

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

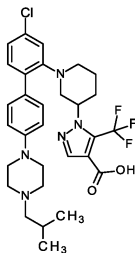
(11) **047635**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

- | | |
|---|--|
| <p>(45) Дата публикации и выдачи патента
2024.08.16</p> <p>(21) Номер заявки
202391714</p> <p>(22) Дата подачи заявки
2021.12.09</p> | <p>(51) Int. Cl. C07D 401/04 (2006.01)
A61P 7/00 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)</p> |
|---|--|

(54) ЗАМЕЩЕННЫЕ ПИРАЗОЛОПИПЕРИДИНКАРБОНОВЫЕ КИСЛОТЫ

- | | |
|---|--|
| <p>(31) 20213020.9</p> <p>(32) 2020.12.10</p> <p>(33) EP</p> <p>(43) 2023.08.08</p> <p>(86) PCT/EP2021/084987</p> <p>(87) WO 2022/122914 2022.06.16</p> <p>(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
БАЙЕР АКЦИЕНГЕЗЕЛЬШАФТ
(DE)</p> <p>(72) Изобретатель:
Вакалопулос Александрос, Коллин-
Крёпелин Мари-Пьер, Ортега
Эрнандез Нуриа, Дискау Андрэ,
Бултадакис-Арапинис Мелисса,
Кэндиш Лиза, Штельфельд Тимо,
Матхар Ильяка, Хофмайстер Лукас</p> | <p>Хадсон, Занднер Петер, Вундер
Франк, Дитц Лиза, Вебстер Роберт
Алан, Шмек Карстен, Мондритцки
Томас (DE)</p> <p>(74) Представитель:
Квашнин В.П. (RU)</p> <p>(56) WO-A1-2015095515
WO-A1-2012058132
BUYS EMMANUEL ET AL.: "New insights
into the role of soluble guanylate cyclase in
blood pressure regulation", CURRENT OPINION
IN NEPHROLOGY & HYPERTENSION, vol.
23, no. 2, 1 March 2014 (2014-03-01), pages
135-142, XP055883234, GB, ISSN: 1062-4821, DOI:
10.1097/01.mnh.0000441048.91041.3a, Retrieved
from the Internet: URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4102174/pdf/nihms-611318.pdf></p> |
|---|--|

- (57) Изобретение относится к замещенной пиразолопиперидинкарбоновой кислоте формулы (I), ее солям, сольватам или сольватам ее солей, к способу их получения, к их применению для получения лекарственного средства для лечения и/или профилактики сердечно-сосудистых и сердечных заболеваний, сердечно-почечных заболеваний и заболеваний почек или сердечно-легочных заболеваний и заболеваний легких, предпочтительно сердечной недостаточности со сниженной или сохраненной фракцией выброса (HF_rEF, HF_{mr}EF и HF_pEF), гипертензии (HTN), хронических и диабетических заболеваний почек (CKD и DKD) и легочной гипертензии (PH), а также к лекарственному средству, обладающему свойствами активаторов sGC, применению указанного лекарственного средства для лечения и/или профилактики указанных болезней и способу лечения и/или профилактики указанных болезней у людей и животных



(I).

B1**047635****047635 B1**

Настоящее изобретение относится к замещенной пиразолопиперидинкарбоновой кислоте, ее солям, сольватам или сольватам его солей, к способу их получения, к их применению для получения лекарственного средства для лечения и/или профилактики сердечно-сосудистых и сердечных заболеваний, сердечно-почечных заболеваний и заболеваний почек или сердечно-легочных заболеваний и заболеваний легких, предпочтительно сердечной недостаточности со сниженной или сохраненной фракцией выброса (HF_rEF, HF_{mr}EF и HF_pEF), гипертензии (HTN), хронических и диабетических заболеваний почек (СКД и DKD) и легочной гипертензии (PH), а также к лекарственному средству, обладающему свойствами активаторов sGC, применению указанного лекарственного средства для лечения и/или профилактики указанных болезней и способу лечения и/или профилактики указанных болезней у людей и животных.

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 (сGMP). Вместе с оксидом азота (NO), высвобождающимся из эндотелия и передающим гормональные и механические сигналы, он образует систему NO/сGMP. Гуанилатциклазы катализируют биосинтез сGMP 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 способен присоединиться к центральному атому железа гема, но стимуляция CO заметно меньше, чем NO.

Благодаря продукции сGMP 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/сGMP 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 сGMP 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 пиразолопиперидина 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. сGMP 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 BAY 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 BAY 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 Туг-х-Ser-х-Arg абсолютно необходим как для взаимодействия отрицательно заряженных пропионовых кислот гемовой группы, так и для действия BAY 58-2667. На этом фоне предполагается, что сайт связывания BAY 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.

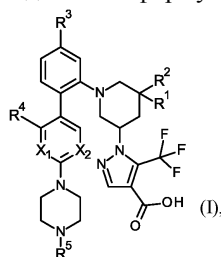
Соединения, описанные в настоящем изобретении, также позволяют активировать свободную от гема форму растворимой гуанилатциклазы. Это также подтверждается тем фактом, что эти новые активаторы, во-первых, не обладают синергетическим действием с NO на гем-содержащий фермент и, во-вторых, их действие не 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 пиразолкарбоновую 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 сердечно-сосудистых и сердечных заболеваний, сердечно-почечных заболеваний и заболеваний почек или сердечно-легочных заболеваний и заболеваний легких, предпочтительно сердечной недостаточности со сниженной или сохраненной фракцией выброса (HF_rEF, HF_mrEF и HF_pEF), гипертензии (HTN), хронических и диабетических заболеваний почек (CKD и DKD), легочной гипертензии (PH) 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 нижеуказанная замещенная пиразолопиперидинкарбоновая кислота, а также ее 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 соединению формулы (I)



в которой R¹ представляет собой водород,

R² представляет собой водород,

R³ представляет собой хлор,

R⁴ представляет собой водород,

R⁵ представляет собой изопропил,

X₁ представляет собой углерод,

X₂ представляет собой углерод,

и его солям, его сольватам и сольватам его 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.

Термин "один или более", 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".

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 "C₁-C₄-алкил", "C₁-C₅-алкил" и "C₁-C₆-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, н-бутил, втор-бутил, изобутил, трет-бутил, пентил, изопентил, 2-метилбутил, 1-метилбутил, 1-этилпропил, 1,2-диметилпропил, неопентил, 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 ("C₁-C₄-алкил"), например метильная, этильная, пропильная, изопропильная, бутильная, втор-бутильная, зобутильная или трет-бутильная группа, более конкретно 1, 2 или 3 атома углерода ("C₁-C₃-алкил"), например метильная, этильная, н-пропильная или изопропильная группа.

Термины "C₁-C₆-галогеноалкил", "C₂-C₆-галогеноалкил", "C₁-C₄-галогеноалкил", "C₂-C₄-галогеноалкил", "C₁-C₃-галогеноалкил" и "C₁-C₂-галогеноалкил" представляют 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 C₁-C₆-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-метилпропан-1-ил.

Термины "C₁-C₄-галогеноалкокси" и "C₁-C₃-галогеноалкокси" представляют собой линейную или разветвленную, насыщенную, одновалентную C₁-C₄-алкокси или C₁-C₃-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 C₁-C₃-галогеноалкокси группа представляет собой, например, фторметокси, дифторметокси, трифторметокси, 2,2,2-трифторэтокси или пентафторэтокси.

Термин "C₃-C₆-циклоалкил" означает насыщенное, одновалентное, моноциклическое углеводородное кольцо, которое содержит 3, 4, 5 или 6 атомов углерода. Указанная C₃-C₆-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 "энантимерно 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^A: энантиомер в избытке, E^B: энантиомер в недостатке).

Настоящее изобретение также охватывает все 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 ^2H (дейтерий), ^3H (тритий), ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{33}S , ^{34}S , ^{35}S , ^{36}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{129}I и ^{131}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 ^3H или ^{14}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, моноэтанолламин, триэтанолламин, дициклогексиламин, диметиламиноэтанол, прокаин, дибензиламин, N-метилморфолин, аргинин, лизин, этилендиамин, N-метилпиперидин и холин.

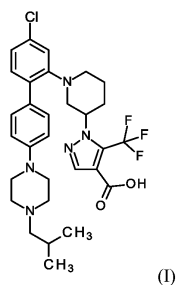
Настоящее изобретение охватывает все возможные соли соединений согласно настоящему изобретению в виде отдельных солей или в виде любой смеси указанных солей в любом соотношении.

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

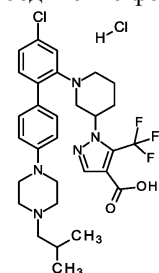
Кроме того, соединения согласно настоящему изобретению могут существовать в виде N-оксидов, что определяется тем, что по меньшей мере один азот соединений согласно настоящему изобретению окисляется известным образом. Настоящее изобретение включает все такие возможные N-оксиды.

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).

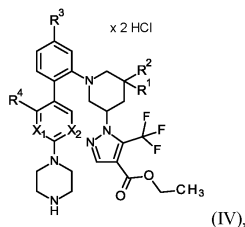
Таким образом, настоящее изобретение относится к соединению формулы (I)



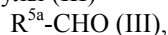
и его солям, его сольватам или сольватам его солей.
Особенно предпочтительным является соединение формулы



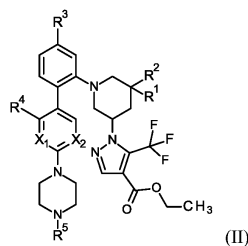
Настоящее изобретение относится к способу получения соединения формулы (I) или его солей, его сольватов или сольватов его солей, где на первой стадии [B] соединения формулы (IV)



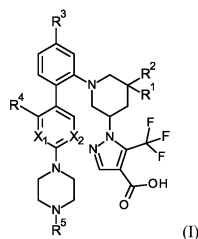
в которой R^1 , R^2 и R^4 представляют собой водород,
 R^3 представляет собой хлор и
 X_1 и X_2 , оба, являются атомами углерода,
вводят в реакцию с соединениями формулы (III)



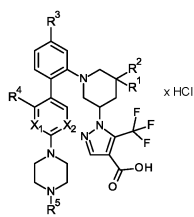
в которой R^{5a} представляет собой изопропил,
в присутствии восстанавливающего агента, растворителя и основания с получением соединений формулы (II)



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 с обеспечением 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)



(Ia)

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

Реакция [A]* (образование соли).

Реакцию [A]* обычно проводят в инертных растворителях в присутствии кислоты, предпочтительно в диапазоне температур от 0 до 60°C при атмосферном давлении.

Кислотами для образования солей обычно являются серная кислота, хлороводород/соляная кислота, бромид водорода/бромистоводородная кислота, фосфорная кислота, уксусная кислота, трифторуксусная кислота, толуолсульфокислота, метансульфокислота или трифторметансульфокислота или их смеси, необязательно с добавлением воды. Предпочтительны соляная кислота, бромид водорода, толуолсульфокислота, метансульфокислота или серная кислота.

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, н-пропанол, изопропанол, ацетонитрил, диметилсульфоксид, N,N-диметилформамид, N,N-диметил-ацетамид, 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.

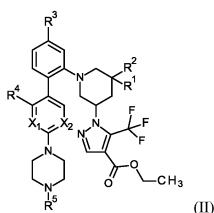
Инертными растворителями для этих реакций являются вода или органические растворители, обычные для расщепления сложных эфиров. Они предпочтительно включают спирты, такие как метанол, этанол, н-пропанол, изопропанол, н-бутанол или трет-бутанол, простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, 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 используют тетрагидрофуран, диэтиловый эфир, диоксан или воду.

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.

Кислотами для гидролиза сложного эфира обычно являются серная кислота, хлороводород/соляная кислота, бромистый водород/бромистоводородная кислота, фосфорная кислота, уксусная кислота, трифторуксусная кислота, толуолсульфокислота, метансульфокислота или трифторметансульфокислота 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 до 120°C, предпочтительно от 0 до 80°C.

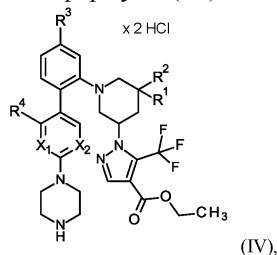
Соединения формулы (II)



(II)

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

Соединения формулы (II) могут быть синтезированы из соответствующих исходных соединений формулы (IV) путем [B] реакции соединений формулы (IV)

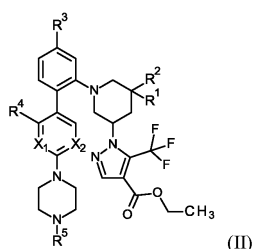


в которой R^1 , R^2 , R^3 , R^4 и X_1 и X_2 имеют значения, как определено выше, с соединениями формулы (III)



в которой R^{5a} представляет собой изопропил,

в присутствии восстанавливающего агента, основания и 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.

Реакция [B] (восстановительное аминирование).

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

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.

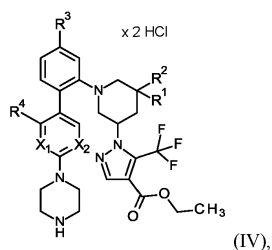
Основаниями являются, например, органические основания, такие как триалкиламины, например триэтиламин, N-метилморфолин, N-метилпиперидин, 4-диметиламинопиридин, или диизопропилэтиламин, или пиридин. Основания, такие как, в частности, N,N-диизопропилэтиламин и триэтиламин, могут оказаться полезными в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

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 ацетонитрил или N,N-диметилформамид (DMF) или смеси таких растворителей; предпочтение отдается использованию тетрагидрофурана.

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

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

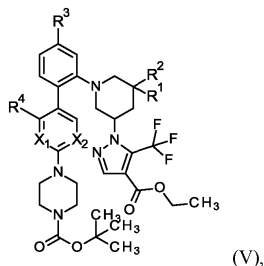
Соединения формулы (IV)



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 кислоты и растворителя.

Реакция [C] (удаление защитной группы).

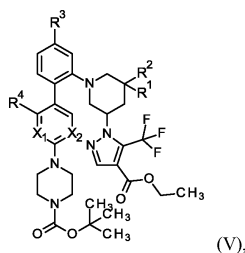
Реакцию [C] обычно проводят в инертных растворителях в присутствии кислоты, в присутствии инертного растворителя, предпочтительно в диапазоне температур от 0 до 60°C при атмосферном давлении.

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.

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

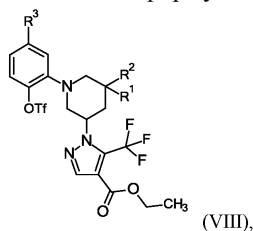
Реакции обычно проводят в диапазоне температур от 0 до 60°C.

Соединения формулы (V)



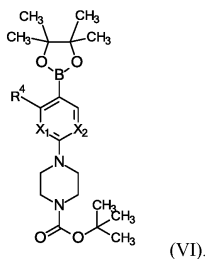
в которой R^1 , R^2 , R^3 , R^4 и X_1 и X_2 имеют значения, как определено выше, являются новыми.

Соединения формулы (V) могут быть синтезированы из соответствующих соединений формулы (VIII) посредством [D] реакции соединений формулы (VIII)



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

в присутствии палладиевого катализатора, основания и растворителя с соединениями формулы (VI)



Реакция [D] (реакция сочетания Сузуки).

Реакцию [D] обычно проводят в присутствии палладиевого катализатора и основания в инертных растворителях, предпочтительно в диапазоне температур от комнатной до температуры кипения раство-

рителей с возвратом флегмы при атмосферном давлении.

Инертными растворителями для стадии 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 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.

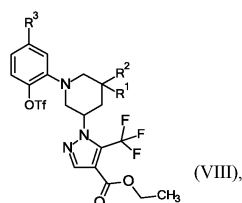
Основаниями для реакционных стадий являются обычные неорганические основания. К ним, в частности, относятся гидроксиды щелочных или щелочноземельных металлов, например гидроксид лития, гидроксид натрия, гидроксид калия или гидроксид бария, гидрокарбонаты щелочных металлов, такие как гидрокарбонат натрия 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 палладиевых катализаторов для стадий реакции ["реакция сочетания 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 [ср., например, Hassan J. et al., Chem. Rev. 102, 1359-1469(2002)].

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

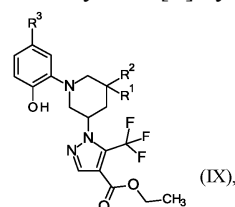
Соединения формулы (VI) являются новыми, коммерчески доступными или доступными с помощью известных способов.

Соединения формулы (VIII)



в которой R¹, R² и R³ имеют значения, как определено выше, являются новыми.

Соединения формулы (VIII) могут быть получены [E] путем реакции соединений формулы (IX)



в которой R¹, R² и R³ имеют значения, как определено выше, с ангидридом трифторметансульфоновой кислоты в присутствии основания и инертного растворителя.

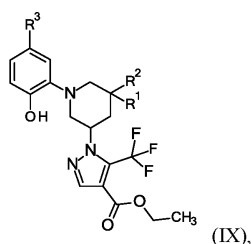
Реакция [E] (трифлатизация).

Реакцию [E] обычно проводят с инертными растворителями, 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.

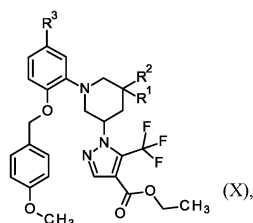
Инертными растворителями являются, например, простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, метил- трет-бутиловый эфир, 1,2-диметоксиэтан, диоксан или тетрагидрофуран, или другие растворители, такие как дихлорметан, диметилформамид, диметилацетамид, ацетонитрил или пиридин, или смеси растворителей; предпочтение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

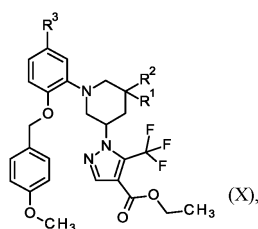
Реакцию [F] (кислотное удаление защитной группы).

Реакцию [F] обычно проводят в инертных растворителях или без растворителей, 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.

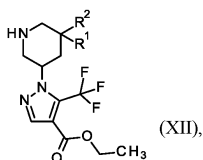
Кислотами для кислотного удаления защитной группы обычно являются серная кислота, хлороводород/соляная кислота, бромид водорода/бромистоводородная кислота, фосфорная кислота, уксусная кислота, трифторуксусная кислота, толуолсульфоновая кислота, метансульфоновая кислота или трифторметансульфоновая кислота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

Соединения формулы (X)

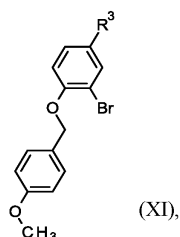


в которой R^1 , R^2 и R^3 имеют значения, как определено выше, являются новыми.

Соединения формулы (X) могут быть получены [G] посредством реакции соединений формулы (XI)



в которой R^1 и R^2 имеют значения, как определено выше, с соединениями формулы (XII)



(XI),

в которой R^3 имеет значения, как определено выше, в присутствии источника палладия, лиганда и основания.

Реакция [G] (реакция копуляции Бухвальда - Хартвига).

Реакцию [G] обычно проводят в присутствии источника палладия, 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 лигандом являются, например, палладий на угле, палладий(II)-ацетат, трис-(дибензилиденацетон)палладий(0), тетраakis-(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, Hassan 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 (трет-бутил XPhos). 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).

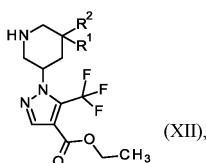
Предпочтение отдается 2,2'-бис-(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтилу (BINAP), трис-(дибензилиденацетон)палладию(0) или в комбинации с 4,5-бис-(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантеном (Xantphos) или дициклогексил[2',4',6'-трис-(1-метилэтил)бифенил-2-ил]фосфану (XPhos).

Основаниями являются, например, 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-н-бутиловый эфир, циклопентилметилловый эфир, диметилловый эфир гликоля или диэтиленгликольдиметилловый эфир, спирты, такие как трет-бутанол или амиловые спирты, или диметилформамид, диметилацетамид, диметилсульфоксид, N-метилпирролидон, толуол или ацетонитрил, или смеси растворителей; предпочтение отдается трет-бутанолу, 1,4-диоксану и толуолу.

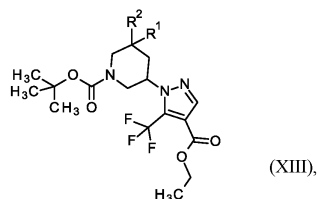
Соединения формулы (XI) известны или могут быть синтезированы из соответствующих коммерчески доступных исходных соединений известными способами.

Соединения формулы (XII)



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

Соединения формулы (XII) могут быть получены [H] посредством реакции соединений формулы (XIII)



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

С кислотой в инертном растворителе.

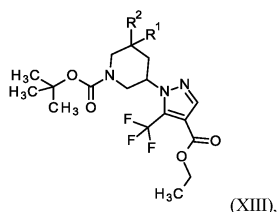
Реакция [H] (дебоцилирование).

Реакцию [H] обычно проводят в инертных растворителях в присутствии кислоты, предпочтительно в диапазоне температур от 0 до 60°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.

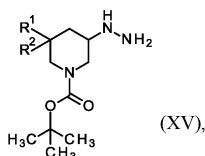
Инертными растворителями являются спирты, такие как метанол, этанол или изопропанол, простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, метил-трет-бутиловый эфир, тетрагидрофуран или 1,4-диоксан, дихлорметан, полярные апротонные растворители, такие как ацетонитрил или N,N-диметилформамид (DMF), или смеси таких растворителей; предпочтение отдается использованию 1,4-диоксана.

Соединения формулы (XIII)

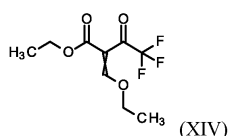


в которой R^1 и R^2 имеют значения, как определено выше, являются новыми.

Соединения формулы (XIII) могут быть получены [I] посредством реакции соединений формулы (XV)



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



в растворителе.

Реакция [I] (образование пиразола).

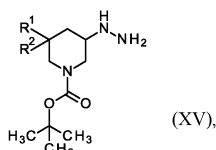
Реакцию [I] обычно проводят в растворителе при температурах от комнатной до температуры кипения с возвратом флегмы.

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.

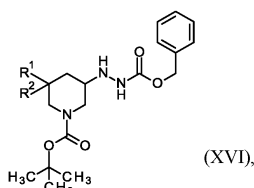
Соединения формулы (XIV) известны, коммерчески доступны или могут быть синтезированы из соответствующих исходных соединений известными способами.

Соединения формулы (XV)



в которой R¹ и R² имеют значения, как определено выше, являются новыми.

Соединения формулы (XV) могут быть получены [J] посредством реакции соединений формулы (XVI)



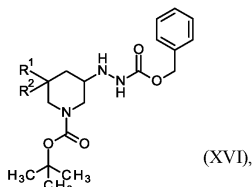
в которой R¹ и R² имеют значения, как определено выше, с водородом в присутствии палладия на угле в растворителе.

Реакция [J] (удаление защитной группы Z).

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

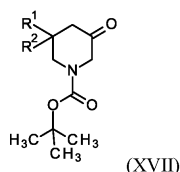
Растворителями являются спирты, такие как метанол, этанол или изопропанол, простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, метил-трет-бутиловый эфир, тетрагидрофуран или 1,4-диоксан, дихлорметан, полярные растворители, такие как ацетонитрил, N,N-диметилформамид (DMF), NMP, уксусная кислота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

Соединения формулы (XVI)

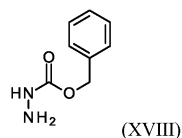


в которой R¹ и R² имеют значения, как определено выше, являются новыми.

Соединения формулы (XVI) могут быть получены [K] посредством реакции соединений формулы (XVII)



в которой R¹ и R² имеют значения, как определено выше, с соединением формулы (XVIII)



в присутствии восстанавливающего агента и растворителя.

Реакция [K] (восстановительное гидразинирование).

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

Растворителями являются 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 тетрагидрофуран/метанол.

Восстановителями являются боргидриды щелочных металлов, такие как боргидрид натрия, циано-боргидрид 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.

Получение исходных соединений и соединений формулы (I) можно проиллюстрировать схемами синтеза 1-3, которые следуют ниже.

Схема 1

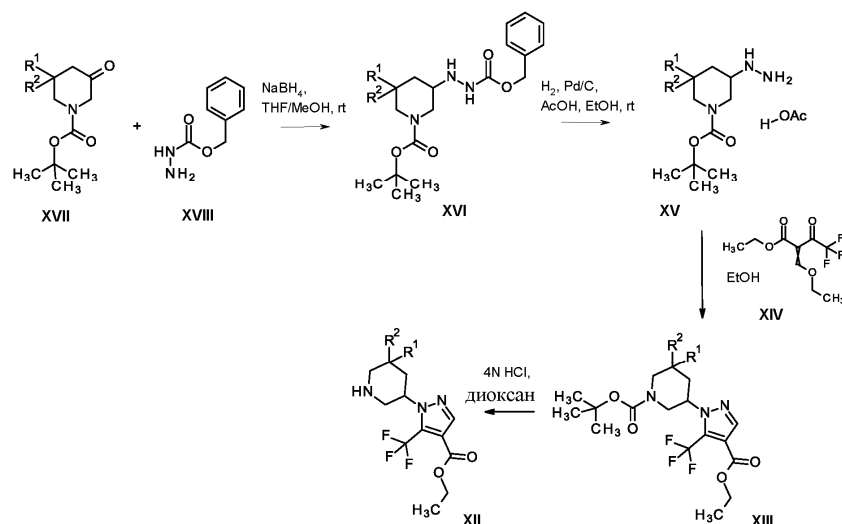


Схема 2

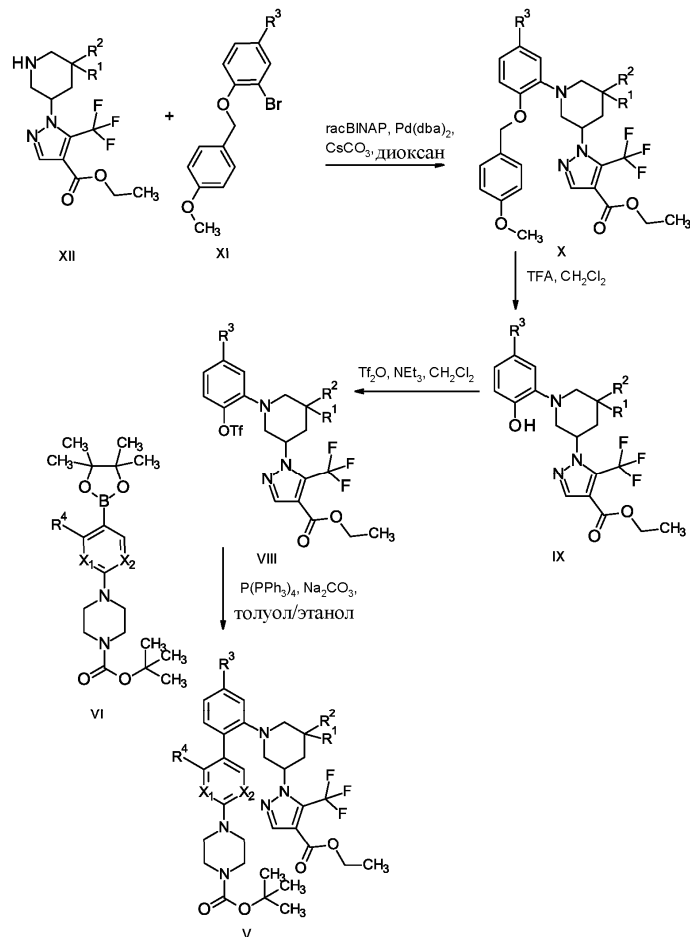
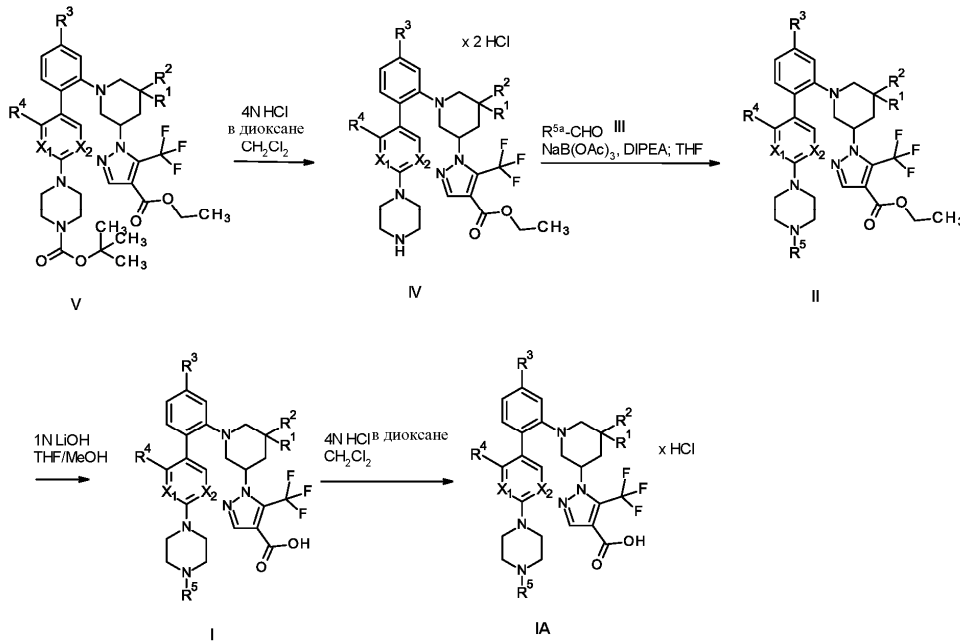


Схема 3



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 сGMP.

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, табл. 3-6). Например, пример 2 согласно настоящему изобретению демонстрирует более низкий плазменный клиренс ($CL_{\text{плазма}}$) (до 10 раз), следовательно, гораздо более высокое воздействие 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 "предотвращение" 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 внутривенного 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_rEF, HF_{mr}EF и HF_pEF), 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 тромболитиками, чрескожной транслюминальной ангиопластики (PTA), чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики (PTCA), 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, 3rd edition, Hodder Arnold Publ., 2011, p. 197-206; M.M. Hoeper et al., J. Am. Coll. Cardiol. 2009, 54 (1), S85-S96]. К ним относится, в частности, легочная артериальная гипертензия (PAH) 1-й группы, которая, среди прочего, охватывает идиопатическую и семейную формы (IPAH и FPAH, соответственно). Кроме того, PAH также охватывает персистирующую легочную гипертензию новорожденных и ассоциированную легочную артериальную гипертензию (APAH), 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 гиповентиляци-

ей, хронической высотной болезнью, наследственными аномалиями). В группу 4 входят пациенты с РН, имеющие хронические тромботические и/или эмболические нарушения, например, в случае тромбоз-эмболической обструкции проксимальных и дистальных легочных артерий (СТЕРН) или нетромботических эмболии (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_rEF), сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса (HF_rEF), сердечная недостаточность со средней фракцией выброса (HF_mEF), 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.

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, сидостеролемии, 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; CKD), а также лежащие в их основе или родственные заболевания почек, такие как почечная гипоперфузия, интрадиализная гипотензия, обструктивная уропатия, 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 иммунокомплексами, 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

повышенным концентрации 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. Термин "фиброзные нарушения" охватывает, в частности, такие нарушения, как фиброз печени, цирроз печени, неалкогольный стеатогепатоз (NASH), легочный фиброз, эндомиокардиальный фиброз, нефропатия, гломерулонефрит, интерстициальный почечный фиброз, фиброзный повреждения, вызванные диабетом, миелофиброзом и подобными фиброзными нарушениями, 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 сердечных, 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, 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 указанных 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.

"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 тромбангит (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 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.

Кроме того, соединения согласно настоящему изобретению подходят для лечения и/или профилактики тромботических или тромбоэмболических, в частности атеротромботических, заболеваний с использованием терапевтически эффективного количества соединения согласно настоящему изобретению.

Кроме того, соединения согласно настоящему изобретению могут быть использованы в лекарственных средствах, содержащих, соответственно, соединения 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, соединения согласно настоящему изобретению можно использовать в способе 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 добавляются.

Соединения согласно настоящему изобретению могут действовать системно и/или локально. Для этой цели их можно вводить подходящим образом, например перорально, парентерально, легочно, назально, подязычно, 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, pellets, 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 внутривагинально) или с включением всасывания (например, внутримышечно, подкожно, внутрикожно, чрескожно или внутрибрюшинно). Формы введения 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, внутрихориоидальное, 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

небиоразлагаемые имплантаты, имплантируемые помпы).

Предпочтительным является пероральное введение.

Примерами 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®), лактозу, 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, полочкамеры (такие как, например, Pluronic®), буферы, кислоты и основания (например, фосфаты, карбонаты, лимонная кислота, уксусная кислота, соляная кислота, раствор гидроксида натрия, аммония карбонат, трометамол, триэтанолламин), 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, Aergosil®)), покрывающие вещества (например, сахара, шеллак) и пленкообразователи для пленок или диффузионные мембраны, которые растворяются быстро или модифицированным образом (например, поливинилпирролидоны (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, полилактоиды, полигликолиды, полиакрилаты, полиметакрилаты (такие как, например, Eudragit®), поливинилпирролидоны (такие как, например, Kollidon®), поливиниловые спирты, поливинилацетаты, полиэтиленоксиды, полиэтиленгликоли и их сополимеры и блоксополимеры), 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, соединения в соответствии с настоящим изобретением могут быть использованы в 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.

Предпочтительно фармацевтические композиции содержат, соответственно, по меньшей мере одно соединение формулы (I) согласно настоящему изобретению, предпочтительно вместе по меньшей мере с одним инертным, нетоксичным, фармацевтически подходящим вспомогательным веществом, и могут быть использованы для указанных выше целей.

Кроме того, соединения в соответствии с настоящим изобретением могут быть использованы в

фармацевтических комбинациях, в частности лекарственных средствах, содержащих 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", как известно специалистам в данной области техники, может быть фиксированной комбинацией, нефиксированной комбинацией или набором из частей.

"Фиксированная комбинация", как известно специалистам в данной области, 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", как известно специалистам в данной области, определяется как комбинация, в которой первый активный ингредиент и дополнительный активный ингредиент присутствуют более чем в 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. Соединения в соответствии с настоящим изобретением могут быть использованы в лекарственных средствах, содержащих 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 комбинаций активных ингредиентов включают:

органические нитраты и доноры NO, например нитропруссид натрия, нитроглицерин, мононитрат 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 цилостатзол, 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 (а);

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, таких 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 (MMP), в качестве примера и предпочтительно ингибиторы химазы, стромелизина, коллагеназы, желатиназы и агтреканазы (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_{2b}-рецептора;

органические нитраты и NO-донаторы, например и предпочтительно нитропруссид натрия, нитроглицерин, изосорбида моонитрат, 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 простаглицина, например и предпочтительно илопрост, берапрост, трепростинил или эпопростенол;

агенты, ингибирующие растворимую эпоксидгидролазу (sEH), например и предпочтительно N,N'-дициклогексилмочевина, 12-(3-адамантан-1-ил-уреидо)додекановая кислота или 1-адамантан-1-ил-3-{5-[2-(2-этоксизтокси)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-сенситизаторы, 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 экалантид;

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 тромболитизис/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 плазмина;

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

ВІВТ-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 (ВІВТ-986, пролекарство: ВІВТ-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 AV-022;

вещества, ингибирующие агрегацию тромбоцитов (ингибиторы агрегации кровяных телец, ингибиторы агрегации тромбоцитов), такие как, например, ацетилсалициловая кислота (например, аспирин), антагонисты P2Y₁₂, 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 GPIb, такие как, например, Revасерт или каплацизумаб;

антагонисты рецептора фибриногена (антагонисты гликопротеина-IIb/IIIa), такие как, например, абциксімаб, 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.

Соединения согласно настоящему изобретению можно вводить в комбинации с ингибитором агрегации тромбоцитов, в качестве примера и предпочтительно с аспирином, клопидогрелем, прасугрелем, тикагрелором, тиклопидином или дипиридамолом.

Соединения согласно настоящему изобретению можно вводить в комбинации с ингибитором тромбина, в качестве примера и предпочтительно ксимелагатраном, дабигатраном, мелагатраном, бивалирудином или клексаном.

Соединения согласно настоящему изобретению можно вводить в комбинации с антагонистом GPIIb/IIIa, таким как в качестве примера и предпочтительно тирофибан или абциксімаб.

Соединения согласно настоящему изобретению можно вводить в комбинации с ингибитором фактора Ха, в качестве примера и предпочтительно ривароксабаном (BAY 59-7939), DU-176b, аписабаном, 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.

Соединения согласно настоящему изобретению можно вводить в комбинации с ингибитором фактора XI или фактора XIa, в качестве примера и предпочтительно FXI ASO-LICA, фезомерсен, BAY 121-3790, MAA868, BMS986177, EP-7041 или AV-022.

Соединения согласно настоящему изобретению можно вводить в комбинации с гепарином или с низкомолекулярным (LMW) производным гепарина.

Соединения согласно настоящему изобретению можно вводить в комбинации с антагонистом витамина K, 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.

Соединения согласно настоящему изобретению можно вводить в комбинации с антагонистом кальция, например и предпочтительно с нифедипином, амлодипином, верапамилом или дилтиаземом.

Соединения согласно настоящему изобретению можно вводить в комбинации с блокатором альфа-1-рецептора, в качестве примера и предпочтительно с празозином.

Соединения согласно настоящему изобретению можно вводить в комбинации с блокатором бета-рецепторов, таким как, в качестве примера и предпочтительно пропранолол, атенолол, тимолол, пиндолол, алпренолол, окспренолол, пенбутолол, бупранолол, метипранолол, надолол, мепиндоллол, каразаллол, соталлол, метопролол, бетаксоллол, целипролол, биспролол, картеолол, эсмолол, лабеталлол, карведилол, адапролол, ландиолол, небиволол, эпаноолол или буциндолол.

Соединения согласно настоящему изобретению можно вводить в комбинации с антагонистом ангиотензина АII, в качестве примера и предпочтительно лозартаном, кандесартаном, валсартаном, телми-сартаном или эмбусартаном или двойным антагонистом ангиотензина АII/ингибитором неприлизина, путем например, предпочтительно LCZ696 (валсартан/сакубитрил).

Соединения согласно настоящему изобретению можно вводить в комбинации с ингибитором ACE, в качестве примера и предпочтительно эналаприлом, каптоприлом, лизиноприлом, рамиприлом, делаприлом, фозиноприлом, хиноприлом, периндоприлом или трандоприлом.

Соединения согласно настоящему изобретению можно вводить в комбинации с антагонистом эндотелина, в качестве примера и предпочтительно босентаном, дарузентаном, амбризентаном или ситакс-

сентаном.

Соединения согласно настоящему изобретению можно вводить в комбинации с ингибитором ренина, в качестве примера и предпочтительно алискиреном, SPP-600 или SPP-800.

Соединения согласно настоящему изобретению можно вводить в комбинации с антагонистом минералокортикоидного рецептора, в качестве примера и предпочтительно спиронолактоном, AZD9977, финереноном или эплереноном.

Соединения согласно настоящему изобретению можно вводить 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-СоА-редуктазы или ингибиторов синтеза сквалена, ингибиторов АСАТ, ингибиторов 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).

Соединения согласно настоящему изобретению можно вводить в комбинации с ингибитором СЕТР, в качестве примера и предпочтительно с далцетрапибом, анацетрапибом, торцетрапибом (CP-529 414), JTT-705 или вакциной СЕТР (Avant).

Соединения согласно настоящему изобретению можно вводить в комбинации с агонистом рецептора щитовидной железы, в качестве примера и предпочтительно D-тироксина, 3,5,3'-трийодтиронином (ТЗ), CGS 23425 или акситиром (CGS 26214).

Соединения согласно настоящему изобретению можно вводить в комбинации с ингибитором HMG-СоА-редуктазы из класса статинов, в качестве примера и предпочтительно ловастатином, симвастатином, правастатином, флувастатином, аторвастатином, розувастатином или питавастатином.

Соединения согласно настоящему изобретению можно вводить в комбинации с ингибитором синтеза сквалена, в качестве примера и предпочтительно BMS-188494 или ТАК-475.

Соединения согласно настоящему изобретению можно вводить в комбинации с ингибитором АСАТ, в качестве примера и предпочтительно авасимибом, мелинамидом, пактимибом, эфлудимибом или SMP-797.

Соединения согласно настоящему изобретению можно вводить в комбинации с ингибитором МТР, например предпочтительно имплитапидом, BMS-201038, R-103757 или JTT-130.

Соединения согласно настоящему изобретению можно вводить в комбинации с агонистом PPAR-гамма, например и предпочтительно пиоглитазоном или розиглитазоном.

Соединения согласно настоящему изобретению вводят в комбинации с агонистом PPAR-дельта, в качестве примера и предпочтительно GW 501516 или BAY 68-5042.

Соединения согласно настоящему изобретению можно вводить в комбинации с ингибитором абсорбции холестерина, например и предпочтительно с эзетимибом, тиквезидом или памакезидом.

Соединения согласно настоящему изобретению можно вводить в комбинации с ингибитором липазы, предпочтительным примером которого является орлистат.

Соединения согласно настоящему изобретению можно вводить в комбинации с полимерным адсорбентом желчных кислот, в качестве примера и предпочтительно холестирамин, колестиполом, колесольвамом, холестагелем или колестимидом.

Соединения согласно настоящему изобретению можно вводить в комбинации с ингибитором реабсорбции желчных кислот, в качестве примера и предпочтительно с ингибиторами ASBT (=IBAT), например AZD-7806, S-8921, АК-105, VAM-1741, SC-435 или SC-635.

Соединения согласно настоящему изобретению можно вводить в комбинации с антагонистом липопротеина (а), в качестве примера и предпочтительно гемкабеном кальция (CI-1027) или никотиновой кислотой.

Соединения согласно настоящему изобретению можно вводить в комбинации с антагонистом липопротеина (а), в качестве примера и предпочтительно гемкабеном кальция (CI-1027) или никотиновой кислотой.

Соединения согласно настоящему изобретению можно вводить в комбинации с модуляторами sGC, в качестве примера и предпочтительно риоцигуатом, цинацигуатом или верицигуатом.

Соединения согласно настоящему изобретению можно вводить 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.

Соединения согласно настоящему изобретению можно вводить в комбинации с антагонистом TGF-бета, в качестве примера и предпочтительно пирфенидоном или фрезолимуабом.

Соединения согласно настоящему изобретению можно вводить в комбинации с антагонистом

CCR2, в качестве примера и предпочтительно ССХ-140.

Соединения согласно настоящему изобретению можно вводить в комбинации с антагонистом TNF-альфа, в качестве примера и предпочтительно с адалимумабом.

Соединения согласно настоящему изобретению можно вводить в комбинации с ингибитором галектина-3, в качестве примера и предпочтительно GCS-100.

Соединения согласно настоящему изобретению можно вводить в комбинации с ингибитором Nrf-2, в качестве примера и предпочтительно бардоксолоном.

Соединения согласно настоящему изобретению можно вводить в комбинации с агонистом BMP-7, в качестве примера и предпочтительно THR-184.

Соединения согласно настоящему изобретению можно вводить в комбинации с ингибитором NOX1/4, в качестве примера и предпочтительно GKT-137831.

Соединения согласно настоящему изобретению можно вводить в комбинации с лекарственным средством, влияющим на метаболизм витамина D, в качестве примера и предпочтительно кальцитриолом, альфа-кальцидолом, доксеркальциферолом, максакальцитолом, парикальцитолом, холекальциферолом или паракальцитолом.

Соединения согласно настоящему изобретению можно вводить в комбинации с цитостатическим агентом, в качестве примера и предпочтительно циклофосфамидом.

Соединения согласно настоящему изобретению можно вводить в комбинации с иммунодепрессантом, в качестве примера предпочтительно циклоспорином.

Соединения согласно настоящему изобретению можно вводить в комбинации с фосфатсвязывающим средством, в качестве примера и предпочтительно колестиланом, гидрхлоридом севеламера и карбонатом севеламера, лантаном и карбонатом лантана.

Соединения согласно настоящему изобретению можно вводить в комбинации с котранспортером натрий-фосфата в проксимальных канальцах почек, в качестве примера и предпочтительно ниацином или никотинамидом.

Соединения согласно настоящему изобретению можно вводить в комбинации с кальцимиметиком для терапии гиперпаратиреоза.

Соединения согласно настоящему изобретению можно вводить в комбинации со средствами для лечения дефицита железа, например и предпочтительно с продуктами железа.

Соединения согласно настоящему изобретению можно вводить в комбинации со средствами для лечения гиперурикемии, например и предпочтительно аллопуринолом или расбуриказой.

Соединения согласно настоящему изобретению можно вводить в комбинации с гликопротеиновым гормоном для лечения анемии, в качестве примера и предпочтительно эритропоэтином, дапродустатом, молидустатом, роксадустатом, вададустатом, дезидустатом.

Соединения согласно настоящему изобретению можно вводить в комбинации с биологическими препаратами для иммунотерапии, например и предпочтительно абатацептом, ритуксимабом, экулизумабом или белимуабом.

Соединения согласно настоящему изобретению можно вводить в комбинации с антагонистами вазопрессина (группа ваптанов) для лечения сердечной недостаточности, например и предпочтительно толваптаном, кониваптаном, ликсиваптаном, мозаваптаном, сатаваптаном, пекаптаном или релковаптаном.

Соединения согласно настоящему изобретению можно вводить в комбинации с ингибиторами Jak, в качестве примера и предпочтительно руксолитинибом, тофацитинибом, барицитинибом, CYT387, GSK2586184, лестауртинибом, пакритинибом (SB1518) или TG101348.

Соединения согласно настоящему изобретению можно вводить в комбинации с аналогами простаглицлина для лечения микротромбов.

Соединения согласно настоящему изобретению можно вводить в комбинации с щелочной терапией, например, предпочтительно с бикарбонатом натрия.

Соединения согласно настоящему изобретению можно вводить в комбинации с ингибитором mTOR, например и предпочтительно эверолимусом или рапамицином.

Соединения согласно настоящему изобретению можно вводить в комбинации с ингибитором NHE3, в качестве примера и предпочтительно AZD1722 или тенапанором.

Соединения согласно настоящему изобретению можно вводить в комбинации с модулятором eNOS, например и предпочтительно сапроптеринном.

Соединения согласно настоящему изобретению можно вводить 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, на-

зально, 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.

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.

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

Для других путей введения 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 до около 200 мг/кг массы тела в день, предпочтительно от около 0,01 до около 50 мг/кг массы тела в день и более предпочтительно от около 0,01 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 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 поддержа-

ния 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. Желательный 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

Экспериментальная часть - общая часть.

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

Химические названия были сгенерированы с использованием программного обеспечения ACD/Name от ACD/Labs. В некоторых случаях вместо названий, сгенерированных ACD/Name, использовались общепринятые названия имеющихся в продаже реагентов.

В табл. 1 перечислены сокращения, используемые в этом абзаце и в разделе "Примеры", если они не поясняются в основном тексте. Другие сокращения сами по себе имеют свои значения, общепринятые для специалистов в данной области техники.

Таблица 1

Аббревиатура	Сокращения Значение
BH ₃ , THF	Боран-тетрагидрофуран
BINAP	2,2'-Бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил
br	широкий (¹ H-ЯМР сигнал)
CI	химическая ионизация
d	дублет (¹ H-ЯМР сигнал)
д	День (дни)
DAD	двойной дублет
dd	N,N-диметилформамид
DMF	диметилсульфоксид
DMSO	ионизация электрораспылением (ES)
ESI	двойной дублет
EtOAc	этилацетат
ч	час (часы)
HATU	1-[бис(диметиламино)метиле]-1H-1,2,3- триазоло[4,5-b]пиридиния 3-оксид гексафторфосфат, CAS 148893-10-1
HPLC	высокоэффективная жидкостная хроматография
LC-MS	жидкостная хроматография масс- спектрометрия
m	мультиплет (¹ H-ЯМР сигнал)
M	молярный
мин	минута (минуты)
MS	масс-спектрометрии
MTBE	метил-трет-бутиловый эфир
NaBH ₄	боргидрид натрия, тетрагидроборат натрия

NaHCO ₃	гидрокарбонат натрия
Na ₂ SO ₄	сульфат натрия
NMR	спектроскопия ядерного магнитного резонанса: химические сдвиги (δ) даны в миллионных долях. Химические сдвиги корректировали, устанавливая сигнал ДМСО равным 2,50 ppm, если не указано иное.
PDA	Фотодиодная матрица
Pd ₂ dba ₃	Трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0), CAS 51364-51-3
Pd(PPh ₃) ₄	Тетракис (трифенилфосфан) палладий (0), CAS 14221-01-3
колич.	количественный
гац	рацемический
R _t , Rt	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 (¹ H-ЯМР сигнал)
SFC	Сверхкритическая флюидная хроматография
SQD	Одноквадрупольный детектор
t	триплет (¹ H-ЯМР сигнал)
td	Тройной дублет (¹ H-ЯМР сигнал)
TFA	трифторуксусная кислота
THF	тетрагидрофуран
UPLC	сверхэффективная жидкостная хроматография
X-Phos	2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил, CAS 564483-18-7

Различные аспекты настоящего изобретения, описанные в настоящем документе, проиллюстрированы следующими примерами, которые никоим образом не предназначены для ограничения изобретения.

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

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 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® или KP-NH® в комбинации с системой автоочистки Biotage (SP4® или Isolera Four®) 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 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, необязательно 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 HCl", "x CF₃COOH", "x 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 ¹H-ЯМР выбранных соединений перечислены в виде списков пиков ¹H-ЯМР. Для каждого пика сигнала указано значение δ в ppm, за которым следует интенсивность сигнала, указанная в круглых скобках. Пары значение δ -интенсивность сигнала от разных пиков разделены запятыми. Таким образом, перечень пиков описывается общей формой: δ_1 (интенсивность₁), δ_2 (интенсивность₂), ..., δ_i (интенсивность_i), ..., δ_n (интенсивность_n).

ЯМР. При сравнении с другими сигналами эти данные можно соотносить с реальными отношениями интенсивностей сигналов. В случае широких сигналов показывающие более чем один пик или центр сигнала вместе с их относительной интенсивностью по сравнению с наиболее интенсивным сигналом, отображаемым в спектре. Перечень пиков ¹H-ЯМР подобен классической записи ¹H-ЯМР и, таким образом, обычно содержит все пики, перечисленные в классической интерпретации ЯМР. Кроме того, подобно классическим распечаткам ¹H-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 ¹H-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"

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 BIOVTA Draw (version 4.2 SP1; Dassault Systemes SE).

Способы ВЭЖХ и LC-MS.

Способ 1 (LC-MS).

MS тип инструмента: SHEVIADZU LCMS-2020, Колонка: Kinetex EVO C18 30x2.1 мм, 5 мкм, подвижная фаза A: 0.0375% TFA в воде (об./об.), B: 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°C; УФ-обнаружение: 220 и 254 нм.

Способ 2 (LC-MS).

HPLC 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°C; УФ-обнаружение: 220, и 215, и 254 нм.

Способ 3 (LC-MS).

Устройство: Waters ACQUITY SQD UPLC System; Колонка: Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8 мкм 50×1 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°C; скорость потока: 0.40 мл/мин; УФ-обнаружение: 210 нм.

Способ 4 (LC-MS).

Устройство MS: Thermo Scientific FT-MS; Тип инструмента UHPLC+: Thermo Scientific UltiMate 3000; Колонка: Waters, HSST3, 2.1×75 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°C; скорость потока: 0.90 мл/мин; УФ-обнаружение: 210 нм/оптимальный путь интеграции 210-300 нм.

Способ 5 (LC-MS).

Устройство: Waters ACQUITY SQD UPLC System; Колонка: Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8 мкм 50×1 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°C; 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 50×2.1 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°C; скорость потока: 1,20 мл/мин; УФ-обнаружение: 205-305 нм.

Способ 7 (LC-MS).

Система MS: Waters TOF устройство; System UPLC: Waters Acquity I-CLASS; Колонка: Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8 мкм 50×1 мм; элюент А: 1 л воды + 0.100 мл 99%-ной муравьиной кислоты, Элюент В: 1 л ацетонитрила + 0.100 мл 99%-ной 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 8 (LC-MS).

Система MS: Waters TOF устройство; System UPLC: Waters Acquity I-CLASS; Колонка: Waters, HSST3, 2.1×50 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 2% В→0.5 мин 2% В→7.5 мин 95% В→10.0 мин 95% В; печь: 50°C; поток: 1.00 мл/мин; УФ-обнаружение: 210 нм.

Способ 9 (препараивная ВЭЖХ).

Устройство: система Waters Prep LC/MS, колонка: Phenomenex Kinetex C18 5 мкм, 100×30 мм, УФ-детектирование 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: от 0 до 2 мин: элюент А 55 мл/мин, элюент В 15 мл/мин; от 2 до 10 мин: элюент А от 55 до 31 мл/мин, элюент В от 15 до 39 мл/мин; от 10 до 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.

Способ 10 (препаративная ВЭЖХ).

Устройство: система Waters Prep LC/MS, колонка: XBridge C18 5 мкм, 100×30 мм, УФ-детектирование 200-400 нм, комнатная температура, впрыск в колонку (полный ввод), элюент А: вода, элюент В: ацетонитрил, элюент С: 2% аммиака в воде, элюент D: ацетонитрил/вода (80 об.%/20 об.%); поток: 80 мл/мин, профиль градиента: от 0 до 2 мин: элюент А 55 мл/мин, элюент В 15 мл/мин; от 2 до 10 мин; элюент А: от 55 до 31 мл/мин, элюент В: от 15 до 39 мл/мин; от 10 до 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.

Способ 11 (препаративная ВЭЖХ).

Устройство: Waters Prep LC/MS System, колонка: Phenomenex Kinetex C18 5 мкм 100×30 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 до 23 мл/мин, элюент В от 23 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.

Способ 12 (препаративная ВЭЖХ).

Устройство: система Waters Prep LC/MS, колонка: Phenomenex Kinetex C18 5 мкм, 100×30 мм, УФ-детектирование 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: от 0 до 2 мин: элюент А 23 мл/мин, элюент В 47 мл/мин; от 2 до 10 мин: элюент А от 23 до 0 мл/мин, элюент В от 47 до 70 мл/мин; от 10 до 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.

Способ 13 (препаративная ВЭЖХ).

Устройство: Waters Prep LC/MS System, Säule: Phenomenex Kinetex C18 5 мкм 100×30 мм, УФ-детектирование 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.%), расход: 80 мл/мин, профиль градиента: элюент А 0-2 мин, 70 мл/мин, элюент В 0-2 мин 0 мл/мин, элюент А 2-10 мин, от 70 до 0 мл/мин и элюент В от 0 до 70 мл/мин, 10-12 мин, 0 мл/мин элюент А и 70 мл/мин элюент В; элюент С и элюент D имеют постоянный расход 5 мл/мин в течение всего времени работы.

Микроволновая печь: В качестве микроволнового реактора использовалась микроволновая система Initiator+ с роботом от Biotage®.

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 CF₃COOH", "x Na⁺", 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, когда препаративное разделение проводят в условиях разделения (см., например, 4А).

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

Исключение составляет пример 4А, где энантиомер 1 элюируется из колонки вторым, а энантиомер 2 элюируется из колонки первым.

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

Диастереомерная смесь 2 определяет соединение, исходный материал которого определяется как энантиомер 2 и реагирует со структурным элементом, содержащим по крайней 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.

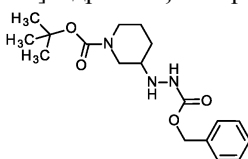
Стереизомер 1 определяет соединение, исходный материал которого определяется как энантиомер 1 и вступает в реакцию со структурным элементом, содержащим по крайней мере один хиральный центр, и конфигурация которого определена.

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

Экспериментальная часть - исходные вещества и промежуточные соединения.

Пример 1А.

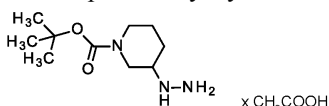
трет-Бутил 3-{2-[(бензилокси)карбонил]гидразино}пиперидин-1-карбоксилат (рацемат)



Раствор трет-бутил-3-оксопиперидин-1-карбоксилата [CAS No. 989-36-7] (300 г, 1,51 моль) в ТГФ (1,50 л) и метаноле (300 мл) обрабатывали бензилгидразинкарбоксилатом [CAS No. 5331-43-1] (250 г, 1,51 моль) и перемешивали 1 ч при 25°C. Затем к реакционной смеси порциями добавляли боргидрид натрия (114 г, 3,01 моль) и полученную смесь перемешивали 2 ч при 25°C. Реакционную смесь охлаждали до 10°C и доводили до pH ~6 добавлением по каплям насыщенного раствора хлорида аммония. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (2×300 мл) и объединенные органические слои упаривали. Остаток растворяли в МТВЕ (300 мл) и к раствору добавляли петролейный эфир (300 мл). Образовавшуюся суспензию отфильтровывали, а осадок промывали петролейным эфиром (100 мл) с получением 400 г (выход 76,0%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

LC-MS: (Способ 1) Rt=0.832 мин, MS (M-100+1=250.4).

Пример 2А. трет-Бутил 3-гидразинопиперидин-1-уксусной кислоты карбоксилат (рацемат)

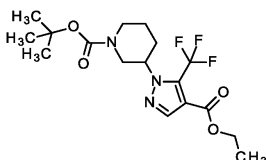


К раствору трет-бутил 3-{2-[(бензилокси)карбонил]гидразино}пиперидин-1-карбоксилата (приготовленного по аналогии с примером 1А, 1,20 кг, 3,43 моль) в этаноле (11,0 л) и уксусной кислоте (415 г, 6,91 моль, 395 мл) добавляли Pd/C (120 г, чистота 20%). Полученную суспензию перемешивали 12 ч при 25°C в атмосфере водорода. (15 фунтов/кв. дюйм). Смесь фильтровали и осадок промывали этанолом (11,0 л), получая раствор указанного в заголовке соединения в этаноле (945 г) в виде черной жидкости, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) 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) Rt=0.263 мин, MS (M-56+1=160.2).

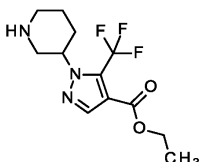
Пример 3А. трет-Бутил 3-[4-(этоксикарбонил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат (рацемат).



трет-Бутил 3-гидразинопиперидин-1- уксусной кислоты карбоксилат (пример 2А, 945 г, 3,43 моль) в этаноле (20 л) обрабатывали этил 2-(этоксиметил)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноатом (907 г, 3,78 моль). Полученную смесь перемешивали 16 ч при 25°C, разбавляли насыщенным раствором гидрокарбоната натрия (2,0 л) и концентрировали до ~5,0 л. Полученную смесь разбавляли водой (5,0 л) и экстрагировали этилацетатом (5,0 л). Органическую фазу промывали насыщенным раствором хлорида натрия (5,0 л) и выпаривали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат, 10:1), получая 548 г (выход 41%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ [ppm]: 7.90 (s, 1H), 4.33-3.09 (m, 5H), 3.26-3.12 (m, 1H), 2.89-2.61 (m, 1H), 2.35-2.05 (m, 2H), 1.98-1.78 (m, 1H), 1.71-1.51 (m, 1H), 1.50-1.37 (m, 9H), 1.32 (m, 3H)

Пример 4А. Этил-1-(пиперидин-3-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат (рацемат)

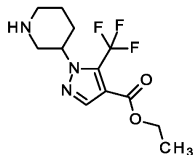


трет-Бутил 3-[4-(этоксикарбонил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат (пример 3А, 548 г, 1,40 моль) обрабатывали раствором хлороводорода в диоксане (4 М, 2,38 л), перемешивали 2 ч при 25°C и упаривали. Остаток повторно растворяли в 1,0 л воды и экстрагировали МТВЕ (1×500 мл). Водную фазу отделяли и доводили до pH 8-9 насыщенным раствором гидрокарбоната натрия. Водную фазу экстрагировали дихлорметаном (2×1,0 л) и объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия (1 л), сушили над сульфатом натрия и выпаривали, получая 325 г (выход 80%) указанного в заголовке сложный.

LC-MS: (Способ 1) $R_f=0.955$ мин, MS (M+1)=299.2.

Два энантиомера разделяли с помощью SFC [325 г, колонка: Phenomenex-Cellulose-2 (250×50 мм, 10 мкм); элюент: CO₂/[метанол + 0,1% водный раствор аммиака]; 75:25, 4,5 мин; 1400 мин] с получением 103,0 г энантиомера 1 (пример 5А) и 110,1 г энантиомера 2 (пример 6А).

Пример 5А. Этил-1-(пиперидин-3-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат (энантиомер 1)



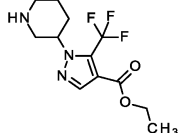
Условия разделения см. в примере 4А.

Аналитическая SFC: $R_f=1,345$ мин, ee=99% [колонка целлюлоза 2-3: 50×4,6 мм; элюент: CO₂/[метанол + 0,5% диэтиламин]: от 95:5 до 60:40, скорость потока: 3,0 мл/мин; температура: 35°C; УФ-обнаружение: 220 нм, противодавление 100 бар].

LCMS (Способ 2), $R_f=0.906$ мин, MS (M+1)=292.1.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ [ppm]: 7.89 (s, 1H), 4.50-4.47 (m, 1H), 4.31-4.25 (m, 2H), 3.24-3.05 (m, 4H), 2.70-2.67 (m, 1H), 2.10-2.02 (m, 2H), 1.92-1.79 (m, 1H), 1.74-1.56 (m, 1H), 1.31 (t, J=7.2 Гц, 3H).

Пример 6А. Этил-1-(пиперидин-3-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат (энантиомер 2)



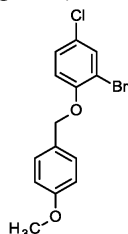
Условия разделения см. в примере 4А.

Аналитическая SFC: $R_f=1,071$ мин, ee=99% [колонка целлюлоза 2-3: 50×4,6 мм; элюент: CO₂/[метанол+0,5% диэтиламин]: от 95:5 до 60:40, скорость потока: 3,0 мл/мин; температура: 35°C; УФ-обнаружение: 220 нм, противодавление 100 бар].

LCMS (Способ 2), $R_f=0.906$ мин, MS (M+1)=292.1.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ [ppm]: 7.91 (s, 1H), 4.58-4.41 (m, 1H), 4.35-4.23 (m, 2H), 3.70-3.56 (m, 1H), 3.31-3.12 (m, 2H), 3.11-3.02 (m, 1H), 2.75-2.62 (m, 1H), 2.15-2.02 (m, 2H), 1.92-1.79 (m, 1H), 1.74-1.56 (m, 1H), 1.33 (t, J=7.2 Гц, 3H).

Пример 7А. 2-Бром-4-хлор-1-[(4-метоксифенил)метокси]бензол

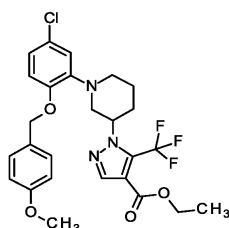


Раствор 2-бром-4-хлорфенола [CAS No. 695-96-5] (10,0 г, 48,2 ммоль) в ацетоне (75 мл) обрабатывали карбонатом калия (13,3 г, 96,4 ммоль) и йодидом калия (12,0 мл, г, 72,3 ммоль) и 1-(хлорметил)-4-метоксибензолом (7,55 г, 48,2 ммоль). Полученную смесь перемешивали 19 ч при 70°C. Реакционную смесь разбавляли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

LC-MS (Способ 4): $R_f=2.48$ мин; MS (ESI^{neg}): m/z=324 [M-H].

¹H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ [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 8А. Этил-1-[1-{5-хлор-2-[(4-метоксифенил)метокси]фенил}пиперидин-3-ил]-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат (энантиомер 1).

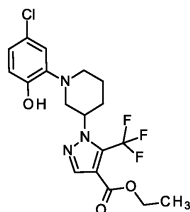


В атмосфере аргона раствор этил 1-[пиперидин-3-ил]-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилата

(получен аналогично примеру 5А, энантиомер 1, 75,0 г, 257 ммоль) и 2-бром-4-хлор-1-[(4-метоксифенил)метокси]бензола (получен по аналогии с примером 7А, 84,4 г, 257 ммоль) в 1,4-диоксане (1,1 л) обрабатывали Pd₂dba₃ (23,6 г, 25,7 ммоль), гас-BINAP (32,1 г, 51,5 ммоль) и карбонатом цезия (252 г, 772 ммоль). Полученную смесь перемешивали 3 дня при 100°C и охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь разбавляли водным раствором хлорида натрия (10%) и этилацетатом, фильтровали через целит и промывали этилацетатом. Водную фазу фильтрата отделяют и экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водным раствором хлорида натрия (10%), сушили над сульфатом натрия и выпаривали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, градиент дихлорметан/петролейный эфир), получая 119 г (выход 71%) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Способ 4): R_t=2.81 мин; MS (ESIpos): m/z=538 [M+H]⁺.

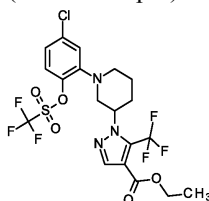
Пример 9А. Этил-1-[1-(5-хлор-2-гидроксифенил)пиперидин-3-ил]-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат (энантиомер 1)



Раствор этил 1-[1-{5-хлор-2-[(4-метоксифенил)метокси]фенил}пиперидин-3-ил]-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилата (пример 8А, Энантиомер 1, 119 г, 221 ммоль) в дихлорметане (1,8 л) обрабатывали трифторуксусной кислотой (170 мл, 2,2 моль) и полученную смесь перемешивали 3 дня при комнатной температуре. Реакционную смесь осторожно гасили водным раствором гидрокарбоната натрия (10%) до pH 8. Фазы разделяли. Органический слой выпаривали и остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, градиент дихлорметан/петролейный эфир), получая 85 г (чистота 90%, выход 92%) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Способ 4): R_t=2.47 мин; MS (ESIpos): m/z=418 [M+H]⁺.

Пример 10А. Этил-1-[1-{5-хлор-2-[(трифторметансульфонил)окси]фенил}пиперидин-3-ил]-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат (энантиомер 1)

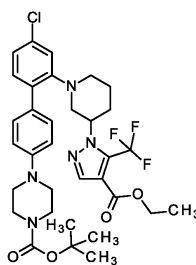


В атмосфере аргона раствор этил 1-[1-(5-хлор-2-гидроксифенил)пиперидин-3-ил]-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилата (пример 9А, энантиомер 1, 85,0 г, чистота 90%, 184 ммоль) в дихлорметане (520 мл) охлаждали до -50°C и обрабатывали триэтиламин (77 мл, 550 ммоль). К реакционной смеси по каплям добавляли ангидрид трифторметансульфонокислоты (43 мл, 260 ммоль) и полученный раствор перемешивали 1 ч при -50°C. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (520 мл) и ледяной водой (590 мл). Водный слой экстрагировали дихлорметаном (520 мл). Объединенные органические слои один раз промывали ледяной водой (590 мл), сушили над сульфатом натрия и выпаривали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, градиент дихлорметан/петролейный эфир), получая 94 г (выход 93%) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Способ 4): R_t=2.79 мин; MS (ESIpos): m/z=550 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.259 (7.63), 1.271 (16.00), 1.282 (7.94), 1.771 (0.45), 1.779 (0.80), 1.786 (0.61), 1.793 (0.61), 1.800 (0.94), 1.807 (0.61), 1.821 (0.45), 1.932 (1.22), 1.955 (0.96), 2.099 (0.77), 2.106 (0.73), 2.120 (1.04), 2.126 (1.33), 2.138 (1.91), 2.820 (0.73), 2.825 (0.87), 2.841 (1.56), 2.845 (1.61), 2.861 (0.93), 2.865 (0.82), 3.140 (1.18), 3.159 (1.09), 3.186 (1.39), 3.204 (2.87), 3.222 (1.78), 3.318 (1.51), 3.324 (1.60), 3.336 (1.08), 3.342 (1.04), 4.247 (2.31), 4.259 (7.26), 4.270 (7.27), 4.282 (2.41), 4.669 (0.70), 4.679 (0.84), 4.686 (1.34), 4.694 (0.96), 4.704 (0.72), 4.711 (0.42), 7.286 (2.29), 7.290 (2.44), 7.300 (2.89), 7.304 (3.11), 7.415 (5.01), 7.430 (4.13), 7.457 (5.11), 7.461 (5.05), 8.123 (6.61).

Пример 11А. трет-Бутил 4-(4'-хлор-2'-{3-[4-(этоксикарбонил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил]пиперидин-1-ил}[1,1'-бифенил]-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат (энантиомер 1).

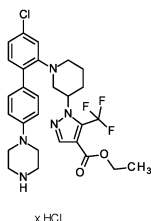


В атмосфере аргона раствор этил 1-[1-{5-хлор-2-[(трифторметансульфонил)окси]фенил}пиперидин-3-ил]-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилата (пример 10А, энантиомер 1, 92,1 г, 167 ммоль) и трет-бутил 4-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]пиперазин-1-карбоксилата (78,0 г, 201 ммоль) в толуоле (840 мл) и этаноле (840 мл) обрабатывали водным раствором карбоната натрия (250 мл, 2,0 М, 500 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (9,68 г, 8,37 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение ночи при 100°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целит, промывали этилацетатом и выпаривали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, градиент петролейный эфир/этилацетат), получая 94 г (выход 85%) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Способ 4): R_t=3.19 мин; MS (ESIpos): m/z=662 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: -0.008 (0.66), 0.008 (0.84), 1.038 (0.55), 1.088 (0.76), 1.232 (1.60), 1.250 (3.49), 1.268 (1.69), 1.419 (0.77), 1.431 (16.00), 1.989 (0.77), 2.957 (0.43), 3.127 (0.91), 3.140 (1.32), 3.152 (1.09), 3.457 (0.99), 3.470 (1.25), 3.481 (0.88), 4.211 (0.45), 4.228 (1.43), 4.246 (1.38), 4.264 (0.43), 6.985 (1.10), 7.007 (1.20), 7.068 (0.79), 7.073 (1.06), 7.089 (0.49), 7.109 (0.80), 7.114 (0.69), 7.146 (1.34), 7.166 (0.65), 7.433 (1.33), 7.455 (1.19), 8.062(1.56).

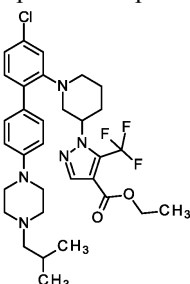
Пример 12А. Этил 1-{1-[4-хлор-4'-(пиперазин-1-ил)[1,1'-бифенил]-2-ил]пиперидин-3-ил}-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилата гидрохлорид (энантиомер 1).



Раствор трет-бутил 4-(4'-хлор-2'-{3-[4-(этоксикарбонил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]пиперидин-1-ил}[1,1'-бифенил]-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (пример 11А, энантиомер 1, 93,0 г, 140 ммоль) в дихлорметане (290 мл) обрабатывали раствором хлороводорода в диоксане (350 мл, 4,0 М, 1,4 моль) и перемешивали 3 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь выпаривали, а остаток выпаривали совместно с МТВЕ, получая 95 г (количественно) указанного в заголовке соединения, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

LC-MS (Способ 4): R_t=1.97 мин; MS (ESIpos): m/z=562 [M+H]⁺.

Пример 13А. Этил 1-[1-{4-хлор-4'-[4-(2-метилпропил)пиперазин-1-ил][1,1'-бифенил]-2-ил}пиперидин-3-ил]-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилат (энантиомер 1).



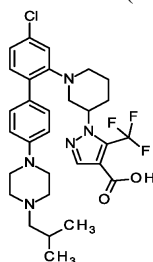
Раствор этил 1-{1-[4-хлор-4'-(пиперазин-1-ил)[1,1'-бифенил]-2-ил]пиперидин-3-ил}-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилата гидрохлорида (пример 12А, энантиомер 1, 95,0 г, 150 ммоль) в ТГФ (1,8 л) обрабатывали N,N-диизопропилэтиламином (100 мл, 600 ммоль) и 2-метилпропаналем [CAS No. 78-84-2] (53,9 г, 748 ммоль) и перемешивали 1 ч при комнатной температуре. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (127 г, 598 ммоль) и полученную смесь перемешивали 18 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли водным раствором гидрокарбоната натрия (10%) и трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия и выпаривали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, градиент петролейный эфир/этилацетат), получая 78 г (выход 84%) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Способ 4): R_t=2.03 мин; MS (ESIpos): m/z=618 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 0.827 (0.53), 0.839 (0.55), 0.867 (0.66), 0.871 (0.81), 0.883 (15.73), 0.894 (16.00), 1.041 (0.92), 1.090 (1.35), 1.241 (4.62), 1.252 (9.48), 1.264 (4.77), 1.554 (0.58), 1.575 (0.64), 1.753 (0.80), 1.775 (0.81), 1.786 (0.63), 1.798 (0.90), 1.809 (1.08), 1.820 (0.88), 1.831 (0.48), 1.889 (0.64), 1.895 (0.58), 1.909 (0.66), 1.916 (0.63), 1.988 (0.94), 1.998 (0.79), 2.015 (0.59), 2.085 (4.57), 2.097 (4.16), 2.467 (3.65), 2.476 (5.06), 2.483 (4.05), 2.595 (0.61), 2.612 (1.08), 2.615 (1.10), 2.631 (0.59), 2.937 (0.86), 2.955 (1.65), 2.972 (0.98), 3.073 (0.84), 3.093 (0.80), 3.156 (3.65), 3.164 (4.72), 3.172 (3.66), 3.212 (0.97), 3.227 (0.83), 4.221 (1.39), 4.233 (4.19), 4.245 (4.15), 4.256 (1.41), 4.362 (0.49), 4.379 (0.85), 4.397 (0.49), 6.949 (3.70), 6.963 (3.93), 7.060 (2.66), 7.063 (3.31), 7.082 (1.52), 7.085 (1.15), 7.095 (2.12), 7.099 (1.92), 7.141 (3.61), 7.154 (2.29), 7.411 (4.15), 7.426 (3.95), 8.049 (4.51).

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-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновая кислота (энантиомер 1).

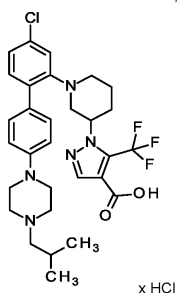


Водный раствор гидроксида лития (1,2 л, 1,0 М, 1,2 моль) добавляли к раствору этил 1-[1-{4-хлор-4'-[4-(2-метилпропил)пиперазин-1-ил][1,1'-бифенил]-2-ил}пиперидин-3-ил]-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилата (пример 13А, энантиомер 1, 77,0 г, 125 ммоль) в смесь ТГФ/метанола (9:1) (1,5 л). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и подкисляли до рН~2 водным раствором соляной кислоты (2 н.). Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном. Органический слой промывали водой и выпаривали, получая 74 г (количественно) указанного в заголовке соединения, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

LC-MS (Способ 4): R_t=1.74 мин; MS (ESIpos): m/z=590 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 0.830 (0.48), 0.841 (0.49), 1.009 (16.00), 1.020 (16.00), 1.045 (0.89), 1.094 (1.29), 1.187 (0.45), 1.363 (0.58), 1.528 (0.64), 1.549 (0.68), 1.750 (2.54), 1.755 (2.82), 1.760 (5.81), 1.766 (2.92), 1.771 (2.27), 1.919 (0.75), 1.926 (0.61), 1.940 (0.72), 1.946 (0.67), 2.003 (0.92), 2.019 (0.59), 2.105 (0.70), 2.117 (0.84), 2.128 (0.67), 2.579 (0.64), 2.863 (1.29), 2.981 (1.01), 2.998 (1.83), 3.016 (1.09), 3.051 (1.01), 3.069 (0.93), 3.216 (1.08), 3.238 (1.70), 3.256 (1.35), 3.573 (0.51), 3.594 (2.25), 3.604 (4.74), 3.615 (1.96), 4.383 (0.57), 4.394 (0.64), 4.400 (0.96), 4.407 (0.64), 4.418 (0.51), 7.033 (4.04), 7.048 (4.15), 7.082 (3.12), 7.085 (3.80), 7.099 (1.74), 7.102 (1.19), 7.113 (2.42), 7.116 (2.08), 7.155 (4.12), 7.168 (2.53), 7.473 (4.69), 7.488 (4.22), 8.020 (5.33).

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



Способ А.

Раствор 1-[1-{4-хлор-4'-[4-(2-метилпропил)пиперазин-1-ил][1,1'-бифенил]-2-ил}пиперидин-3-ил]-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты (пример 1, энантиомер 1, 78,0 г, 132 ммоль) в диэтиловом эфире (1,5 л) обрабатывали раствором хлороводорода в диэтиловом эфире (150 мл, 150 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и упаривали, получая 82 г (количественно) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Способ 4): R_t=1.77 мин; MS (ESIpos): m/z=590 [M-HCl+H]⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: -0.839 (0.40), 1.013 (0.67), 1.029 (15.68), 1.039 (16.00), 1.057 (0.67), 1.081 (1.77), 1.092 (3.56), 1.104 (1.68), 1.360 (0.54), 1.520 (0.54), 1.540 (0.60), 1.741 (0.73), 1.750 (0.52), 1.761 (0.83), 1.921 (0.56), 1.927 (0.52), 1.941 (0.61), 1.947 (0.58), 2.004 (0.77), 2.020 (0.52), 2.147 (0.46), 2.158 (0.88), 2.169 (1.10), 2.180 (0.89), 2.192 (0.47), 2.578 (0.57), 2.984 (0.91), 2.995 (1.90), 3.004 (3.37), 3.016 (1.95), 3.044 (0.88), 3.062 (0.77), 3.119 (0.77), 3.125 (0.78), 3.135 (1.02), 3.145 (0.85), 3.151 (0.86), 3.244 (0.80), 3.258 (0.71), 3.361 (1.04), 3.368 (0.87), 3.380 (3.28), 3.391 (1.89), 3.403 (1.41), 3.570

(1.41), 3.589 (1.33), 3.603 (0.52), 3.785 (0.79), 3.814 (0.99), 3.838 (0.75), 4.383 (0.46), 4.394 (0.53), 4.400 (0.79), 4.407 (0.55), 4.418 (0.46), 7.055 (3.42), 7.070 (3.66), 7.085 (2.44), 7.089 (3.02), 7.105 (1.54), 7.108 (1.13), 7.118 (2.11), 7.121 (1.92), 7.157 (3.63), 7.171 (2.19), 7.485 (3.98), 7.500 (3.68), 8.023 (4.23), 10.650 (0.49).

Способ В.

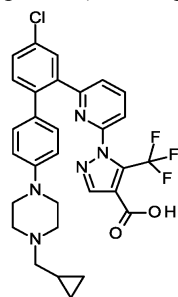
Этил 1-[1-[4-хлор-4'-[4-(2-метилпропил)пиперазин-1-ил][1,1'-бифенил]-2-ил]пиперидин-3-ил]-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилат (полученный по аналогии с примером 13А, энантиомер 1, 149 мг, 241 мкмоль) растворяли в смеси ТГФ/этанол (6,3/0,63 мл). Добавляли 1 М водный раствор гидроксида лития (2,4 мл, 2,4 ммоль) и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь выпаривали, затем подкисляли и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка RP18, градиент ацетонитрил/вода с добавлением 0,1% TFA). Фракции продукта объединяли и выпаривали. Затем остаток растворяли в ацетонитриле, смешивали с 0,1 М соляной кислотой в диоксане, тщательно выпаривали при 30°C (трижды) и затем лиофилизировали. Получено 130 мг целевого соединения (85% от теоретического выхода).

LC-MS (Способ 4): $R_t=1.81$ мин; MS (ESIpos): $m/z=590$ [M-HCl+H]⁺.

¹H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.014 (15.69), 1.025 (16.00), 1.522 (0.64), 1.543 (0.70), 1.747 (0.89), 1.769 (0.75), 1.916 (0.67), 1.935 (0.74), 2.003 (0.95), 2.020 (0.62), 2.133 (0.48), 2.144 (0.96), 2.155 (1.17), 2.166 (0.94), 2.177 (0.49), 2.588 (0.65), 2.605 (1.20), 2.624 (0.66), 2.968 (0.93), 2.986 (1.83), 3.006 (2.63), 3.017 (3.24), 3.027 (1.95), 3.052 (1.01), 3.070 (0.94), 3.115 (0.97), 3.133 (1.36), 3.148 (1.12), 3.230 (1.08), 3.251 (1.98), 3.273 (2.05), 3.292 (1.01), 3.578 (1.97), 3.597 (1.82), 3.800 (1.79), 3.823 (2.21), 3.841 (2.82), 4.367 (0.59), 4.385 (1.02), 4.403 (0.56), 7.051 (3.88), 7.065 (4.03), 7.092 (3.43), 7.110 (1.41), 7.123 (2.32), 7.155 (3.64), 7.169 (1.99), 7.486 (4.35), 7.501 (3.97), 8.028 (4.91), 10.135 (0.55).

$[\alpha]_D^{20}=-68.23^\circ$, $c=0.49$ г/100 см³, трихлорметан.

Сравнительный пример 174 (WO 2012/058132). 1-{1-[4-Хлор-4'-(4-циклопропилметилпиперазин-1-ил)[бифенил]-2-ил]пиперидин-3-ил}-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота.



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

В. Оценка фармакологической эффективности и фармакокинетического профиля.

Используются следующие сокращения:

АТФ - аденозинтрифосфат;

Вгij35 - полиоксиэтилен(23)лауриловый эфир;

BSA - бычий сывороточный альбумин;

DTT - дитиотреитол;

TEA - триэтанолламин.

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, разделенных 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_{50} (половина максимальной эффективной концентрации) для соединений согласно настоящему изобретению показаны в табл. 2 (в некоторых случаях как средние значения из отдельных определений).

Таблица 2

Пример	МЕС [нМ]	EC_{50} [нМ]
1	6.5	40
2	2.2	11.0

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_{50}). 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 следующих 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/NCrI 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 натощак 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 внутривенно 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 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 (V год 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 ч.

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 ч 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 β -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 1000g. Супернатант анализировали методом LC-MS/MS с использованием обращенно-фазовых колонок C18 и различных смесей подвижных фаз. Вещества определяли количественно.

но 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_{max} , $t_{1/2}$ (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 КЗ-EDTA исследуемых видов в мешалке с качающимся валом в течение 20 мин. После центрифугирования при 1000g измеряли концентрацию в плазме (с помощью LC-MS/MS; см. выше) и определяли путем расчета отношения значения $C_{\text{крови}}/C_{\text{плазмы}}$.

В табл. 3 показаны данные репрезентативных соединений согласно настоящему изобретению после внутривенного введения крысам.

Таблица 3

Пример	AUC _{норм} [кг·ч/л]	CL _{плазма} [л/ч/кг]	$t_{1/2}$ [ч]	MRT [ч]
Пример	AUC _{норм} [кг·ч/л]	CL _{плазма} [л/ч/кг]	$t_{1/2}$ [ч]	MRT [ч]
2	5.48	0.18	4.10	5.83
174 (WO2012/058132)	0.77	1.30	2.33	2.78

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

Таблица 4

Пример	AUC _{норм} [кг·ч/л]	$t_{1/2}$ [ч]	MRT [ч]	F [%]
2	4.50	4.96	8.51	82.1
174 (WO2012/058132)	0.63	3.60	8.41	81.8

В табл. 5 представлены данные о репрезентативных соединениях согласно настоящему изобретению после внутривенного введения собакам.

Таблица 5

Пример	AUC _{норм} [кг·ч/л]	CL _{плазма} [л/ч/кг]	$t_{1/2}$ [ч]	MRT [ч]
2	37.4	0.03	7.86	10.3
174 (WO2012/058132)	5.00	0.20	10.8	7.23

В табл. 6 представлены данные о репрезентативных соединениях согласно настоящему изобретению после перорального введения (перорально) собакам.

Таблица 6

Пример	AUC _{норм} [кг·ч/л]	$t_{1/2}$ [ч]	MRT [ч]	F [%]
2	31.7	9.28	13.7	84.8
174 (WO2012/058132)	2.08	7.05	6.10	41.6

Соединения согласно настоящему изобретению демонстрируют превосходные фармакокинетические (PK) свойства по сравнению с соединениями, раскрытыми в предшествующем уровне техники (WO 2012/058132) (см. экспериментальную часть, табл. 3-6). Например, пример 2 настоящего изобретения демонстрирует более низкий плазменный клиренс (CL_{плазма}) (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_{норма}, 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.

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⁺, 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 15000g. Образцы, оставленные 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 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_{app}, AB) 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_{app}, BA) 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 2 ч 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-луночной 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-MS/MS.

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 ACN/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, pH доводили до 6,5 с помощью 1н. гидроксида натрия.

LC-MS/MS 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 HTC-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-OPTI").
 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, 2,1×20 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, 2,1×20 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 об/мин 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, 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, 3,0×50 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.

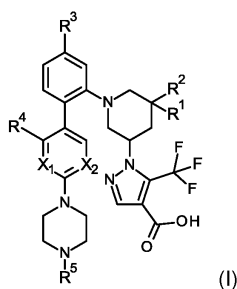
Состав.

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.

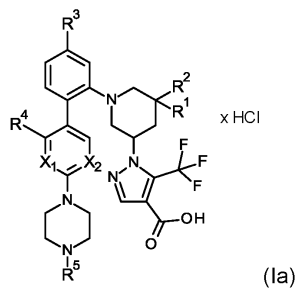
Получение.

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



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

3. Способ получения соли соединения формулы (I) по п.2, отличающийся тем, что соединения формулы (I) превращают на третьей стадии $[A]^*$ в соответствующие соли формулы (Ia)



в присутствии кислоты в растворителе, в котором R^1 , R^2 и R^4 представляют собой водород, R^3 представляет собой хлор, а X_1 и X_2 являются атомами углерода.

4. Применение соединения по п.1 для получения лекарственного средства для лечения и/или профилактики сердечно-сосудистых и сердечных заболеваний, сердечно-почечных заболеваний и заболеваний почек или сердечно-легочных заболеваний и заболеваний легких.

5. Применение соединения по п.1 для получения лекарственного средства для лечения и/или профилактики сердечной недостаточности (HFrEF, HFmrEF и HFpEF), гипертонии (HTN), хронического и диабетического заболевания почек (СКД, DKD) и легочной гипертонии (PH).

6. Лекарственное средство, обладающее свойствами активаторов sGC, содержащее соединение по п.1 в комбинации с инертным нетоксичным фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом.

7. Применение лекарственного средства по п.6 для лечения и/или профилактики сердечной недостаточности (HFrEF, HFmrEF и HFpEF), гипертонии (HTN), хронического и диабетического заболевания почек (СКД, DKD) и легочной гипертонии (PH).

8. Способ лечения и/или профилактики сердечной недостаточности (HFrEF, HFmrEF и HFpEF), гипертонии (HTN), хронического и диабетического заболевания почек (СКД, DKD) и легочной гипертонии (PH) у людей и животных посредством введения терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения по п.1, лекарственного средства по п.6 или лекарственного средства, полученного по п.4 или 5.

