00), 7.218 (5.23), 7.233 (6.21), 7.380 (0.90), 7.384 (7.80), 7.399 (7.44), 7.402 (4.47), 7.406 (3.89), 7.417 (3.04), 7.421 (3.07), 7.697 (6.51), 7.702 (6.34).

### **Пример 9А**

Этил-1-[1-{5-хлор-2-[(4-метоксифенил)метокси]фенил}пиперидин-3-ил]-5-(дифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилат (энантиомер 1)

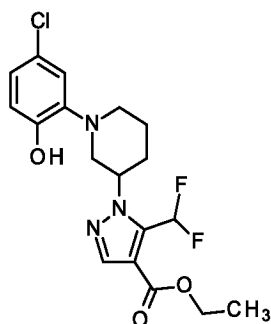


В атмосфере аргона раствор 2-бром-4-хлор-1-[(4-метоксифенил)метокси]бензола (приготовлен по аналогии с примером 8А, 10,0 г, 30,5 ммоль) и этил 5-(дифторметил)-1-[пиперидин-3-ил]-1Н-пиразол-4-карбоксилата (получен по аналогии с примером 6А, энантиомер 1, 8,34 г, 30,5 ммоль) в 1,4-диоксане (100 мл) обрабатывали карбонатом цезия (29,8 г, 91,6 ммоль), Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (2,80 г, 3,05 ммоль) и гас-BINAP (3,80 г, 6,10 ммоль), и полученную смесь перемешивали в течение ночи при 100°C. Реакционную смесь объединяли с 500 мг испытуемой реакционной смеси, фильтровали через целит, промывали этилацетатом и выпаривали. Остаток повторно растворяли в воде и трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия и упаривали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, градиент циклогексан/этилацетат), получая 10,1 г (выход 60%) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Способ 4): R<sub>t</sub> = 1.44 мин; MS (ESIpos): m/z = 520 [M+H]<sup>+</sup>

### **Пример 10А**

Этил-1-[1-(5-хлор-2-гидроксифенил)пиперидин-3-ил]-5-(дифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат (энантиомер 1)



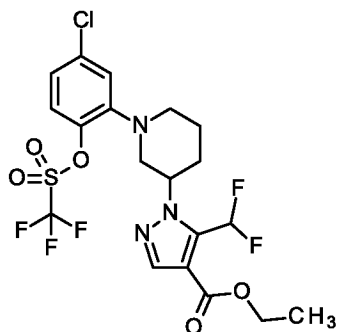
Раствор этил 1-[1-{5-хлор-2-[(4-метоксифенил)метокси]фенил}пиперидин-3-ил]-5-(дифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилата (пример 9А, Энантиомер 1, 10,1 г, 19,4 ммоль) в дихлорметане (200 мл) обрабатывали трифторуксусной кислотой и перемешивали в течение

ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь упаривали. Остаток повторно растворяли в этилацетате и промывали один раз водой, один раз насыщенным раствором гидрокарбоната натрия и, наконец, один раз насыщенным раствором хлорида натрия. Органическую фазу сушили над сульфатом натрия и выпаривали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, градиент циклогексан/этилацетат), получая 7,17 г (чистота 83%, выход 77%) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Способ 8):  $R_t = 1.26$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 400$   $[M+H]^+$

### **Пример 11А**

Этил-1-[1-{5-хлор-2-[(трифторметансульфонил)окси]фенил}пиперидин-3-ил]-5-(дифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилат (энантиомер 1)

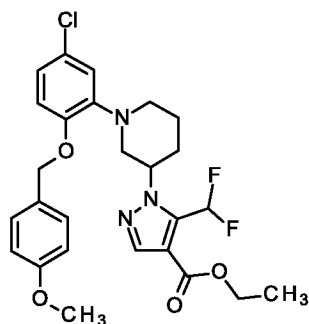


В атмосфере аргона раствор этил 1-[1-(5-хлор-2-гидроксифенил)пиперидин-3-ил]-5-(дифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилата (пример 10А, энантиомер 1, 7,17 г, чистота 83%, 14,9 ммоль) в дихлорметане (160 мл) обрабатывали триэтиламино (5,2 мл, 37 ммоль) и охлаждали до 0°C. Добавляли по каплям ангидрид трифторметансульфонокислоты и полученную смесь перемешивали в течение 45 минут при 0°C. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (150 мл) и трижды промывали водой. Органическую фазу сушили над сульфатом натрия и упаривали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, градиент циклогексан/этилацетат), получая 7,89 г (количественно) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Способ 4):  $R_t = 1.47$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 532$   $[M+H]^+$

### **Пример 12А**

Этил-1-[1-{5-хлор-2-[(4-метоксифенил)метокси]фенил}пиперидин-3-ил]-5-(дифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилат (энантиомер 2)



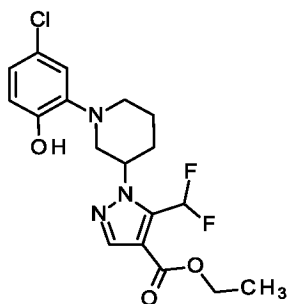
В атмосфере аргона раствор этил 5-(дифторметил)-1-[пиперидин-3-ил]-1H-пиразол-4-карбоксилата (получен аналогично примеру 7А, энантиомер 2, 43,6 г, 160 ммоль) и 2-бром-4-хлор-1-[(4-метоксифенил)метокси]бензола (получен по аналогии с примером 8А, 52,3 г, 160 ммоль) в 1,4-диоксане (680 мл) обрабатывали  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (14,6 г, 16,0 ммоль), гас-BINAP (19,9 г, 31,9 ммоль) и свежемолотым карбонатом цезия (156 г, 479 ммоль) и перемешивали 18 часов при 100°C. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и 10%-ным раствором хлорида натрия, фильтровали через целит и промывали этилацетатом. Водную фазу фильтрата экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали 10%-ным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия и упаривали. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (дихлорметан/петролейный эфир 4:1), получая 42 г (выход 82%) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Способ 3):  $R_t = 2.78$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 520$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 1.272 (3.65), 1.290 (7.68), 1.307 (3.76), 1.686 (0.44), 1.717 (0.54), 1.852 (0.73), 1.885 (0.50), 1.989 (0.47), 2.019 (0.56), 2.058 (0.99), 2.084 (0.61), 2.587 (0.51), 2.616 (0.89), 2.642 (0.45), 3.030 (0.76), 3.057 (1.51), 3.084 (0.83), 3.447 (0.72), 3.474 (0.69), 3.613 (0.74), 3.640 (0.67), 3.737 (16.00), 4.251 (1.13), 4.269 (3.48), 4.287 (3.45), 4.304 (1.12), 4.624 (0.40), 4.639 (0.48), 4.650 (0.76), 4.661 (0.51), 5.035 (6.45), 6.872 (3.47), 6.893 (5.67), 6.947 (0.98), 6.952 (0.85), 6.968 (1.72), 6.974 (1.67), 7.017 (2.84), 7.039 (1.57), 7.305 (3.66), 7.326 (3.43), 7.340 (0.56), 7.380 (0.41), 7.439 (0.93), 7.463 (0.64), 7.476 (0.48), 7.569 (1.65), 7.699 (0.76), 8.044 (3.66).

### **Пример 13А**

Этил-1-[1-(5-хлор-2-гидроксифенил)пиперидин-3-ил]-5-(дифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилат (энантиомер 2)

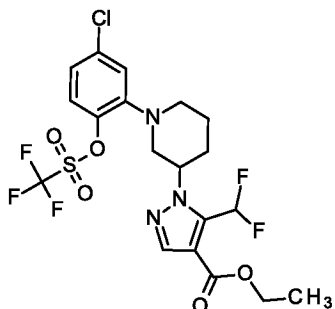


Раствор этил 1-[1-{5-хлор-2-[(4-метоксифенил)метокси]фенил}пиперидин-3-ил]-5-(дифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилата (полученный по аналогии к примеру 12А, энантиомер 2, 67,5 г, 130 ммоль) в дихлорметане (1,0 л) обрабатывали трифторуксусной кислотой (100 мл, 1,3 моль) и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли водой (750 мл) и осторожно обрабатывали 10%-ным раствором карбоната натрия (450 мл) до прекращения образования диоксида углерода. Органическую фазу сушили над сульфатом натрия и выпаривали, получая 52 г (выход 90%) указанного в заголовке соединения, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

LC-MS (Способ 3):  $R_t = 2.42$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 400$   $[M+H]^+$

### **Пример 14А**

Этил-1-[1-{5-хлор-2-[(трифторметансульфонил)окси]фенил}пиперидин-3-ил]-5-(дифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилат (энантиомер 2)



Раствор этил 1-[1-(5-хлор-2-гидроксифенил)пиперидин-3-ил]-5-(дифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилата (пример 13А, энантиомер 2, 52,0 г, 117 ммоль) и триэтиламина (49 мл, 350 ммоль) в дихлорметане (330 мл) охлаждали до  $-50^{\circ}\text{C}$ . Добавляли по каплям трифторметансульфоновую кислоту (28 мл, 160 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 1 часа при  $-50^{\circ}\text{C}$ . Затем реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (330 мл) и водой (370 мл). Водную фазу экстрагировали дихлорметаном (330 мл). Объединенные органические слои промывали (370 мл), сушили над сульфатом натрия и выпаривали.



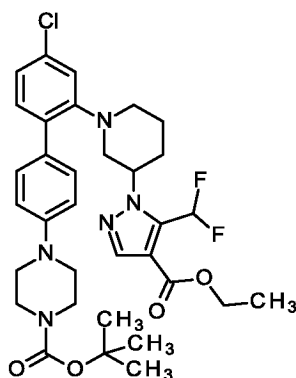
Полученную смесь очищали флэш-хроматографией (силикагель, дихлорметан/петролейный эфир 6:4), получая 60 г (выход 96%) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Способ 3):  $R_t = 2.74$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 532$   $[M+H]^+$

$^1H$ -ЯМР (600 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -0.021 (0.65), 1.082 (0.51), 1.270 (7.69), 1.282 (16.00), 1.294 (7.63), 1.772 (0.48), 1.780 (0.51), 1.787 (0.63), 1.793 (0.66), 1.801 (0.62), 1.808 (0.60), 1.910 (1.25), 1.914 (0.99), 1.927 (0.67), 1.932 (0.89), 2.068 (0.72), 2.075 (1.03), 2.086 (2.45), 2.091 (2.40), 2.100 (1.41), 2.792 (0.71), 2.796 (0.83), 2.812 (1.48), 2.816 (1.50), 2.832 (0.83), 2.836 (0.72), 3.142 (1.17), 3.161 (1.04), 3.201 (1.21), 3.219 (2.80), 3.237 (1.83), 3.278 (1.37), 3.285 (1.56), 4.251 (2.26), 4.263 (7.09), 4.275 (7.06), 4.287 (2.20), 4.755 (0.50), 4.765 (0.90), 4.773 (0.89), 4.781 (0.90), 4.791 (0.49), 5.734 (2.17), 7.261 (2.19), 7.265 (2.27), 7.275 (2.69), 7.279 (2.82), 7.391 (4.65), 7.406 (3.75), 7.431 (4.73), 7.435 (4.51), 7.492 (1.26), 7.579 (2.61), 7.666 (1.07), 8.026 (6.37).

### Пример 15А

Трет-бутил 4-(4'-хлор-2'-{3-[5-(дифторметил)-4-(этоксикарбонил)-1H-пиразол-1-ил]пиперидин-1-ил}[1,1'- бифенил]-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат (энантиомер 2)

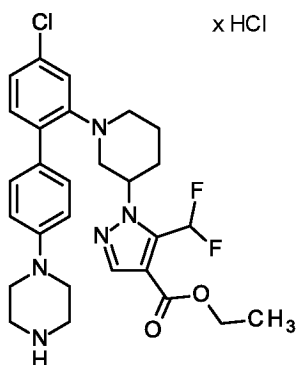


В атмосфере аргона раствор этил 1-[1-{5-хлор-2-[(трифторметансульфонил)окси]фенил}пиперидин-3-ил]-5-(дифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилата (пример 14А, энантиомер 2, 57,0 г, 107 ммоль) и трет-бутил 4-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]пиперазин-1-карбоксилата [ CAS №470478-90-1] (49,9 г, 129 ммоль) в толуоле (600 мл) и этаноле (600 мл) обрабатывали водным раствором карбоната натрия (160 мл, 2,0 М, 320 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладием(0) (6,19 г, 5,36 ммоль). Полученную смесь перемешивали 4 часа при 100°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целит, промывали этилацетатом и упаривали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат от 9:1 до 8:2), получая 62 г (выход 89%) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Способ 3):  $R_t = 3,15$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 644$   $[M+H]^+$

### **Пример 16А**

Этил 1-{1-[4-хлор-4'-(пиперазин-1-ил)[1,1'-бифенил]-2-ил]пиперидин-3-ил}-5-(дифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат гидрохлорид (энантиомер 2)



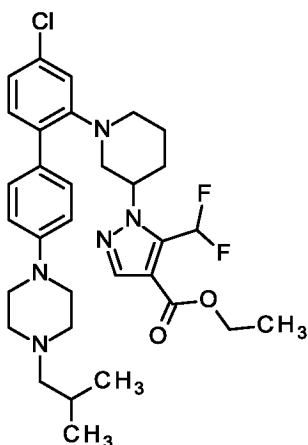
Раствор трет-бутил 4-(4'-хлор-2'-{(3-[5-(дифторметил)-4-(этоксикарбонил)-1Н-пиразол-1-ил]пиперидин-1-ил})[1,1'-бифенил]-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (пример 15А, энантиомер 2, 60,0 г, 93,1 ммоль) в дихлорметане (250 мл) обрабатывали раствором хлороводорода в диоксане (230 мл, 4,0 М, 930 ммоль). Полученную смесь перемешивали 3 часа при комнатной температуре и упаривали. Остаток дважды упаривали совместно с диэтиловым эфиром (250 мл x 2), перемешивали 4 дня в диизопропиловом эфире. Суспензию фильтровали, твердое вещество дважды промывали диизопропиловым эфиром, получая 57 г (количественно) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Способ 3):  $R_t = 1.78$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 544$   $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 1.029 (13.49), 1.044 (13.77), 1.262 (7.53), 1.280 (16.00), 1.297 (7.81), 1.496 (0.79), 1.506 (0.62), 1.527 (0.91), 1.559 (0.40), 1.716 (1.24), 1.749 (0.95), 1.888 (0.84), 1.897 (0.78), 1.918 (0.98), 1.926 (0.93), 1.966 (1.38), 1.995 (0.69), 2.580 (1.54), 2.606 (0.83), 2.992 (1.21), 3.018 (2.69), 3.044 (2.33), 3.063 (1.24), 3.435 (5.96), 3.448 (7.25), 3.460 (5.00), 3.570 (5.78), 3.586 (0.87), 3.601 (1.12), 3.616 (0.85), 4.227 (5.38), 4.238 (6.62), 4.256 (9.26), 4.273 (7.97), 4.291 (2.70), 4.444 (0.41), 4.455 (0.77), 4.470 (0.89), 4.481 (1.31), 4.491 (0.92), 4.507 (0.68), 7.045 (6.02), 7.067 (6.86), 7.074 (5.10), 7.079 (5.42), 7.099 (2.25), 7.104 (1.49), 7.120 (3.55), 7.125 (3.10), 7.164 (6.27), 7.185 (3.37), 7.383 (1.62), 7.483 (6.90), 7.505 (6.40), 7.513 (3.75), 7.643 (1.34), 8.005 (5.77), 9.399 (1.97).

### **Пример 17А**

Этил 1-[1-{4-хлор-4'-[4-(2-метилпропил)пиперазин-1-ил][1,1'-бифенил]-2-ил}пиперидин-3-ил]-5-(дифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат (энантиомер 2)

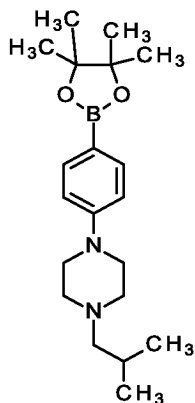


Раствор этил 1-{1-[4-хлор-4'-(пиперазин-1-ил)[1,1'-бифенил]-2-ил]пиперидин-3-ил}-5-(дифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилат гидрохлорида (пример 16А, энантиомер 2, 52,0 г, 84,3 ммоль) в ТГФ обрабатывали N,N-диизопропилэтиламином (59 мл, 340 ммоль) и 2-метилпропаналем [CAS № 78-84 -2] (38 мл, 420 ммоль) и перемешивали 1 час при комнатной температуре. Затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (71,5 г, 337 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 18 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли водным раствором гидрокарбоната натрия (10%) и этилацетатом. Водный слой дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия и упаривали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат 8:2), получая 47 г (выход 93%) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Способ 9):  $R_t = 3.42$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 600$   $[M+H]^+$

### **Пример 18А**

1-(2-Метилпропил)-4-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]пиперазин



1-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]пиперазин (350 мг, 1,21 ммоль) помещали в 7,4 мл ТГФ и N,N-диизопропилэтиламина (320 мкл, 1,8 ммоль). Затем

добавляли 2-метилпропаналь (440 мкл, 4,9 ммоль) и смесь перемешивали в течение 10 мин. Затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (772 мг, 3,64 ммоль) и смесь перемешивали при 55°C на 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия и смесь трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы один раз промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Получали 342 мг целевого соединения (79% от теории, чистота 97%).

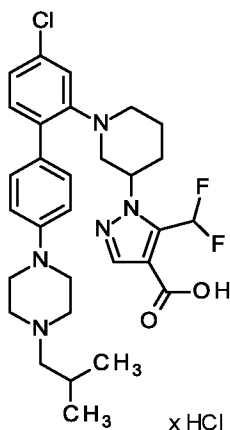
LC-MS (Способ 3):  $R_t = 1.23$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 345 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$  (600 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 0.058 (0.55), 0.927 (4.09), 0.938 (4.13), 1.316 (16.00), 2.121 (0.98), 2.133 (0.89), 2.492 (0.99), 2.508 (0.99), 2.559 (2.25), 2.599 (2.62), 3.241 (1.07), 3.249 (1.38), 3.257 (0.98), 6.935 (1.05), 6.949 (1.07), 7.552 (1.15), 7.566 (1.07).

### Экспериментальная часть – иллюстративные соединения

#### Пример 1

1-[1-{4-Хлор-4'-[4-(2-метилпропил)пиперазин-1-ил][1,1'-бифенил]-2-ил}пиперидин-3-ил]-5-(дифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты гидрохлорид (энантиомер 1)



Этил-1-[1-{5-хлор-2-[(трифторметансульфонил)окси]фенил}пиперидин-3-ил]-5-(дифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилат (получен аналогично примеру 11А, энантиомер 1, 80,0 мг, 147 мкмоль) и 1-(2-метилпропил)-4-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]пиперазин (пример 18А, 62,8 мг, чистота 97%, 177 мкмоль) помещали в атмосферу аргона в смеси толуол/этанол (820/820 мкл). Добавляли 2 М раствор карбоната натрия (220 мкл, 2,0 М, 440 мкмоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (8,52 мг, 7,37 мкмоль) и смесь перемешивали при 100°C всю ночь. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и добавляли 1 М соляную кислоту. Водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу сушили сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Неочищенную смесь растворяли в смеси ТГФ/этанол (2,0/0,2 мл), добавляли 1 М раствор гидроксида лития

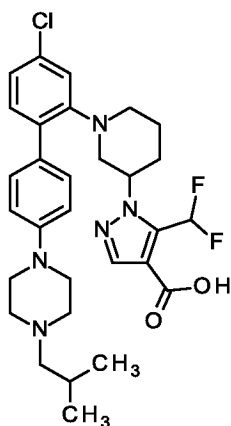
(1,5 мл, 1,5 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Снова добавляли 1 М раствор гидроксида лития (740 мкл, 740 мкмоль). Через около 6 ч реакционную смесь упаривали при 50°C. Остаток растворяли в смеси ацетонитрил/вода/0,25 мл трифторуксусной кислоты и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка RP18, градиент ацетонитрил/вода с добавлением 0,1% трифторуксусной кислоты). Неочищенный продукт очищали с помощью толстослойной хроматографии (дихлорметан/метанол/муравьиная кислота: 10/1/0,1). Смесь силикагеля перемешивали с дихлорметаном/1М соляной кислотой в диоксане (10/1) в этаноле, отфильтровывали и осторожно упаривали при 30°C и лиофилизировали. Получали 34 мг целевого соединения (36% от теории, чистота 95%).

LC-MS (Способ 6):  $R_t = 1.23$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 572$   $[M-HCl+H]^+$

$^1H$ -ЯМР (600 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 1.004 (15.87), 1.015 (16.00), 1.500 (0.51), 1.521 (0.57), 1.728 (0.73), 1.750 (0.61), 1.897 (0.57), 1.917 (0.62), 1.975 (0.79), 2.122 (0.42), 2.133 (0.84), 2.144 (1.02), 2.156 (0.79), 2.571 (0.47), 2.587 (0.91), 2.610 (0.52), 3.004 (0.84), 3.022 (2.01), 3.026 (2.20), 3.038 (3.72), 3.048 (2.50), 3.065 (0.75), 3.154 (2.66), 3.161 (2.75), 3.169 (2.36), 3.177 (1.88), 3.224 (0.84), 3.237 (0.70), 3.589 (1.41), 3.602 (1.80), 3.825 (1.02), 3.841 (0.78), 3.866 (1.05), 3.882 (0.75), 4.223 (2.57), 4.445 (0.68), 4.463 (0.97), 4.481 (0.57), 7.045 (0.55), 7.055 (3.63), 7.070 (3.72), 7.084 (2.72), 7.087 (3.09), 7.110 (1.47), 7.113 (1.11), 7.123 (2.19), 7.127 (2.02), 7.163 (3.67), 7.177 (2.19), 7.215 (0.46), 7.428 (0.83), 7.495 (4.24), 7.510 (4.02), 7.515 (2.07), 7.602 (0.82), 7.959 (4.79), 9.484 (0.54).

### Пример 2

1-[1-{4-Хлор-4'-[4-(2-метилпропил)пиперазин-1-ил][1,1'-бифенил]-2-ил}пиперидин-3-ил]-5-(дифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота (энантиомер 2)



### **Способ А**

Раствор этил 1-[1-{4-хлор-4'-[4-(2-метилпропил)пиперазин-1-ил][1,1'-бифенил]-2-ил}пиперидин-3-ил]-5-(дифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат (полученный по аналогии с примером 17А, энантиомер 2, 50,8 г, 84,6 ммоль) в смеси ТГФ/метанол 9:1 (1,0 л) обрабатывали водным раствором гидроксида лития (850 мл, 1,0 М, 850 ммоль) и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали, разбавляли дихлорметаном (1,5 л) и доводили до рН=2 водным раствором хлороводорода (2 н.). Полученную суспензию перемешивали 45 минут при комнатной температуре. Твердое вещество отфильтровывали, промывали водой и сушили в вакууме, получая 43 г (выход 90%) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Способ 7):  $R_t = 1.27$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 572$  [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: 1.002 (15.68), 1.013 (16.00), 1.080 (0.57), 1.092 (1.18), 1.103 (0.63), 1.498 (0.74), 1.519 (0.83), 1.719 (1.03), 1.741 (0.88), 1.902 (0.78), 1.908 (0.74), 1.922 (0.88), 1.928 (0.83), 1.943 (0.45), 1.978 (1.13), 1.994 (0.74), 2.102 (0.71), 2.112 (0.85), 2.123 (0.70), 2.571 (1.40), 2.591 (0.77), 2.882 (1.10), 3.018 (1.27), 3.035 (3.01), 3.053 (2.14), 3.239 (2.40), 3.254 (2.32), 3.368 (1.13), 3.379 (1.40), 3.391 (1.33), 3.403 (0.92), 3.493 (0.76), 4.463 (0.65), 4.482 (1.12), 4.500 (0.62), 7.033 (4.22), 7.048 (4.45), 7.074 (3.47), 7.077 (4.04), 7.100 (1.85), 7.103 (1.52), 7.113 (2.53), 7.117 (2.34), 7.162 (4.18), 7.175 (2.71), 7.439 (1.03), 7.481 (4.88), 7.495 (4.57), 7.526 (2.04), 7.613 (0.91), 7.952 (5.28).

### **Способ В**

1-{1-[4-Хлор-4'-(4-изобутилпиперазин-1-ил)[бифенил]-2-ил]пиперидин-3-ил}-5-(дифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислот гидрохлорид (получен аналогично примеру 3, энантиомер 2, 31,2 мг, 51,3 мкмоль) растворяли в 17 мл дихлорметана и 1 мл метанола. Раствор встряхивали один раз с 1,5 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия. Фазы разделяли. К органической фазе добавляли 5 мл дихлорметана и 3 мл метанола. Затем органическую фазу сушили над сульфатом натрия, фильтровали, выпаривали и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка RP18, градиент ацетонитрил/вода, нейтральная без добавления кислоты). Фракции продукта объединяли и лиофилизировали. Получали 22 мг целевого соединения (74% от теоретического выхода).

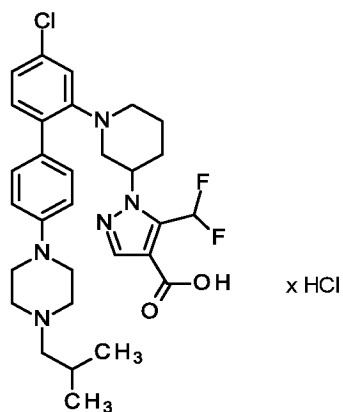
LC-MS (Способ 3):  $R_t = 1.73$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 572$  [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: 0.887 (15.60), 0.898 (16.00), 1.493 (0.64), 1.514 (0.70), 1.695 (0.89), 1.718 (0.74), 1.799 (0.48), 1.811 (0.88), 1.822 (1.12), 1.833 (0.92), 1.844 (0.48), 1.890 (0.68), 1.910 (0.74), 1.977 (0.93), 1.995 (0.62), 2.118 (3.91), 2.130 (3.66), 2.516 (5.14), 3.017 (1.09), 3.035 (2.76), 3.053 (1.94), 3.181 (5.03), 3.185 (5.02), 3.267 (1.53), 4.473 (0.55), 4.491 (0.96),

4.509 (0.54), 6.963 (3.96), 6.977 (4.06), 7.048 (3.13), 7.051 (3.31), 7.081 (1.60), 7.084 (1.26), 7.095 (2.21), 7.098 (1.89), 7.152 (3.52), 7.165 (2.42), 7.434 (4.45), 7.448 (4.50), 7.533 (1.51), 7.621 (0.67), 7.930 (4.14).

### **Пример 3**

1-{1-[4-Хлор-4'-(4-изобутилпиперазин-1-ил)[бифенил]-2-ил]пиперидин-3-ил}-5-(дифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты гидрохлорид (энантиомер 2)



### **Способ А**

Суспензию 1-[1-{4-хлор-4'-[4-(2-метилпропил)пиперазин-1-ил][1,1'-бифенил]-2-ил}пиперидин-3-ил]-5-(дифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновую кислоту (получена аналогично примеру 2, энантиомер 2, 43,5 г, 76,0 ммоль) в диэтиловом эфире (870 мл) обрабатывали раствором хлороводорода в диэтиловом эфире (84 мл, 1,0 М, 84 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и упаривали с получением 46,1 г (количественно) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Способ 3):  $R_t = 1.72$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 572$   $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$  (600 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 1.026 (15.64), 1.037 (16.00), 1.497 (0.56), 1.519 (0.61), 1.722 (0.78), 1.743 (0.65), 1.903 (0.59), 1.910 (0.53), 1.924 (0.66), 1.930 (0.61), 1.978 (0.82), 1.994 (0.50), 2.142 (0.45), 2.154 (0.91), 2.165 (1.11), 2.176 (0.89), 2.187 (0.45), 2.557 (0.64), 2.577 (1.02), 2.594 (0.55), 2.992 (1.81), 3.002 (2.77), 3.012 (1.87), 3.018 (1.15), 3.036 (2.40), 3.054 (1.60), 3.133 (1.12), 3.148 (1.19), 3.168 (0.53), 3.237 (0.88), 3.250 (0.76), 3.338 (0.81), 3.360 (1.42), 3.379 (0.88), 3.580 (1.61), 3.791 (0.89), 3.819 (1.25), 3.844 (0.81), 4.463 (0.89), 4.474 (0.97), 4.481 (1.26), 4.488 (0.99), 4.499 (0.88), 7.051 (3.56), 7.065 (3.77), 7.077 (2.72), 7.080 (3.14), 7.103 (1.42), 7.106 (1.13), 7.116 (2.00), 7.120 (1.84), 7.165 (3.40), 7.178 (2.22), 7.443 (0.84), 7.489 (4.04), 7.504 (3.79), 7.531 (1.66), 7.618 (0.72), 7.954 (4.33), 10.519 (0.49).

### **Способ В**

Этил-1-[1-{5-хлор-2-[(трифторметансульфонил)окси]фенил}пиперидин-3-ил]-5-(дифторметил)-1H-пирозол-4-карбоксилат (получен аналогично примеру 14А, энантиомер 2, 80,0 мг, 150 мкмоль) и 1-(2-метилпропил)-4-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]пиперазин (пример 18А 64,1 мг, чистота 97%, 180 мкмоль) растворяли в атмосфере аргона в толуоле/этаноле (0,83/0,83 мл). Добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) ( 8,69 мг, 7,52 мкмоль ) и 2 М раствор карбоната натрия (226 мкл, 452 мкмоль) и смесь перемешивали при 100°C в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и водой. Водную фазу подкисляли 1 М соляной кислотой. Фазы разделяли и водную фазу дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт растворяли в смеси ТГФ/этанол (3,9/0,39 мл), добавляли 1 М водный раствор гидроксида лития (1,5 мл, 1,5 ммоль) и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь упаривали, остаток растворяли в смеси ацетонитрил/ТФУ/вода и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка RP18, градиент ацетонитрил/вода с добавлением 0,1% TFA). Фракции продукта объединяли и упаривали. Остаток смешивали с 0,1 М соляной кислотой в диоксане, осторожно упаривали при 30°C (дважды) и затем лиофилизировали. Получали 53 мг целевого соединения (55% от теории, чистота 95%).

LC-MS (Способ 4):  $R_t = 0.91$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 572$  [M-HCl+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: 1.004 (15.46), 1.020 (16.00), 1.491 (0.44), 1.522 (0.50), 1.722 (0.68), 1.753 (0.55), 1.890 (0.47), 1.920 (0.55), 1.967 (0.84), 2.129 (0.76), 2.146 (0.96), 2.163 (0.76), 2.582 (0.91), 2.613 (0.48), 2.999 (0.86), 3.010 (1.71), 3.025 (3.88), 3.041 (2.30), 3.131 (0.88), 3.161 (1.25), 3.177 (2.08), 3.213 (1.75), 3.242 (1.16), 3.467 (1.06), 3.496 (0.84), 3.503 (0.60), 3.519 (0.54), 3.525 (0.50), 3.549 (0.75), 3.555 (0.84), 3.572 (1.57), 3.582 (1.48), 3.589 (1.38), 3.601 (2.78), 3.608 (1.89), 3.633 (0.44), 3.640 (0.41), 3.811 (0.94), 3.847 (1.32), 3.878 (0.71), 4.329 (0.49), 4.439 (0.46), 4.466 (0.73), 4.477 (0.52), 4.839 (0.49), 7.047 (3.30), 7.070 (3.64), 7.082 (2.61), 7.087 (3.29), 7.104 (1.46), 7.109 (0.86), 7.124 (2.34), 7.129 (2.03), 7.160 (3.99), 7.181 (1.96), 7.388 (0.88), 7.490 (4.02), 7.512 (3.81), 7.519 (2.20), 7.650 (0.72), 7.959 (3.78), 9.708 (0.41).

$[\alpha]_D^{20} = -73.05^\circ$ ,  $c = 0.465\text{г}/100\text{см}^3$ , трихлорметан.

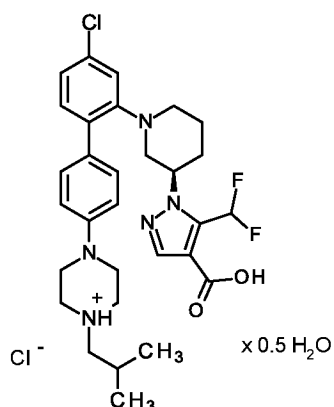
Пример 3 Энантиомер 2 имеет абсолютную конфигурацию R, как показано в примере 4 ниже.

1-{3(R)-1-[4-Хлор-4'-(4-изобутилпиперазин-1-ил)]бифенил]-2-ил}пиперидин-3-ил}-5-(дифторметил)-1H-пирозол-4-карбоновой кислоты гидрохлорид



#### Пример 4

1-{3(R)-1-[4-Хлор-4'-(4-изобутилпиперазин-1-ил)[бифенил]-2-ил]пиперидин-3-ил}-5-(дифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты гидрохлорида полугидрат



100 мг 1-{1-[4-хлор-4'-(4-изобутилпиперазин-1-ил)[бифенил]-2-ил]пиперидин-3-ил}-5-(дифторметил)-1Н-пиразол-4 карбоновой кислоты гидрохлорида (энантиомер 2) (пример 3) растворяли при 60°C в 3,5 мл 2-пропанола, при этом 2-пропанол дозировали порциями по 100 мкл при 60°C до получения прозрачного раствора. После этого сосуд закрывали перегородкой и помещали на медленно охлаждающую песчаную баню от 60°C до комнатной температуры в течение выходных дней -> было обнаружено небольшое количество твердых веществ. После этого перегородку снабжали канюлей для медленного испарения растворителя. Через 4 недели кристаллы собирали и исследовали под микроскопом.

#### Рентгеноструктурный анализ монокристалла:

Определение кристаллической структуры проводили с использованием дифрактометра Bruker (№ QS: 02506), оснащенного площадным детектором Apex II-CCD, микроисточником  $\text{I}\mu\text{S}$  с  $\text{CuK}\alpha$ -излучением, зеркалами в качестве монохроматора и низкотемпературным устройством Cryostream ( $T = 110^\circ\text{C}$ ). К). Сбор данных Fullsphere, омега-и фи-сканы. Используемые программы: Сбор и обработка данных Apex II v2014.11.0 (Bruker AXS, 2014), коррекция поглощения/масштабирование SADABS. Разрешение кристаллической структуры получали с использованием прямых методов, реализованных в SHELXTL версии 6.14 (Bruker AXS, 2003) и визуализированных с помощью программы XP. Отсутствующие атомы впоследствии были локализованы с помощью разностного синтеза Фурье и добавлены в список атомов. Уточнение методом наименьших квадратов по F2 по всем измеренным интенсивностям проводили с помощью программы SHELXTL версии 6.14 (Bruker AXS, 2003). Все неводородные атомы были уточнены с учетом параметров анизотропного смещения.

Проверка хиральности*	Правильная структура	Перевернутая структура
Flack параметр (стандартное отклонение)	0.094 (0.009)	0.906 (0.009)
wR2-значение (с параметром Flack)	0.2357	0.2522
Хиральность	R(C22)	S(C22)

\*

H. D. Flack, *Acta Cryst.*, **1983**, A39, 876-881

H. D. Flack, G. Bernardinelli, *J. Appl. Cryst.*, **2000**, 33, 1143-1148

S. Parsons, H. D. Flack, T. Wagner, *Acta Cryst.*, **2013**, B69, 249-259.

**Таблица 1.** Кристаллические данные и уточнение структуры для примера 4

Эмпирическая формула	C60 H76 Cl4 F4 N10 O5	
Масса формулы	1235,10	
Температура	110 К	
Длина волны	1,54178 Å	
Кристаллическая система	Тригональная	
Пространственная группа	R3 <sub>2</sub> 21	
Размеры элементарной ячейки	a = 9.8693(5) Å	α = 90°.
	b = 9.8693(5) Å	β = 90°.
	c = 54.159(3) Å	γ = 120°.
Объем	4568.5(5) Å <sup>3</sup>	
Z	3	
Плотность (расчетная)	1.347 мг/м <sup>3</sup>	
Коэффициент поглощения	2.341 мм <sup>-1</sup>	
F(000)	1950	
Размер кристалла	0.14 x 0.10 x 0.06 мм <sup>3</sup>	
Диапазон тета для сбора данных	4.899 - 63.664°.	
Диапазоны индексов	-11 ≤ h ≤ 10, -10 ≤ k ≤ 11, -62 ≤ l ≤ 61	
Собранные отражения	27868	
Независимые отражения	4640 [R(int) = 0.0378]	
Полнота до тета = 63.664°	95.9 %	
Поправка на поглощение	Полуэмпирическая по эквивалентам	
Макс. и мин. трансмиссия	0.87 и 0.74	
Метод уточнения	Полноматричный метод наименьших квадратов на F <sup>2</sup>	
Данные/ограничения/параметры	4640 / 11 / 593	
Критерий согласия на F <sup>2</sup>	1.047	
Окончательные индексы R [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0848, wR2 = 0.2336	
Индексы R (все данные)	R1 = 0.0864, wR2 = 0.2357	
Абсолютный структурный параметр	0.094(9)	
Коэффициент экстинкции	n/a	
Самая большая разность пика и впадины	0.601 и -0.650 е.Å <sup>-3</sup>	

**Таблица 2.** Длины связей [Å] и углы [°] для примера 4.

Cl(2)-C(3)	1.767(13)	C(1)-C(2)	1.42(4)
Cl(2')-C(3')	1.772(13)	C(2)-C(3)	1.37(3)
F(1)-C(30)	1.341(7)	C(2)-H(2D)	0.9500
F(2)-C(30)	1.339(7)	C(3)-C(4)	1.33(2)
F(1')-C(30')	1.339(7)	C(4)-C(5)	1.390(19)
F(2')-C(30')	1.38(2)	C(4)-H(4A)	0.9500
O(1)-C(29)	1.22(2)	C(5)-C(6)	1.41(2)
O(2)-C(29)	1.30(2)	C(5)-H(5A)	0.9500
O(2)-H(2A)	0.8400	C(6)-C(7)	1.506(17)
O(1')-C(29')	1.17(2)	C(7)-C(8)	1.36(2)
O(2')-C(29')	1.36(2)	C(7)-C(12)	1.382(19)
O(2')-H(2B)	0.8400	C(7)-C(6')	1.58(2)
N(1)-C(10)	1.416(9)	C(8)-C(9)	1.378(13)
N(1)-C(16)	1.434(12)	C(8)-H(8A)	0.9500
N(1)-C(13)	1.470(10)	C(9)-C(10)	1.390(15)
N(2)-C(14)	1.497(9)	C(9)-H(9A)	0.9500
N(2)-C(15)	1.498(9)	C(10)-C(11)	1.390(16)
N(2)-C(17)	1.512(8)	C(11)-C(12)	1.391(11)
N(2)-H(2C)	1.0000	C(11)-H(11A)	0.9500
N(3)-C(25)	1.46(2)	C(12)-H(12A)	0.9500
N(3)-C(21)	1.46(5)	C(13)-C(14)	1.524(10)
N(3)-C(1)	1.47(3)	C(13)-H(13A)	0.9900
N(4)-C(26)	1.30(3)	C(13)-H(13B)	0.9900
N(4)-N(5)	1.32(3)	C(14)-H(14A)	0.9900
N(4)-C(22)	1.47(2)	C(14)-H(14B)	0.9900
N(5)-C(28)	1.37(2)	C(15)-C(16)	1.519(10)
N(3')-C(1')	1.38(3)	C(15)-H(15A)	0.9900
N(3')-C(21')	1.44(4)	C(15)-H(15B)	0.9900
N(3')-C(25')	1.46(2)	C(16)-H(16A)	0.9900
N(4')-N(5')	1.38(3)	C(16)-H(16B)	0.9900
N(4')-C(26')	1.42(3)	C(17)-C(18)	1.499(10)
N(4')-C(22')	1.46(2)	C(17)-H(17A)	0.9900
N(5')-C(28')	1.32(2)	C(17)-H(17B)	0.9900
C(1)-C(6)	1.35(3)	C(18)-C(20)	1.509(11)

C(18)-C(19)	1.538(10)	C(2')-C(3')	1.39(3)
C(18)-H(18A)	1.0000	C(2')-H(2E)	0.9500
C(19)-H(19A)	0.9800	C(3')-C(4')	1.36(2)
C(19)-H(19B)	0.9800	C(4')-C(5')	1.392(19)
C(19)-H(19C)	0.9800	C(4')-H(4B)	0.9500
C(20)-H(20A)	0.9800	C(5')-C(6')	1.40(2)
C(20)-H(20B)	0.9800	C(5')-H(5B)	0.9500
C(20)-H(20C)	0.9800	C(21')-C(22')	1.59(2)
C(21)-C(22)	1.541(7)	C(21')-H(21C)	0.9900
C(21)-H(21A)	0.9900	C(21')-H(21D)	0.9900
C(21)-H(21B)	0.9900	C(22')-C(23')	1.52(2)
C(22)-C(23)	1.56(2)	C(22')-H(22B)	1.0000
C(22)-H(22A)	1.0000	C(23')-C(24')	1.52(2)
C(23)-C(24)	1.52(3)	C(23')-H(23C)	0.9900
C(23)-H(23A)	0.9900	C(23')-H(23D)	0.9900
C(23)-H(23B)	0.9900	C(24')-C(25')	1.55(2)
C(24)-C(25)	1.52(2)	C(24')-H(24C)	0.9900
C(24)-H(24A)	0.9900	C(24')-H(24D)	0.9900
C(24)-H(24B)	0.9900	C(25')-H(25C)	0.9900
C(25)-H(25A)	0.9900	C(25')-H(25D)	0.9900
C(25)-H(25B)	0.9900	C(26')-C(27')	1.35(3)
C(26)-C(27)	1.42(2)	C(26')-C(30')	1.46(3)
C(26)-C(30)	1.500(7)	C(27')-C(28')	1.41(2)
C(27)-C(28)	1.34(3)	C(27')-C(29')	1.50(3)
C(27)-C(29)	1.50(3)	C(28')-H(28B)	0.9500
C(28)-H(28A)	0.9500	C(30')-H(30B)	1.0000
C(30)-H(30A)	1.0000	O(1W)-H(1W)	0.9010
C(1')-C(2')	1.39(3)	O(1W)-H(1W)#1	0.9010
C(1')-C(6')	1.42(2)		
C(29)-O(2)-H(2A)	109.5	C(14)-N(2)-C(15)	109.2(5)
C(29')-O(2')-H(2B)	109.5	C(14)-N(2)-C(17)	108.8(5)
C(10)-N(1)-C(16)	117.9(8)	C(15)-N(2)-C(17)	113.0(5)
C(10)-N(1)-C(13)	113.5(6)	C(14)-N(2)-H(2C)	108.6
C(16)-N(1)-C(13)	109.6(5)	C(15)-N(2)-H(2C)	108.6

C(17)-N(2)-H(2C)	108.6	C(12)-C(7)-C(6)	135.5(15)
C(25)-N(3)-C(21)	107(2)	C(8)-C(7)-C(6')	136.3(13)
C(25)-N(3)-C(1)	116.5(18)	C(12)-C(7)-C(6')	108.4(14)
C(21)-N(3)-C(1)	112.2(18)	C(7)-C(8)-C(9)	124.1(12)
C(26)-N(4)-N(5)	113(2)	C(7)-C(8)-H(8A)	118.0
C(26)-N(4)-C(22)	127(2)	C(9)-C(8)-H(8A)	118.0
N(5)-N(4)-C(22)	120(2)	C(8)-C(9)-C(10)	120.2(13)
N(4)-N(5)-C(28)	104(2)	C(8)-C(9)-H(9A)	119.9
C(1')-N(3')-C(21')	112.1(19)	C(10)-C(9)-H(9A)	119.9
C(1')-N(3')-C(25')	117.2(19)	C(9)-C(10)-C(11)	117.3(8)
C(21')-N(3')-C(25')	119.2(19)	C(9)-C(10)-N(1)	121.7(10)
N(5')-N(4')-C(26')	109(2)	C(11)-C(10)-N(1)	120.9(9)
N(5')-N(4')-C(22')	118.1(15)	C(10)-C(11)-C(12)	120.2(11)
C(26')-N(4')-C(22')	128(2)	C(10)-C(11)-H(11A)	119.9
C(28')-N(5')-N(4')	106.9(15)	C(12)-C(11)-H(11A)	119.9
C(6)-C(1)-C(2)	119(2)	C(7)-C(12)-C(11)	123.0(13)
C(6)-C(1)-N(3)	120.5(18)	C(7)-C(12)-H(12A)	118.5
C(2)-C(1)-N(3)	120(2)	C(11)-C(12)-H(12A)	118.5
C(3)-C(2)-C(1)	118.4(19)	N(1)-C(13)-C(14)	110.8(6)
C(3)-C(2)-H(2D)	120.8	N(1)-C(13)-H(13A)	109.5
C(1)-C(2)-H(2D)	120.8	C(14)-C(13)-H(13A)	109.5
C(4)-C(3)-C(2)	123.8(15)	N(1)-C(13)-H(13B)	109.5
C(4)-C(3)-C(1)	120.9(12)	C(14)-C(13)-H(13B)	109.5
C(2)-C(3)-C(1)	115.1(14)	H(13A)-C(13)-H(13B)	108.1
C(3)-C(4)-C(5)	117.5(14)	N(2)-C(14)-C(13)	110.7(6)
C(3)-C(4)-H(4A)	121.3	N(2)-C(14)-H(14A)	109.5
C(5)-C(4)-H(4A)	121.3	C(13)-C(14)-H(14A)	109.5
C(4)-C(5)-C(6)	121.0(15)	N(2)-C(14)-H(14B)	109.5
C(4)-C(5)-H(5A)	119.5	C(13)-C(14)-H(14B)	109.5
C(6)-C(5)-H(5A)	119.5	H(14A)-C(14)-H(14B)	108.1
C(1)-C(6)-C(5)	119.5(15)	N(2)-C(15)-C(16)	110.4(6)
C(1)-C(6)-C(7)	112.0(17)	N(2)-C(15)-H(15A)	109.6
C(5)-C(6)-C(7)	128.4(16)	C(16)-C(15)-H(15A)	109.6
C(8)-C(7)-C(12)	115.2(8)	N(2)-C(15)-H(15B)	109.6
C(8)-C(7)-C(6)	109.3(13)	C(16)-C(15)-H(15B)	109.6

H(15A)-C(15)-H(15B)108.1  
N(1)-C(16)-C(15) 112.1(7)  
N(1)-C(16)-H(16A)109.2  
C(15)-C(16)-H(16A)109.2  
N(1)-C(16)-H(16B)109.2  
C(15)-C(16)-H(16B)109.2  
H(16A)-C(16)-H(16B)107.9  
C(18)-C(17)-N(2) 115.7(5)  
C(18)-C(17)-H(17A)108.4  
N(2)-C(17)-H(17A)108.4  
C(18)-C(17)-H(17B)108.4  
N(2)-C(17)-H(17B)108.4  
H(17A)-C(17)-H(17B)107.4  
C(17)-C(18)-C(20)114.1(6)  
C(17)-C(18)-C(19)108.2(6)  
C(20)-C(18)-C(19)110.6(6)  
C(17)-C(18)-H(18A)107.9  
C(20)-C(18)-H(18A)107.9  
C(19)-C(18)-H(18A)107.9  
C(18)-C(19)-H(19A)109.5  
C(18)-C(19)-H(19B)109.5  
H(19A)-C(19)-H(19B)109.5  
C(18)-C(19)-H(19C)109.5  
H(19A)-C(19)-H(19C)109.5  
H(19B)-C(19)-H(19C)109.5  
C(18)-C(20)-H(20A)109.5  
C(18)-C(20)-H(20B)109.5  
H(20A)-C(20)-H(20B)109.5  
C(18)-C(20)-H(20C)109.5  
H(20A)-C(20)-H(20C)109.5  
H(20B)-C(20)-H(20C)109.5  
N(3)-C(21)-C(22) 106(3)  
N(3)-C(21)-H(21A)110.4  
C(22)-C(21)-H(21A)110.4  
N(3)-C(21)-H(21B)110.4  
C(22)-C(21)-H(21B)110.4  
H(21A)-C(21)-H(21B)108.6  
N(4)-C(22)-C(21) 110(2)  
N(4)-C(22)-C(23) 106.8(16)  
C(21)-C(22)-C(23)105(2)  
N(4)-C(22)-H(22A)111.7  
C(21)-C(22)-H(22A)111.7  
C(23)-C(22)-H(22A)111.7  
C(24)-C(23)-C(22)108.9(13)  
C(24)-C(23)-H(23A)109.9  
C(22)-C(23)-H(23A)109.9  
C(24)-C(23)-H(23B)109.9  
C(22)-C(23)-H(23B)109.9  
H(23A)-C(23)-H(23B)108.3  
C(23)-C(24)-C(25)112.6(13)  
C(23)-C(24)-H(24A)109.1  
C(25)-C(24)-H(24A)109.1  
C(23)-C(24)-H(24B)109.1  
C(25)-C(24)-H(24B)109.1  
H(24A)-C(24)-H(24B)107.8  
N(3)-C(25)-C(24) 107.3(15)  
N(3)-C(25)-H(25A)110.3  
C(24)-C(25)-H(25A)110.3  
N(3)-C(25)-H(25B)110.3  
C(24)-C(25)-H(25B)110.3  
H(25A)-C(25)-H(25B)108.5  
N(4)-C(26)-C(27) 107.8(18)  
N(4)-C(26)-C(30) 124(2)  
C(27)-C(26)-C(30)127.8(16)  
C(28)-C(27)-C(26)102.7(18)  
C(28)-C(27)-C(29)133(2)  
C(26)-C(27)-C(29)124.0(19)  
C(27)-C(28)-N(5) 112.9(19)  
C(27)-C(28)-H(28A)123.6  
N(5)-C(28)-H(28A)123.6

O(1)-C(29)-O(2)	123(2)	C(23')-C(22')-C(21')	117.6(19)
O(1)-C(29)-C(27)	125.0(19)	N(4')-C(22')-H(22B)	106.3
O(2)-C(29)-C(27)	112(2)	C(23')-C(22')-H(22B)	106.3
F(2)-C(30)-F(1)	104.4(13)	C(21')-C(22')-H(22B)	106.3
F(2)-C(30)-C(26)	112.1(18)	C(22')-C(23')-C(24')	107.4(15)
F(1)-C(30)-C(26)	110.6(17)	C(22')-C(23')-H(23C)	110.2
F(2)-C(30)-H(30A)	109.9	C(24')-C(23')-H(23C)	110.2
F(1)-C(30)-H(30A)	109.9	C(22')-C(23')-H(23D)	110.2
C(26)-C(30)-H(30A)	109.9	C(24')-C(23')-H(23D)	110.2
N(3')-C(1')-C(2')	119.2(17)	H(23C)-C(23')-H(23D)	108.5
N(3')-C(1')-C(6')	120.3(18)	C(23')-C(24')-C(25')	114.0(14)
C(2')-C(1')-C(6')	120(2)	C(23')-C(24')-H(24C)	108.8
C(1')-C(2')-C(3')	118.4(18)	C(25')-C(24')-H(24C)	108.8
C(1')-C(2')-H(2E)	120.8	C(23')-C(24')-H(24D)	108.8
C(3')-C(2')-H(2E)	120.8	C(25')-C(24')-H(24D)	108.8
C(4')-C(3')-C(2')	125.1(15)	H(24C)-C(24')-H(24D)	107.7
C(4')-C(3')-Cl(2')	118.0(12)	N(3')-C(25')-C(24')	106.9(15)
C(2')-C(3')-Cl(2')	116.8(12)	N(3')-C(25')-H(25C)	110.3
C(3')-C(4')-C(5')	114.4(13)	C(24')-C(25')-H(25C)	110.3
C(3')-C(4')-H(4B)	122.8	N(3')-C(25')-H(25D)	110.3
C(5')-C(4')-H(4B)	122.8	C(24')-C(25')-H(25D)	110.3
C(4')-C(5')-C(6')	125.3(14)	H(25C)-C(25')-H(25D)	108.6
C(4')-C(5')-H(5B)	117.3	C(27')-C(26')-N(4')	105.4(19)
C(6')-C(5')-H(5B)	117.3	C(27')-C(26')-C(30')	134.7(19)
C(5')-C(6')-C(1')	116.2(16)	N(4')-C(26')-C(30')	120(3)
C(5')-C(6')-C(7)	109.8(15)	C(26')-C(27')-C(28')	108.0(15)
C(1')-C(6')-C(7)	131.7(15)	C(26')-C(27')-C(29')	128.4(19)
N(3')-C(21')-C(22')	109(2)	C(28')-C(27')-C(29')	123.1(17)
N(3')-C(21')-H(21C)	109.9	N(5')-C(28')-C(27')	110.3(16)
C(22')-C(21')-H(21C)	109.9	N(5')-C(28')-H(28B)	124.8
N(3')-C(21')-H(21D)	109.9	C(27')-C(28')-H(28B)	124.8
C(22')-C(21')-H(21D)	109.9	O(1')-C(29')-O(2')	126.1(19)
H(21C)-C(21')-H(21D)	108.3	O(1')-C(29')-C(27')	124.4(16)
N(4')-C(22')-C(23')	108.7(16)	O(2')-C(29')-C(27')	109.4(19)
N(4')-C(22')-C(21')	111.0(16)	F(1')-C(30')-F(2')	107.3(18)



F(1')-C(30')-C(26') 111.2(19)

C(26')-C(30')-H(30B) 108.7

F(2')-C(30')-C(26') 112.0(17)

H(1W)-O(1W)-H(1W) #1107.2

F(1')-C(30')-H(30B) 108.7

F(2')-C(30')-H(30B) 108.7

Преобразования симметрии, используемые для создания эквивалентных атомов: #1 у-  
1,x+1,-z+1

**Таблица 3.** Углы закручивания [ $^{\circ}$ ] для примера 4

C(26)-N(4)-N(5)-C(28)	4(2)	C(7)-C(8)-C(9)-C(10)	-1.1(13)
C(22)-N(4)-N(5)-C(28)	-173.4(17)	C(8)-C(9)-C(10)-C(11)	-1.0(11)
C(26')-N(4')-N(5')-C(28')	0(2)	C(8)-C(9)-C(10)-N(1)	-179.4(7)
C(22')-N(4')-N(5')-C(28')	-157.8(16)	C(16)-N(1)-C(10)-C(9)	-176.9(7)
C(25)-N(3)-C(1)-C(6)	148.8(17)	C(13)-N(1)-C(10)-C(9)	-46.9(9)
C(21)-N(3)-C(1)-C(6)	-87(3)	C(16)-N(1)-C(10)-C(11)	4.8(10)
C(25)-N(3)-C(1)-C(2)	-25(3)		
C(21)-N(3)-C(1)-C(2)	99(3)	C(13)-N(1)-C(10)-C(11)	134.9(8)
C(6)-C(1)-C(2)-C(3)	9(3)	C(9)-C(10)-C(11)-C(12)	1.5(12)
N(3)-C(1)-C(2)-C(3)	-177.2(18)	N(1)-C(10)-C(11)-C(12)	179.9(7)
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	-7(3)	C(8)-C(7)-C(12)-C(11)	-1.9(13)
C(1)-C(2)-C(3)-Cl(2)	178.6(14)	C(6)-C(7)-C(12)-C(11)	179.9(11)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	5(3)	C(6')-C(7)-C(12)-C(11)	-179.2(10)
Cl(2)-C(3)-C(4)-C(5)	178.8(12)	C(10)-C(11)-C(12)-C(7)	0.0(14)
C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	-4(2)	C(10)-N(1)-C(13)-C(14)	167.0(7)
C(2)-C(1)-C(6)-C(5)	-8(3)	C(16)-N(1)-C(13)-C(14)	-58.8(8)
N(3)-C(1)-C(6)-C(5)	178.0(16)	C(15)-N(2)-C(14)-C(13)	-55.6(7)
C(2)-C(1)-C(6)-C(7)	169.6(16)	C(17)-N(2)-C(14)-C(13)	-179.3(6)
N(3)-C(1)-C(6)-C(7)	-5(2)	N(1)-C(13)-C(14)-N(2)	57.9(8)
C(4)-C(5)-C(6)-C(1)	6(2)	C(14)-N(2)-C(15)-C(16)	55.1(8)
C(4)-C(5)-C(6)-C(7)	-171.3(14)	C(17)-N(2)-C(15)-C(16)	176.4(6)
C(1)-C(6)-C(7)-C(8)	148.5(14)	C(10)-N(1)-C(16)-C(15)	-168.9(6)
C(5)-C(6)-C(7)-C(8)	-34.4(18)	C(13)-N(1)-C(16)-C(15)	59.3(7)
C(1)-C(6)-C(7)-C(12)	-33.3(19)	N(2)-C(15)-C(16)-N(1)	-58.4(8)
C(5)-C(6)-C(7)-C(12)	143.8(15)	C(14)-N(2)-C(17)-C(18)	178.4(6)
C(12)-C(7)-C(8)-C(9)	2.5(13)	C(15)-N(2)-C(17)-C(18)	56.9(8)
C(6)-C(7)-C(8)-C(9)	-178.9(9)	N(2)-C(17)-C(18)-C(20)	58.0(8)
C(6')-C(7)-C(8)-C(9)	178.8(11)	N(2)-C(17)-C(18)-C(19)	-178.5(6)

C(25)-N(3)-C(21)-C(22)	-75(3)	C(25')-N(3')-C(1')-C(2')	-31(3)
C(1)-N(3)-C(21)-C(22)	156(2)	C(21')-N(3')-C(1')-C(6')	-71(2)
C(26)-N(4)-C(22)-C(21)	131(3)	C(25')-N(3')-C(1')-C(6')	146.4(17)
N(5)-N(4)-C(22)-C(21)	-52(3)	N(3')-C(1')-C(2')-C(3')	180.0(19)
C(26)-N(4)-C(22)-C(23)	-116(2)	C(6')-C(1')-C(2')-C(3')	3(3)
N(5)-N(4)-C(22)-C(23)	61(2)	C(1')-C(2')-C(3')-C(4')	2(3)
N(3)-C(21)-C(22)-N(4)	-177(2)	C(1')-C(2')-C(3')-Cl(2')	179.1(15)
N(3)-C(21)-C(22)-C(23)	68(3)	C(2')-C(3')-C(4')-C(5')	-4(3)
N(4)-C(22)-C(23)-C(24)	-173.8(14)	Cl(2')-C(3')-C(4')-C(5')	179.0(12)
C(21)-C(22)-C(23)-C(24)	-57(2)	C(3')-C(4')-C(5')-C(6')	1(2)
C(22)-C(23)-C(24)-C(25)	53.5(18)	C(4')-C(5')-C(6')-C(1')	4(3)
C(21)-N(3)-C(25)-C(24)	67(2)	C(4')-C(5')-C(6')-C(7)	168.4(15)
C(1)-N(3)-C(25)-C(24)	-166.6(17)	N(3')-C(1')-C(6')-C(5')	177.6(19)
		C(2')-C(1')-C(6')-C(5')	-5(3)
C(23)-C(24)-C(25)-N(3)	-56.8(19)	N(3')-C(1')-C(6')-C(7)	17(3)
N(5)-N(4)-C(26)-C(27)	-3(2)	C(2')-C(1')-C(6')-C(7)	-166.3(19)
C(22)-N(4)-C(26)-C(27)	174.2(19)	C(8)-C(7)-C(6')-C(5')	-39.2(19)
N(5)-N(4)-C(26)-C(30)	179.8(15)	C(12)-C(7)-C(6')-C(5')	137.2(12)
C(22)-N(4)-C(26)-C(30)	-3(3)	C(8)-C(7)-C(6')-C(1')	122.5(19)
N(4)-C(26)-C(27)-C(28)	1(2)	C(12)-C(7)-C(6')-C(1')	-61(2)
C(30)-C(26)-C(27)-C(28)	177.7(15)	C(1')-N(3')-C(21')-C(22')	168.4(18)
N(4)-C(26)-C(27)-C(29)	-175.0(16)	C(25')-N(3')-C(21')-C(22')	-49(3)
C(30)-C(26)-C(27)-C(29)	2(3)	N(5')-N(4')-C(22')-C(23')	65(2)
C(26)-C(27)-C(28)-N(5)	2(2)	C(26')-N(4')-C(22')-C(23')	-88(3)
C(29)-C(27)-C(28)-N(5)	176.9(18)	N(5')-N(4')-C(22')-C(21')	-66(3)
N(4)-N(5)-C(28)-C(27)	-3.6(19)	C(26')-N(4')-C(22')-C(21')	141(2)
C(28)-C(27)-C(29)-O(1)	146.4(19)	N(3')-C(21')-C(22')-N(4')	169.0(19)
C(26)-C(27)-C(29)-O(1)	-39(3)	N(3')-C(21')-C(22')-C(23')	43(3)
C(28)-C(27)-C(29)-O(2)	-31(3)	N(4')-C(22')-C(23')-C(24')	-173.4(15)
C(26)-C(27)-C(29)-O(2)	143(2)	C(21')-C(22')-C(23')-C(24')	-46(2)
N(4)-C(26)-C(30)-F(2)	53(2)	C(22')-C(23')-C(24')-C(25')	55(2)
C(27)-C(26)-C(30)-F(2)	-124(2)	C(1')-N(3')-C(25')-C(24')	-161.9(18)
N(4)-C(26)-C(30)-F(1)	-63(2)	C(21')-N(3')-C(25')-C(24')	58(2)
C(27)-C(26)-C(30)-F(1)	120(2)	C(23')-C(24')-C(25')-N(3')	-59(2)
C(21')-N(3')-C(1')-C(2')	112(2)	N(5')-N(4')-C(26')-C(27')	-1(2)

C(22')-N(4')-C(26')-C(27')	154(2)	C(29')-C(27')-C(28')-N(5')	171.6(15)
N(5')-N(4')-C(26')-C(30')	-176.3(16)	C(26')-C(27')-C(29')-O(1')	162.9(18)
C(22')-N(4')-C(26')-C(30')	-21(3)	C(28')-C(27')-C(29')-O(1')	-8(3)
N(4')-C(26')-C(27')-C(28')	1.2(19)	C(26')-C(27')-C(29')-O(2')	-21(2)
C(30')-C(26')-C(27')-C(28')	175.6(19)	C(28')-C(27')-C(29')-O(2')	167.6(16)
N(4')-C(26')-C(27')-C(29')	-171.1(16)	C(27')-C(26')-C(30')-F(1')	132(2)
C(30')-C(26')-C(27')-C(29')	3(3)	N(4')-C(26')-C(30')-F(1')	-54(2)
N(4')-N(5')-C(28')-C(27')	1(2)	C(27')-C(26')-C(30')-F(2')	-108(2)
C(26')-C(27')-C(28')-N(5')	-1(2)	N(4')-C(26')-C(30')-F(2')	66(2)

Преобразования симметрии, используемые для создания эквивалентных атомов: #1 y-1,x+1,-z+1

**Таблица 4.** Водородные связи для примера 4 [ $\text{\AA}$  и  $^\circ$ ].

---

D-H d(D-H) d(H..A) <DHA d(D..A) A

---

O2<sup>a</sup>-H2A<sup>a</sup> 0.840 2.268 171.52 3.102 C11 [ x+1, y-1, z ]

O2'<sup>b</sup>-H2B<sup>b</sup> 0.840 2.219 158.79 3.018 C11 [ x+1, y-1, z ]

N2-H2C 1.000 2.158 162.74 3.128 C11 [ y, x, -z+1 ]

O1W-H1W 0.901 2.448 164.20 3.324 C11

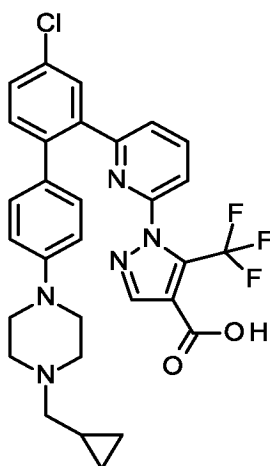
**Фиг. 1:** Ортер-Plot (50 %) со схемой маркировки (без нарушения порядка), пример 4

**Фиг. 2:** Независимые молекулы в асимметричном звене (с нарушением порядка), пример 4

**Фиг. 3:** Конфигурация C22, пример 4

**Сравнительный пример 174 (WO2012/058132)**

1-{1-[4-Хлор-4'-(4-циклопропилметилпиперазин-1-ил)[бифенил]-2-ил]пиридин-3-ил}-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота



Соединение синтезировали в соответствии с процедурами, описанными в WO 2012/058132 (экспериментальная часть, стр. 58-84).

## **В. Оценка фармакологической эффективности и фармакокинетического профиля**

Используются следующие сокращения:

АТР	аденозинтрифосфат
Brij35	полиоксиэтилен(23)лауриловый эфир
BSA	бычий сывороточный альбумин
DTT	дитиотреитол
TEA	триэтаноламин

### **Биологические исследования**

Примеры экспериментов по тестированию, описанные в настоящем документе, служат для иллюстрации настоящего изобретения, и настоящее изобретение не ограничивается приведенными примерами.

Следующие анализы могут быть использованы для иллюстрации коммерческого применения соединений согласно настоящему изобретению.

Примеры тестировали в выбранных биологических анализах один или несколько раз. При многократном тестировании данные представляются либо как средние значения, либо как медианные значения, при этом

- среднее значение, также называемое средним арифметическим значением, представляет собой сумму полученных значений, разделенной на количество испытаний, и
- среднее значение представляет собой среднее число группы значений при ранжировании в порядке возрастания или убывания. Если количество значений в наборе данных нечетное, медианой является среднее значение. Если количество значений в наборе

данных четное, медиана представляет собой среднее арифметическое двух средних значений.

Примеры синтезировали один или несколько раз. При многократном синтезе данные биологических анализов представляют собой средние значения, рассчитанные с использованием наборов данных, полученных при тестировании одной или нескольких синтетических партий.

Активность соединений согласно настоящему изобретению *in vitro* может быть продемонстрирована в следующих анализах.

Фармакологическое действие соединений согласно настоящему изобретению можно продемонстрировать в следующих анализах:

### **В-1. Влияние на рекомбинантную репортерную клеточную линию гуанилатциклазы**

Клеточную активность соединений согласно настоящему изобретению определяли с использованием рекомбинантной репортерной клеточной линии гуанилатциклазы, как описано в F. Wunder et al., *Anal. Biochem.* 339, 104-112 (2005).

Репрезентативные значения МЕС (МЕС = минимальная эффективная концентрация) и значения EC<sub>50</sub> (половина максимальной эффективной концентрации) для соединений согласно настоящему изобретению показаны в таблице ниже (в некоторых случаях как средние значения из отдельных определений):

Таблица 2:

Пример	МЕС [нМ]	EC <sub>50</sub> [нМ]
1	2.3	9.2
2	1.0	8.6
3	0.6	2.7

### **В-2. Сосудорасширяющий эффект *in vitro***

Кроликов умерщвляли под глубоким наркозом и обескровливали. Аорту удаляли, освобождали от прилипшей ткани и разделяли на кольца шириной 1,5 мм, которые по отдельности помещали под предварительным напряжением в ванночки для органов объемом 5 мл с барботированным карбогеном раствором Кребса-Хенселейта при 37°C, имеющими следующий состав (каждое в мМ): хлорид натрия: 119; хлорид калия: 4,8; дигидрат хлорида кальция: 1; гептагидрат сульфата магния: 1,4; дигидрофосфат калия: 1,2; бикарбонат натрия: 25; глюкоза: 10. Для создания сокращения в ванну кумулятивно добавляли фенилэфрин в возрастающей концентрации. После нескольких контрольных циклов в каждом последующем опыте добавляли исследуемое вещество в возрастающей дозе и сравнивали

величину сокращения с величиной сокращения, достигнутой в последнем предыдущем опыте. Это использовали для расчета концентрации, необходимой для снижения величины контрольного значения на 50% (значение IC<sub>50</sub>). Стандартный объем введения составлял 5 мкл; содержание DMSO в растворе соответствует 0,1%.

### **В-3. Измерение артериального давления на анестезированных крысах**

Самцов крыс Wistar с массой тела 300-350 г анестезировали тиопенталом (100 мг/кг внутривенно). После трахеотомии в бедренную артерию вводили катетер для измерения артериального давления. Тестируемые вещества вводили в виде растворов либо перорально через желудочный зонд, либо внутривенно через бедренную вену (Stasch et al. Br. J. Pharmacol. 2002; 135: 344-355).

### **В-4. Радиотелеметрическое измерение артериального давления у крыс со спонтанной гипертензией в сознании**

Коммерчески доступную систему телеметрии от DATA SCIENCES INTERNATIONAL DSI, США, использовали для измерения артериального давления у находящихся в сознании крыс, описанных ниже.

Система состоит из 3 основных компонентов:

имплантируемые передатчики (телеметрический передатчик Physiotel®)

приемники (приемник Physiotel®), которые подключены через мультиплексор (матрица обмена данными DSI 2.0) к

компьютеру для сбора данных.

Система телеметрии позволяет непрерывно регистрировать кровяное давление, частоту сердечных сокращений и движения тела животных в их привычной среде обитания.

Животный материал

Исследования проводили на взрослых самках крыс со спонтанной гипертензией (SHR Okamoto) с массой тела > 200 г. SHR/NCrl от the Okamoto Kyoto School of Medicine, 1963, представляли собой скрещивание самцов крыс Wistar Kyoto с сильно повышенным кровяным давлением и самок крыс со слегка повышенным кровяным давлением и были переданы при F13 в the U.S. National Institutes of Health.

После имплантации трансмиттера экспериментальные животные содержали по одному в макролоновых клетках типа 3. Они имели свободный доступ к стандартному корму и воде.

Ритм день/ночь в экспериментальной лаборатории менялся освещением помещения в 6:00 и 19:00.

### Имплантация передатчика

HD S 10 хирургически имплантировали в асептических условиях экспериментальным животным по меньшей мере за 14 дней до первого экспериментального использования. Животных, обработанных таким образом, можно использовать повторно после заживления раны и приживления имплантата.

Для имплантации животных натошак анестезировали изофлураном (римидиловая анальгезия), брили и дезинфицировали большую часть живота. После вскрытия брюшной полости по белой линии заполненный жидкостью измерительный катетер системы вводили в нисходящую аорту в краниальном направлении выше бифуркации и фиксировали тканевым клеем (VetBonD TM, 3M). Корпус трансмиттера фиксировали внутрибрюшинно к мышце брюшной стенки, рану послойно ушивали.

Антибиотик (урсоциклин 10% pro inj., Serumwerk, sc) вводили после операции для профилактики инфекции.

### Вещества и растворы

Если не указано иное, исследуемые вещества вводили перорально через желудочный зонд группе животных в каждом случае (n = 6). В соответствии с объемом введения 2 мл/кг массы тела испытуемые вещества растворяли в подходящих смесях растворителей или суспендировали в 0,5% тилозе.

В качестве контроля использовали группу животных, обработанных растворителем.

### Экспериментальная процедура

Присутствующий блок измерения телеметрии был сконфигурирован на 24 животных. Каждый эксперимент записывали под номером эксперимента (Vгод месяц день).

Каждой из крыс с устройством, живущих в системе, была назначена отдельная приемная антенна (приемник RPC-1, DSI).

Имплантированные передатчики могут активироваться извне с помощью встроенного магнитного переключателя. Они были переключены на передачу в преддверии эксперимента. Испускаемые сигналы могут быть обнаружены онлайн системой сбора данных (Physio Tel HD, DSI) и соответствующим образом обработаны. Данные в каждом случае сохранялись в файле, созданном для этой цели и имеющем номер эксперимента.

В стандартной процедуре для 10-секундных периодов в каждом случае измерялись:

систолическое артериальное давление (SBP)

диастолическое артериальное давление (DBP)

среднее артериальное давление (MAP)

частота сердечных сокращений (HR)

активность (TEMP).

Получение измерений повторяли под контролем компьютера с 5-минутными интервалами. Исходные данные, полученные как абсолютные значения, были скорректированы на диаграмме с текущим измеренным барометрическим давлением (Ambient Pressure Reference Monitor; APR-1) и сохранены как индивидуальные данные. Дальнейшие технические подробности приведены в обширной документации от компании-производителя (DSI).

Если не указано иное, тестируемые вещества вводили в 9 часов утра в день эксперимента. После введения параметры, описанные выше, измеряли в течение 24 часов.

#### Оценка

После окончания эксперимента полученные индивидуальные данные были отсортированы с использованием программного обеспечения для анализа (Ponemah V 6.x). Здесь предполагалось, что пустое значение представляет собой время за 2 часа до введения, поэтому выбранный набор данных охватывает период с 7:00 утра в день эксперимента до 9:00 утра следующего дня.

Данные были сглажены за заданный период путем определения среднего значения (30-минутное среднее) и переданы в виде файла Excel на носитель информации. Предварительно отсортированные и сжатые таким образом измеренные значения переносились в шаблоны Excel и табулировались. Для каждого дня эксперимента полученные данные сохранялись в специальном файле с номером эксперимента. Результаты и протоколы испытаний хранились в файлах на бумажном носителе с сортировкой по номерам.

#### Литература:

Klaus Witte, Kai Hu, Johanna Swiatek, Claudia Müssig, Georg Ertl and Björn Lemmer: Experimental heart failure in rats: effects on cardiovascular circadian rhythms and on myocardial  $\beta$ -adrenergic signaling. *Cardiovasc Res* 47 (2): 203-405, 2000; Kozo Okamoto: Spontaneous hypertension in rats. *Int Rev Exp Pathol* 7: 227- 270, 1969; Maarten van den Buuse: Circadian Rhythms of Blood Pressure, Heart Rate, and Locomotor Activity in Spontaneously Hypertensive Rats as Measured With Radio-Telemetry. *Physiology & Behavior* 55(4): 783-787, 1994.

#### **В-5. Определение фармакокинетических параметров после внутривенного и перорального введения**

Фармакокинетические параметры соединений согласно настоящему изобретению определяли у самцов крыс Wistar, и/или у самок гончих, и/или у яванских макак, и/или у самцов мышей CD-1. Внутривенное введение в случае мышей и крыс осуществляли с помощью видоспецифичной композиции плазма/ DMSO, а в случае собак и обезьян - с



помощью композиции вода/ПЭГ400/этанол. У всех видов пероральное введение растворенного вещества осуществляли через желудочный зонд на основе состава вода/ПЭГ400/этанол.

К образцам соединений согласно настоящему изобретению, калибровочным образцам и квалификаторам добавляли внутренний стандарт (который также может быть химически неродственным веществом), после чего происходило осаждение белка с помощью избытка ацетонитрила. Добавление буферного раствора, соответствующего условиям LC, и последующее встряхивание проводили с последующим центрифугированием при 1000 g. Супернатант анализировали методом LC-MS/MS с использованием обращенно-фазовых колонок C18 и различных смесей подвижных фаз. Вещества определяли количественно по высоте пиков или площадям из извлеченных ионных хроматограмм конкретных выбранных экспериментов по мониторингу ионов.

Определенные графики концентрации в плазме/времени использовали для расчета фармакокинетических параметров, таких как AUC, C<sub>max</sub>, t<sub>1/2</sub> (конечный период полувыведения), F (биодоступность), MRT (среднее время пребывания) и CL (клиренс) с помощью утвержденной программы расчета фармакокинетики.

Поскольку количественное определение вещества проводили в плазме, необходимо было определить распределение вещества в крови/плазме, чтобы иметь возможность соответствующим образом скорректировать фармакокинетические параметры. Для этого определенное количество вещества инкубировали в цельной крови K3-EDTA исследуемых видов в мешалке с качающимся валом в течение 20 мин. После центрифугирования при 1000 g измеряли концентрацию в плазме (с помощью LC-MS/MS; см. выше) и определяли путем расчета отношения значения C<sub>крови</sub>/C<sub>плазмы</sub>.

В Таблице 3 показаны данные репрезентативных соединений согласно настоящему изобретению после внутривенного введения крысам:

Таблица 3:

Пример	AUC <sub>норм</sub> [кг·ч/л]	CL <sub>плазма</sub> [л/ч/кг]	t <sub>1/2</sub> [ч]	MRT [ч]
1	1.77	0.56	1.64	2.24
2	7.08	0.14	3.13	3.44
174 (WO2012/058132)	0.77	1.30	2.33	2.78

В таблице 4 представлены данные о репрезентативных соединениях согласно настоящему изобретению после перорального введения (перорально) крысам:

Таблица 4:

Пример	AUC <sub>норм</sub> [кг·ч/л]	t <sub>1/2</sub> [ч]	MRT [ч]	F [%]
1	0.57	3.24	6.28	31.4
2	3.77	3.96	6.23	53.3
174 (WO2012/058132)	0.63	3.60	8.40	81.8

В таблице 5 представлены данные о репрезентативных соединениях согласно настоящему изобретению после внутривенного введения собакам:

Таблица 5:

Пример	AUC <sub>норм</sub> [кг·ч/л]	CL <sub>плазма</sub> [л/ч/кг]	t <sub>1/2</sub> [ч]	MRT [ч]
2	81.7	0.01	17.7	25.6
174 (WO2012/058132)	5.00	0.20	10.8	7.23

В таблице 6 приведены данные о репрезентативных соединениях согласно настоящему изобретению после перорального введения (перорально) собакам:

Таблица 6:

Пример	AUC <sub>норм</sub> [кг·ч/л]	t <sub>1/2</sub> [ч]	MRT [ч]	F [%]
2	67.7	14.0	21.3	82.8
174 (WO2012/058132)	2.08	7.05	6.10	41.6

Соединения согласно настоящему изобретению демонстрируют превосходные фармакокинетические (ПК) свойства по сравнению с соединениями, раскрытыми в предшествующем уровне техники (WO 2012/058132) (см. таблицы 3-6). Например, пример 2 настоящего изобретения демонстрирует более низкий плазменный клиренс (CL<sub>плазма</sub>) (до 10 раз) и, следовательно, гораздо более высокое воздействие по сравнению с соединением предшествующего уровня техники, раскрытым в качестве примера 174 в WO 2012/058132, у крыс, а также у собак. Пример 2 также показывает длительный период полувыведения и среднее время пребывания (MRT) у всех протестированных видов после перорального

применения. Из-за значительно более низкого плазменного клиренса примера 2 и, как следствие, очень высокой экспозиции ( $AUC_{\text{норма}}$ , экспозиция, нормализованная площадь под кривой) с хорошей биодоступностью после перорального применения у всех тестируемых видов, видно явное превосходство фармакокинетических (ПК) свойств по сравнению с примером 174, раскрытым в WO 2012/058132.

#### **В-6. Метаболическое исследование**

Для определения метаболического профиля соединений согласно настоящему изобретению их инкубировали с рекомбинантными ферментами цитохрома P450 (CYP) человека, микросомами печени или первичными свежими гепатоцитами различных видов животных (например, крыс, собак), а также человеческого происхождения, чтобы получить и сравнить информацию об очень полном метаболизме в печени I и II фаз, а также о ферментах, участвующих в метаболизме.

Соединения согласно настоящему изобретению инкубировали при концентрации около 0,1-10 мкМ. С этой целью готовили сток-растворы соединений согласно настоящему изобретению с концентрацией 0,01-1 мМ в ацетонитриле, а затем добавляли пипеткой с разведением 1:100 в инкубационную смесь. Микросомы печени и рекомбинантные ферменты инкубировали при 37°C в 50 мМ калий-фосфатном буфере pH 7,4 с NADPH-генерирующей системой, состоящей из 1 мМ NADP<sup>+</sup>, 10 мМ глюкозо-6-фосфата и 1 ед. глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. Первичные гепатоциты инкубировали в суспензии в среде Вильямса E, также при 37°C. После времени инкубации 0-4 ч инкубационные смеси останавливали ацетонитрилом (конечная концентрация около 30%) и белок центрифугировали при около 15000 g. Образцы, остановленные таким образом, либо анализировали непосредственно, либо хранили при -20°C до проведения анализа.

Анализ проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с ультрафиолетовым и масс-спектрометрическим детектированием (HPLC-UV-MS/MS). С этой целью супернатанты инкубационных образцов хроматографировали на подходящих колонках с обращенной фазой C18 и смесях подвижных фаз с переменным количеством ацетонитрила и 10 мМ водного раствора формиата аммония или 0,05% муравьиной кислоты. УФ-хроматограммы в сочетании с данными масс-спектрометрии служат для идентификации, выяснения структуры и количественной оценки метаболитов, а также для количественного метаболического восстановления соединения изобретения в инкубационных смесях.

#### **В-7. Caco-2 тест на проницаемость**

Проницаемость тестируемого вещества определяли с помощью клеточной линии Caco-2, установленной *in vitro* модели для прогнозирования проницаемости желудочно-кишечного барьера (Artursson, P. and Karlsson, J. (1991). Correlation between oral drug absorption in humans and apparent drug permeability coefficients in human intestinal epithelial (Caco-2) cells. *Biochem. Biophys.* 175 (3), 880-885). Клетки Caco-2 (ACC No. 169, DSMZ, Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen, Braunschweig, Germany) высевали в 24-луночные планшеты со вставкой и культивировали в течение 14-16 дней. Для исследования проницаемости тестируемое вещество растворяли в DMSO и разбавляли до конечной концентрации для испытания транспортным буфером (забуференный солевой раствор Хэнкса, Gibco/Invitrogen, с 19,9 мМ глюкозы и 9,8 мМ HEPES). Для определения апикально-базолатеральной проницаемости ( $P_{appAB}$ ) тестируемого вещества раствор, содержащий тестируемое вещество, наносили на апикальную сторону монослоя клеток Caco-2, а транспортный буфер - на базолатеральную сторону. Для определения базолатеральной к апикальной проницаемости ( $P_{appBA}$ ) тестируемого вещества раствор, содержащий тестируемое вещество, наносили на базолатеральную сторону монослоя клеток Caco-2, а транспортный буфер - на апикальную сторону. В начале эксперимента образцы брали из соответствующего донорского отсека, чтобы обеспечить массовый баланс. После инкубации в течение двух часов при 37°C из двух отсеков отбирали образцы. Образцы анализировали с помощью LC-MS/MS и рассчитывали коэффициенты кажущейся проницаемости ( $P_{app}$ ). Для каждого клеточного монослоя определяли проницаемость Lucifer Yellow для обеспечения целостности клеточного слоя. В каждом испытательном цикле в качестве контроля качества также определяли проницаемость ателолола (маркер низкой проницаемости) и сульфасалазина (маркер активной экскреции).

#### **В-8. Определение растворимости веществ в буфере pH 6,5**

2-4 мг тестируемого соединения растворяли в DMSO до достижения концентрации 50 г/л (раствор А, 515 мкг/л). К 10 мкл этого раствора добавляли 960 мкл буфера PBS с pH 6,5; смесь встряхивали в течение 24 ч при комнатной температуре в 96-луночном планшете. Аликвоту центрифугировали при 42000 об/мин в течение 30 мин. Супернатант разбавляли смесью ACN/вода (8:2) 1:10 и 1:1000 соответственно. Эти разбавленные образцы анализировали с помощью LC-MSMS.

*Калибровка* : 10 мкл раствора А разбавляли 823 мкл DMSO (конечная концентрация: 600 мкг/мл), который затем разбавляли смесью ACN /вода 8:2 в 100 раз (раствор В).

Калибровочная кривая была получена из раствора В путем дальнейшего разбавления смесью АСН/вода 8:2 с целевыми концентрациями 1,2–12–60–600 нг/мл и введения этих четырех растворов для измерения MS.

Оптимизация метода MS:

Раствор В использовали для оптимизации метода MS.

*PBS-Puffer*: 6,18 г хлорида натрия и 3,96 г дигидрофосфата натрия растворяли в 1 л водного раствора, рН доводили до 6,5 с помощью 1 н. гидроксида натрия.

*LC-MSMS оптимизация*:

Для оптимизации использовались следующие конфигурации

AB Sciex TRIPLE QUAD 4500, Agilent 1260 Infinity (G1312B), дегазатор (G4225A), колоночный термостат (G1316C или G1316A), система ввода CTC Analytics PAL HTS-xt или НТС-xt.

Элюент А: 0,5 мл муравьиной кислоты (50% мкг)/л воды, Элюент В: 0,5 мл муравьиной кислоты (50% мкг)/л ацетонитрила

время [мин]	поток [мкл/мин]	%В
0.00	200	70
0.08	200	70
0.09	25	70
0.60	25	70
0.65	200	70
1.10	200	70

Автосэмплер: без настройки автоматического опережающего ввода

колонка: капилляр из нержавеющей стали

температура в духовке: 22°C

скорость потока: градиент потока

вводимый объем: 2 мкл

Water Quattro Micro MS, Agilent 1100 (G1312A), дегазатор (G1322A), печь колонки (G1316A), CTC Analytics PAL система впрыска HTS, элюенты, как описано выше

время [мин]	поток [мкл/мин]	% В
0.00	250	70
1.50	250	70

Автосэмплер: с настройкой автоматического ввода вперед

колонка: капилляр из нержавеющей стали

температура в духовке: 22°C

скорость потока:      градиент потока

вводимый объем:      5 мкл

MS способ:      анализ впрыска потока (FIA) для оптимизации ("MS-ОПТИ");

Режим ионизации ABSciex-MS: ESI-pos/neg, Waters-MS: ESI-pos

*HPLC способ для количественного определения MSMS:*

Элюент А, В, как указано выше

ABSciex-MS

время [мин]	% А	% В
0	90	10
0.5	5	95
0.84	5	95
0.85	90	10
1.22	90	10

Автосэмплер:                      без настройки автоматического опережающего ввода

колонка:                              Waters OASIS HLB, 2,1 x 20 мм, 25 мкм

температура колонки:              30°C

расход:                               2,5 мл

вводимый объем:                   2 мкл

Сплиттер (перед MS)               1:20

Waters-MS

время [мин]	% А	% В
0	90	10
0.5	5	95
0.84	5	95
0.85	90	10
1.5	90	10

Автосэмплер:                      с настройкой автоматического ввода вперед

колонка:                              Waters OASIS HLB, 2,1 x 20 мм, 25 мкм

температура колонки:              30°C

расход:                               2,5 мл

впрыскиваемый объем:            5 мкл

Сплиттер (до MS)                  1:20

MS способ: Multiple Reaction Monitoring (MRM)

### **В-9. Определение растворимости из твердого вещества**

Для каждого растворителя в пластиковый флакон Eppendorf помещали 0,5–1 мг тестируемого соединения (точная масса), 2–3 стеклянных шарика (диаметром 3 мм) и 1,0 мл соответствующего растворителя. Флакон закрывали и встряхивали при комнатной температуре в течение 24 ч (1400 об/мин; термомиксер, Eppendorf). После этого по 230 мкл каждого раствора/суспензии переносили в один или несколько центрифужных флаконов (Beckman Coulter) и центрифугировали при 42000 оборотов в минуту в течение 30 мин (Beckman Coulter Optima L90). По меньшей мере 100 мкл супернатанта отбирали и дополнительно разбавляли DMSO в двух разведениях: 1:5 и 1:50 (последнее получено на стадии разведения 1:5 последующим добавлением DMSO). Эта работа с жидкостью проводилась либо вручную, либо с помощью робота-пипетатора (Lissy, Zinsser Analytic).

Для количественного определения ВЭЖХ готовили калибровочные растворы испытуемого соединения в DMSO. Начиная с исходной концентрации 600 мкг/мл, готовили три калибровочных раствора: 100 мкг/мл, 20 мкг/мл и 2,5 мкг/мл (вручную или с помощью Lissy).

Оба калибровочных раствора и супернатант анализировали с помощью ВЭЖХ/УФ обнаружения при соответствующей длине волны. Растворимость определяли по линейной калибровочной кривой.

Системы ВЭЖХ:

Hewlett Packard / Agilent HPLC системы, G1311A+G1316A+G1315B, а также G1312A+G1316A+G1315A

Система впрыска: CTC-Analytik HTC PAL

или с системой Agilent UPLC (G7117C, G7116B, G7167B и G7120)

температура печи: 30°C, детекция: 210 и/или 254 нм, впрыскиваемый объем: 20 мкл

элюент А: 0,1% TFA в воде, элюент В: 0,1% TFA в ацетонитриле

колонка: ZORBAX Extend-C18, 3,0 x 50 мм, 3,5 мкм

Градиент:

время [мин]	А [%]	В [%]	Скорость потока: [мл/мин]
0.0	98	2	1.5
0.2	98	2	1.5
3.3	10	90	1.5
4.0	10	90	1.5
4.1	98	2	2.5

4.7	98	2	2.5
5.0	98	2	1.5

### **С. Рабочие примеры фармацевтических композиций**

Соединения согласно настоящему изобретению можно превратить в фармацевтические препараты следующим образом:

#### **Таблетка:**

##### **Состав:**

100 мг соединения согласно настоящему изобретению, 50 мг лактозы (моногидрат), 50 мг кукурузного крахмала (нативный), 10 мг поливинилпирролидона (PVP 25) (от BASF, Людвигсхафен, Германия) и 2 мг стеарата магния.

Масса таблетки 212 мг. Диаметр 8 мм, радиус закругления 12 мм.

##### **Получение:**

Смесь соединения согласно настоящему изобретению, лактозы и крахмала гранулировали с 5% раствором (мас./мас.) PVP в воде. Гранулы сушили и затем смешивали со стеаратом магния в течение 5 минут. Эту смесь прессовали с использованием обычного таблеточного пресса (формат таблетки см. выше). Ориентировочное значение, используемое для прессования, составляет усилие прессования 15 кН.

#### **Суспензия для перорального введения:**

##### **Состав:**

1000 мг соединения согласно настоящему изобретению, 1000 мг этанола (96%), 400 мг Rhodigel® (ксантановая камедь от FMC, Пенсильвания, США) и 99 г воды.

10 мл пероральной суспензии соответствуют разовой дозе 100 мг соединения согласно настоящему изобретению.

##### **Получение:**

Родигель суспендируют в этаноле; к суспензии добавляют соединение согласно настоящему изобретению. Воду добавляют при перемешивании. Смесь перемешивают около 6 ч до полного набухания родигеля.

#### **Раствор для перорального введения:**

##### **Состав:**

500 мг соединения изобретения, 2,5 г полисорбата и 97 г полиэтиленгликоля 400. 20 г перорального раствора соответствуют разовой дозе 100 мг соединения согласно настоящему изобретению.



Получение:

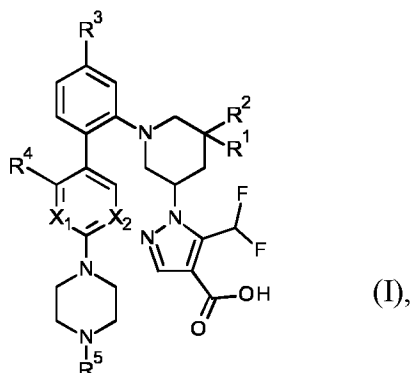
Соединение согласно настоящему изобретению суспендируют в смеси полиэтиленгликоля и полисорбата при перемешивании. Процесс перемешивания продолжают до тех пор, пока соединение согласно настоящему изобретению полностью не растворится.

**Внутривенный раствор:**

Соединение согласно настоящему изобретению растворяют в концентрации ниже растворимости при насыщении в физиологически приемлемом растворителе (например, изотоническом солевом растворе, 5% растворе глюкозы и/или 30% растворе ПЭГ 400). Раствор стерилизуют фильтрованием и используют для заполнения стерильных и апирогенных инъекционных контейнеров.

### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



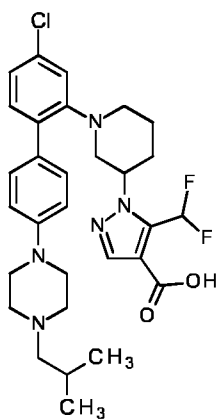
в которой

- $R^1$  представляет собой водород или галоген,  
 $R^2$  представляет собой водород или галоген,  
 $R^3$  представляет собой хлор или трифторметил,  
 $R^4$  представляет собой водород или  $C_1$ - $C_4$ -алкил,  
 $R^5$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ -алкил  
 $X_1$  представляет собой азот или углерод,  
 $X_2$  представляет собой азот или углерод,  
или одно из его солей, его сольватов или сольватов его солей.

2. Соединение по п. 1, где

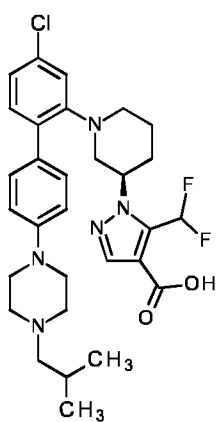
- $R^1$  представляет собой водород, фтор,  
 $R^2$  представляет собой водород, фтор,  
 $R^3$  представляет собой хлор или трифторметил,  
 $R^4$  представляет собой водород или метил,  
 $R^5$  представляет собой изобутил,  
 $X_1$  представляет собой углерод,  
 $X_2$  представляет собой углерод,  
или одно из его солей, его сольватов или сольватов его солей.

3. Соединение по п. 1 или 2 формулы



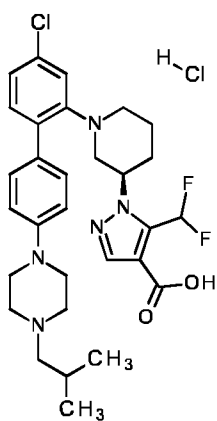
или одно из его солей, его сольватов или сольватов его солей.

4. Соединение по п. 1, 2 или 3 формулы

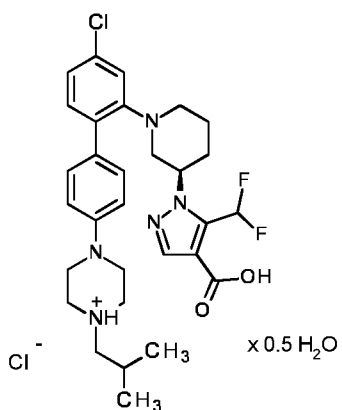


или одно из его солей, его сольватов или сольватов его солей.

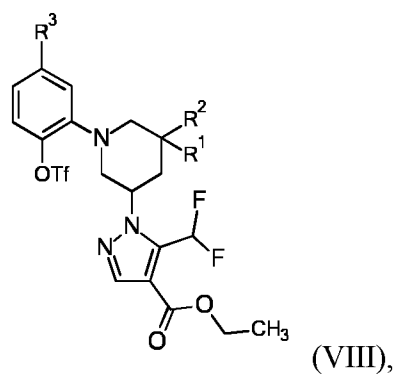
5. Соединение по п. 1, 2, 3 или 4 формулы



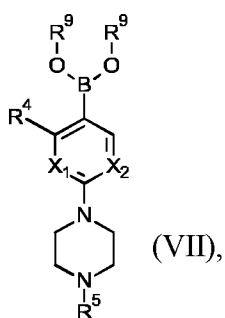
6. Соединение по п. 1, 2, 3, 4 или 5 формулы



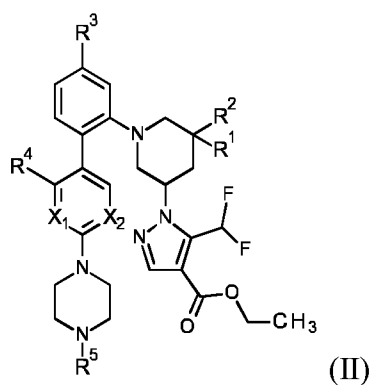
7. Способ получения соединения формулы (I) или одного из его солей, его сольватов или сольватов его солей по любому из пп. 1 - 3, где на первой стадии [D] соединения формулы (VIII)



в которой  $R^1$ ,  $R^2$  и  $R^3$  имеют значения, как определено выше, вводят в реакцию с соединениями формулы (VII)



в которой  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^9$  и  $X_1$  и  $X_2$  имеют значения, как определено выше, в присутствии источника палладия, подходящего лиганда и основания с получением соединений формулы (II)

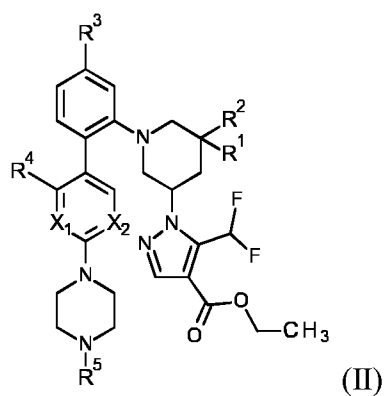


в которой  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  и  $X_1$  и  $X_2$  имеют значения, как определено выше,

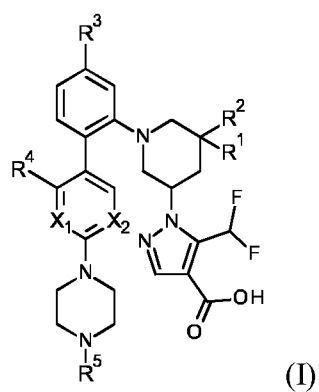
и

на второй стадии [A]

соединения формулы (II)



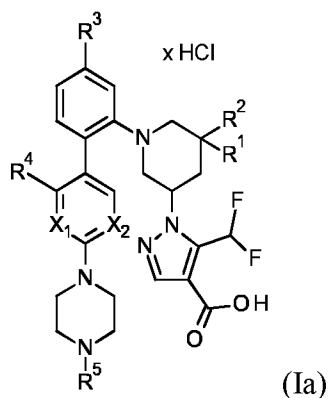
вводят в реакцию с основанием в подходящем растворителе с получением соединений формулы (I),



в которой  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  и  $X_1$  и  $X_2$  имеют значения, как определено выше,

необязательно соединения формулы (I) превращают на третьей стадии [A]\*

в соответствующие соли формулы (Ia)



в присутствии подходящей кислоты в подходящем растворителе.

8. Соединение по любому из пп. 1-6 для применения для лечения и/или профилактики заболеваний.

9. Соединение по любому из пп. 1-6 для применения для лечения и/или профилактики сердечной недостаточности (HFrEF, HFmrEF и HFpEF), гипертензии (HTN), хронического и диабетического заболевания почек (CKD, DKD), легочной гипертензии (PH), системного склероза (SSc), серповидноклеточной анемии (SCD), нейродегенеративных заболеваний и деменций и язвы, обусловленной синдромом диабетической стопы (DFU).

10. Применение соединения по любому из пп. 1-6 для получения лекарственного средства для применения для лечения и/или профилактики заболеваний.

11. Применение соединения по любому из пп. 1-6 для получения лекарственного средства для применения для лечения и/или профилактики сердечной недостаточности (HFrEF, HFmrEF и HFpEF), гипертензии (HTN), хронического и диабетического заболевания почек (CKD, DKD), легочной гипертензии (PH), системного склероза (SSc), серповидноклеточной анемии (SCD), нейродегенеративных заболеваний и деменций и язвы, обусловленной синдромом диабетической стопы (DFU).

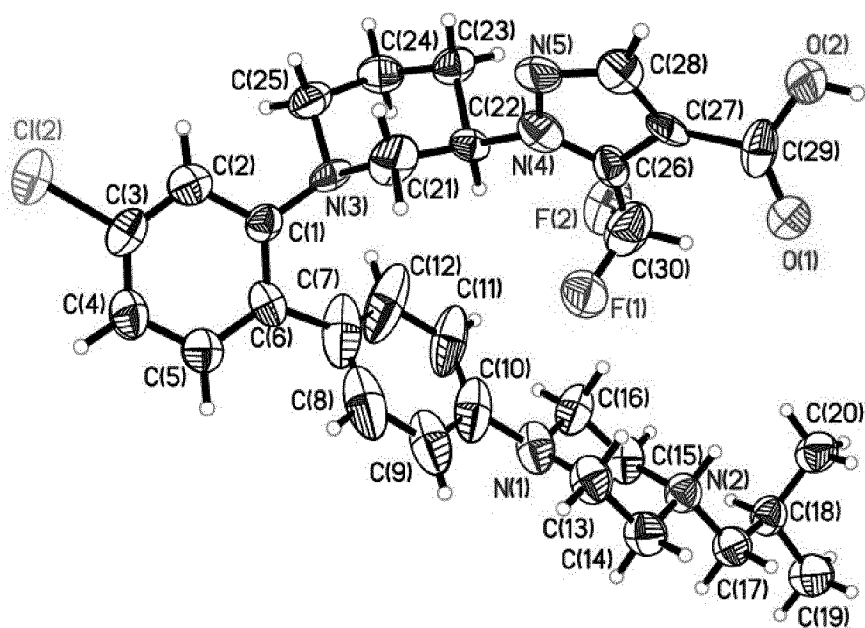
12. Лекарственное средство, содержащее соединение по любому из пп. 1-6 в комбинации с инертным нетоксичным фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом.

13. Лекарственное средство по п. 12 для применения для лечения и/или профилактики сердечной недостаточности (HFrEF, HFmrEF и HFpEF), гипертензии (HTN), хронического и диабетического заболевания почек (CKD, DKD), легочной гипертензии (PH), системного склероза (SSc), серповидноклеточной анемии (SCD), нейродегенеративных заболеваний и деменций и язвы, обусловленной синдромом диабетической стопы (DFU).

14. Способ лечения и/или профилактики сердечной недостаточности (HFrEF,

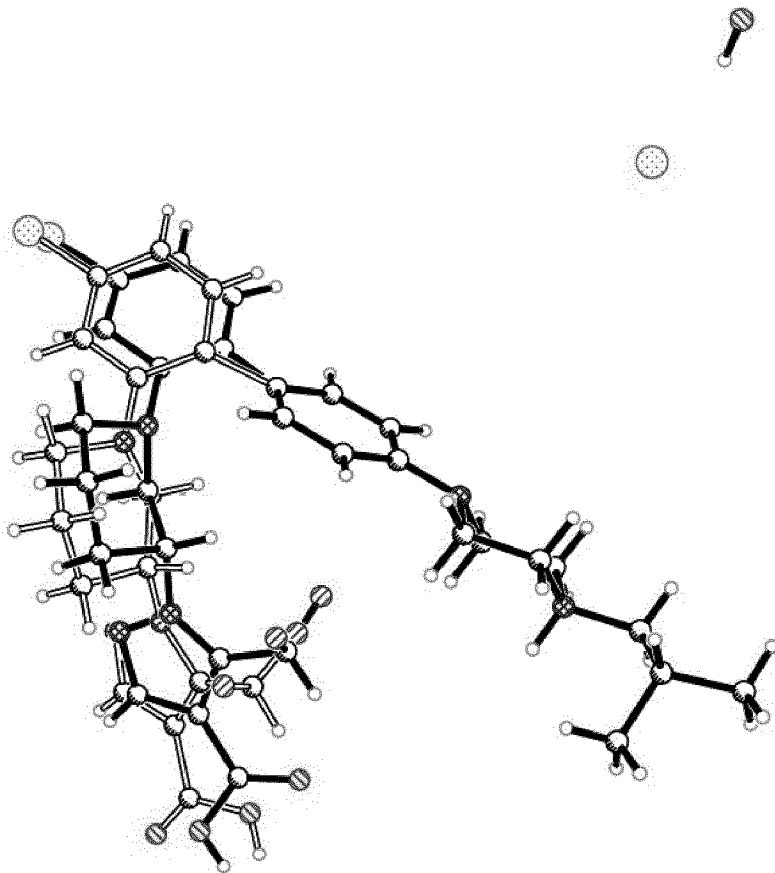
HFmrEF и HFpEF), гипертензии (HTN), хронического и диабетического заболевания почек (CKD, DKD), легочной гипертензии (PH), системного склероза (SSc), серповидноклеточной анемии (SCD), нейродегенеративных заболеваний и деменций и язвы, обусловленной синдромом диабетической стопы (DFU) у людей и животных посредством введения терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения по любому из пп. 1-6, лекарственного средства по п. 12 или 13 или лекарственного средства, полученного по п. 10 или 11.

Фиг. 1: Ортер-Plot (50 %) со схемой маркировки (без нарушения порядка), пример 4





**Фиг. 2:** Независимые молекулы в асимметричном звене (с нарушением порядка),  
пример 4



Фиг.3: Конфигурация C22, пример 4

