(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202392941 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.01.12

(22) Дата подачи заявки
2022.04.19

(51) Int. Cl. ***C07D 487/04*** (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)

(54) СТИМУЛЯТОРЫ РАСТВОРИМОЙ ГУАНИЛАТЦИКЛАЗЫ (sGC)

(31) **63/177,020; 63/229,248**
(32) **2021.04.20; 2021.08.04**
(33) **US**
(86) **PCT/US2022/025310**
(87) **WO 2022/225903 2022.10.27**

(71) Заявитель:
ТИСЕНТО ТЕРАПЬЮТИКС ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Джия Лэй, Мермериан Ара, Барден Тимоти Клод, Ли Томас Вай-Хо, Айер Картик, Ренни Глен Роберт, Ийенгар Раджеш Р., Дзунг Дзоон, Ренхауэ Пол Аллан (US)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к стимуляторам растворимой гуанилатциклазы (sGC), к их фармацевтически приемлемым солям и к включающим их фармацевтическим композициям, к их применению, в форме монотерапии или в форме комбинированной терапии с одним или более дополнительными средствами, для лечения различных заболеваний, при которых является желательным увеличение концентрации оксида азота (NO), и/или увеличение концентрации циклического гуанозинмонофосфата (cGMP), или того и другого, или повышенная регуляция пути NO. В некоторых вариантах осуществления, соединениями являются соединения из табл. I или их фармацевтически приемлемая соль.

202392941 A1

202392941 A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-579728EA/019

СТИМУЛЯТОРЫ РАСТВОРИМОЙ ГУАНИЛАТЦИКЛАЗЫ (sGC)

РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

В этой заявке испрашивается преимущество приоритета предварительной заявки на патент США № 63/177020, зарегистрированной 20 апреля 2021 года, и предварительной заявки на патент США № 63/229248, зарегистрированной 4 августа 2021 года. Полное содержание каждой из упомянутых выше заявок включено в настоящее изобретение путем ссылки на них.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Настоящее изобретение относится к соединениям, которые являются стимуляторами растворимой гуанилатциклазы (sGC), и к их фармацевтически приемлемым солям. Изобретение также относится к фармацевтическим композициям и лекарственным формам, включающим эти соединения, и их применению, в форме монотерапии или в форме комбинированной терапии с одним или более дополнительными лекарственными средствами, для лечения различных заболеваний. Этими заболеваниями являются заболевания, при которых может достигаться положительный эффект от стимуляции sGC или от повышения концентрации оксида азота (NO) и/или циклического гуанозинмонофосфата (cGMP).

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

sGC является первичным сенсорным рецептором для NO in vivo. В результате связывания с sGC, NO активирует его каталитический домен и приводит к превращению гуанозин-5'-трифосфата (GTP) во вторичный мессенджер cGMP. Повышенный уровень cGMP, в свою очередь, модулирует активность нисходящих эффекторов, включающих протеинкиназы, фосфодиэстеразы (PDE) и ионные каналы. В организме, NO синтезируется из аргинина и кислорода в результате воздействия синтаз оксида азота (NOS), представляющих собой группу ферментов, и последующего восстановления неорганического нитрата. Экспериментальные и клинические доказательства указывают на то, что снижение концентрации NO, снижение биодоступности NO и/или снижение реакции на эндогенно вырабатываемый NO способствует развитию многочисленных заболеваний. Стимуляторы sGC представляют собой гемозависимые агонисты фермента sGC, которые синергетически взаимодействуют с различными количествами NO, увеличивая ферментативное превращение гуанозинтрифосфата (GTP) в циклический гуанозинмонофосфат (cGMP). Стимуляторы sGC четко дифференцируются от другого класса NO-независимых, гемозависимых агонистов sGC, известных как активаторы sGC, и структурно не связаны с ними.

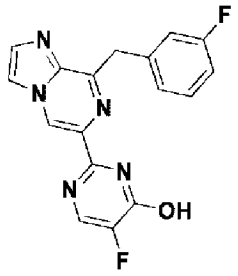
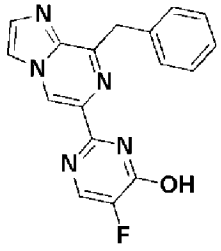
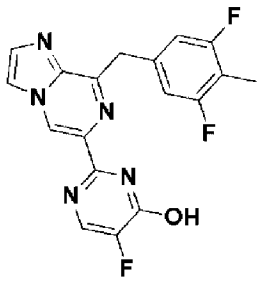
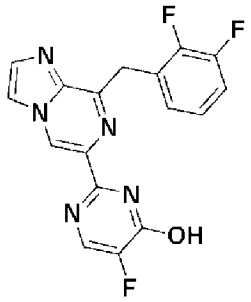
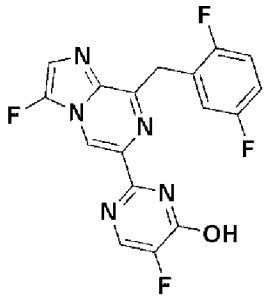
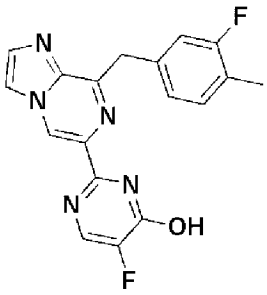
Терапии, позволяющие улучшать или восстанавливать функцию sGC, имеют значительные преимущества перед существующими альтернативными методами лечения, которые либо нацелены на путь NO-sGC-cGMP, либо иным образом достигают положительного эффекта путем регуляции пути NO-sGC-cGMP . Существует острая

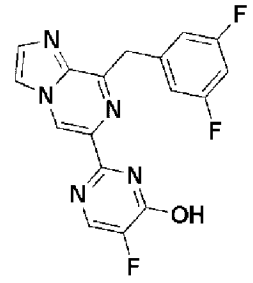
необходимость в разработке новых и безопасных методов лечения пациентов с дисфункцией пути NO-sGC-cGMP.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

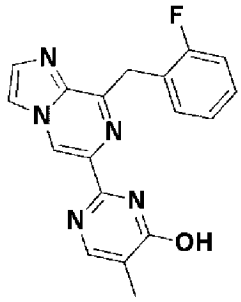
Настоящее изобретение основано на том факте, что соединения, раскрытые в настоящем изобретении, являются стимуляторами sGC. Соединения с подобными структурными признаками, в частности, с заместителем 4-OH на пиримидиновом кольце, ранее были известны только как синтетические промежуточные соединения, которые могли быть использованы для получения стимуляторов sGC с 4-аминозаместителями на пиримидиновом кольце. Неожиданно было обнаружено, что соединения по настоящему изобретению обладают высокой стимулирующей активностью sGC. В первом аспекте, настоящее изобретение относится к соединениям стимуляторов sGC из таблицы I или формулы I и к их фармацевтически приемлемым солям.

Таблица I. Типичные стимуляторы sGC по изобретению.

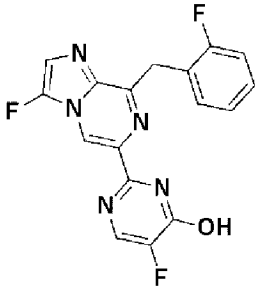
 I-1	 I-2
 I-3	 I-4
 I-5	 I-6



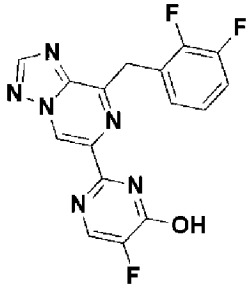
I-7



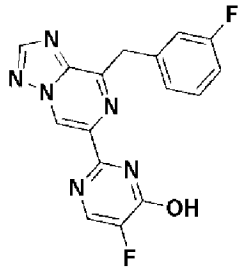
I-8



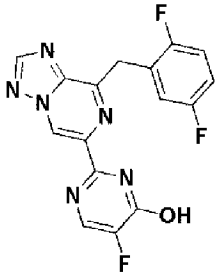
I-9



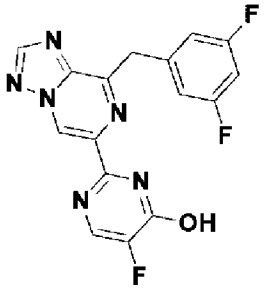
I-10



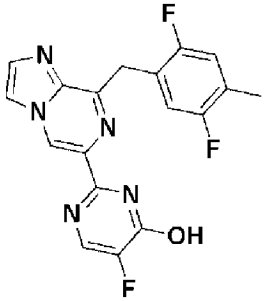
I-11



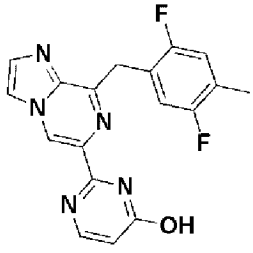
I-12



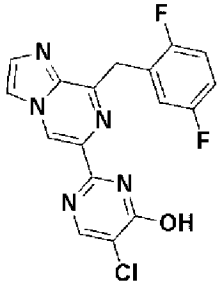
I-13



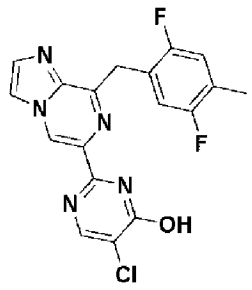
I-14



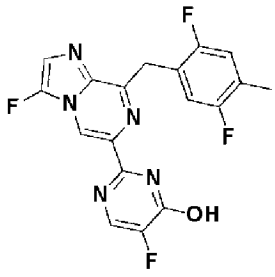
I-15



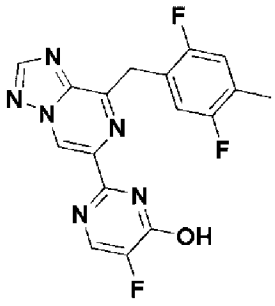
I-16



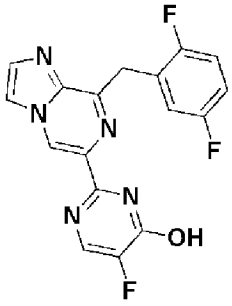
I-17



I-18



I-19



I-20

Во втором аспекте, изобретение относится к фармацевтическим композициям, включающим соединение из таблицы I, формулы I или его фармацевтически приемлемую соль, и по меньшей мере, одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество или носитель.

В третьем аспекте, изобретение относится к способу лечения заболевания у субъекта, нуждающегося в этом, включающему введение, в форме монотерапии или в форме комбинированной терапии, терапевтически эффективного количества соединения из таблицы I, формулы I, или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции субъекту, где заболевание представляет собой заболевание, при котором достигается положительный эффект от стимуляции sGC или от повышения концентрации NO и/или cGMP. Кроме того, предлагается применение соединения из таблицы I, формулы I, или его фармацевтически приемлемой соли или его фармацевтической композиции для производства лекарственного препарата для лечения заболевания у субъекта, нуждающегося в этом, где заболевание представляет собой заболевание, при котором достигается положительный эффект от стимуляции sGC или от повышения концентрации NO и/или cGMP. В конкретных вариантах осуществления, изобретение относится к соединению из таблицы I или к его фармацевтически приемлемой соли или его фармацевтической композиции для применения при лечении заболевания у субъекта, нуждающегося в этом, где заболевание представляет собой заболевание, при котором достигается положительный эффект от стимуляции sGC или от повышения концентрации NO и/или cGMP.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

На фигуре 1 в графическом виде представлены данные по воздействию соединения I-14 на изменение от исходного уровня среднего артериального давления MAP (Δ_BMAP) у самцов крыс, имеющих нормальное кровяное давление.

На фигуре 2 в графическом виде представлены данные по воздействию соединения I-20 на Δ_BMAP у самцов крыс, имеющих нормальное кровяное давление.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Далее будут подробно рассмотрены конкретные варианты осуществления изобретения, примеры которых проиллюстрированы с использованием прилагаемых структур и формул. Несмотря на то что изобретение будет описано во взаимосвязи с приведенными вариантами осуществления, следует иметь в виду, что эти варианты осуществления никоим образом не ограничивают изобретение. Напротив, предполагается, что изобретение охватывает все альтернативные варианты, модификации и эквиваленты, которые могут быть включены в объем настоящего изобретения, определяемый пунктами формулы изобретения. Настоящее изобретение не ограничивается описанными в изобретении способами и материалами, и включает любые способы и материалы, аналогичные или эквивалентные описанным в настоящем изобретении способах и материалах, которые могут быть использованы при осуществлении настоящего изобретения на практике. В случае, если содержание цитируемых в изобретение одного или более литературных источников, патентов или аналогичных материалов отличается или противоречит содержанию настоящего изобретения, включая, но этим не ограничивая, определения терминов, использование терминов, описанные способы, и в других подобных случаях, то настоящее изобретение имеет преимущественную силу.

Определения и общепринятая терминология

Применительно к этому изобретению, химические элементы обозначают в соответствии с Периодической таблицей элементов по версии реферативного журнала Chemical Abstracts (CAS) и справочника Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed. 1994. Кроме того, общие принципы органической химии описаны в учебных пособиях "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, и "March's Advanced Organic Chemistry", 5th Ed., Smith, M. B. and March, J., eds. John Wiley & Sons, New York: 2001, полное содержание которых включено в настоящее изобретение путем ссылок на них.

Если не указано иное, то все таутомерные формы соединений по настоящему изобретению также входят в объем изобретения.

В одном варианте осуществления, настоящее изобретение может включать замену водорода на дейтерий (то есть ^{2}H), которая позволяет достигать конкретных терапевтических преимуществ, обусловленных более высокой метаболической стабильностью (например, повышенным in vivo периодом полувыведения или пониженными требуемыми дозами) и, следовательно, может быть предпочтительной при некоторых обстоятельствах. Меченые дейтерием соединения по настоящему изобретению могут быть приготовлены, как правило, с использованием методов, аналогичных методам,

раскрытым в схемах и/или в примерах, приведенных ниже, путем замены недейтерированного реагента на дейтерированный реагент.

Используемый в изобретении термин "галоген" обозначает любой галоген из F (фтора), Cl (хлора), Br (брома) или I (йода).

Термин "гидроксил" или "гидрокси" относится к —OH.

Используемый в изобретении термин "алкил" относится к насыщенному неразветвленному (например, линейному) или разветвленному одновалентному углеводородному радикалу. C_x алкил представляет собой алкильную цепь, содержащую x углеродных атомов, где x представляет собой целое число, отличное от 0. "C_{x-y} алкил", где x и y представляют собой два различных целых числа, оба отличных от 0, представляет собой алкильную цепь, содержащую число от x до y углеродных атомов, включительно. Например, C_{1-6} алкил представляет собой определенный выше алкил, содержащий любое число от 1 до 6 углеродных атомов. Примеры алкильных групп включают, но этим не ограничивая, метил (то есть C_1 алкил), этил (то есть C_2 алкил), н-пропил (C_3 алкил), изопропил (другой C_3 алкил), н-бутил, изобутил, вторбутил, третбутил, пентил, гексил, гептил, октил и другие подобные алкильные группы.

Используемый в изобретении термин "фторалкил" относится к определенной выше алкильной группе, в которой один или более атомов водорода, присоединенных к цепи углеродных атомов, были замещены на фтор на любом одном или более углеродных атомах алкильной группы. Например, фторалкил, замещенный с помощью от 1 до 3 атомов фтора, представляет собой алкильную группу, в которой от 1 до 3 атомов водорода были заменены на атомы фтора в любом положении, либо на одном и том же атоме углерода, либо на различных углеродных атомах алкильной цепи.

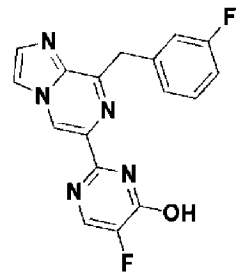
Соединения по изобретению идентифицируют в изобретении по их химическим структурам и/или по химическим названиям. В случае, когда соединение обозначают с помощью как его химической структуры, так и химического названия, и химическая структура и химическое название противоречат друг другу, то для идентификации определяющей является химическая структура.

Варианты осуществления соединения/композиции

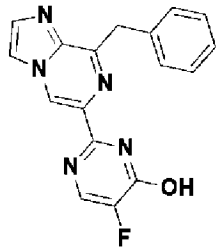
Первым вариантом осуществления изобретения является соединение из таблицы I или его фармацевтически приемлемая соль.

Вторым вариантом осуществления изобретения является соединение из таблицы II или его фармацевтически приемлемая соль.

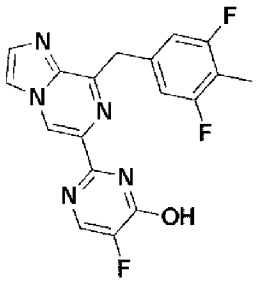
Таблица II. Типичные стимуляторы sGC по изобретению.



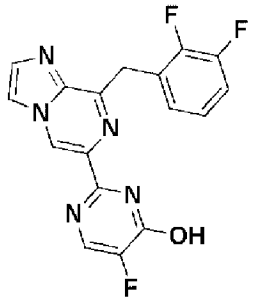
I-1



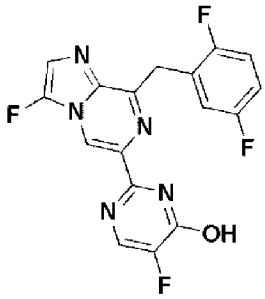
I-2



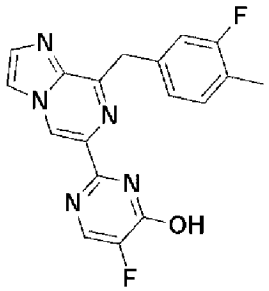
I-3



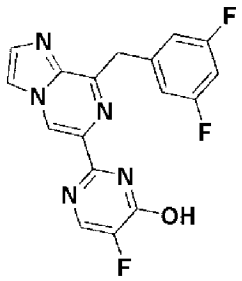
I-4



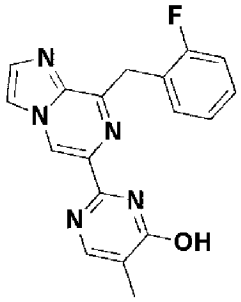
I-5



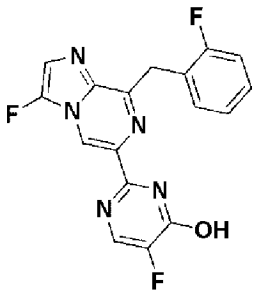
I-6



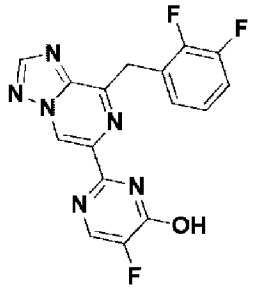
I-7



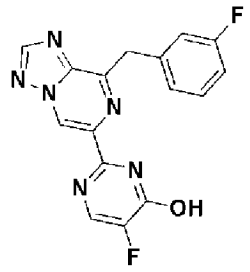
I-8



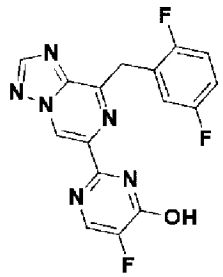
I-9



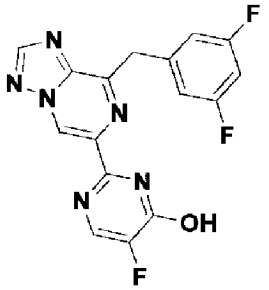
I-10



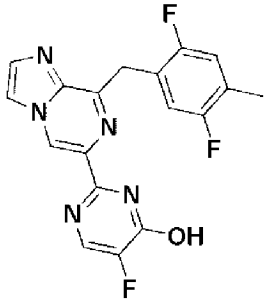
I-11



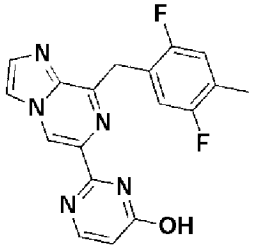
I-12



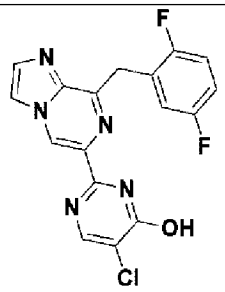
I-13



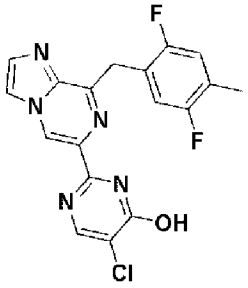
I-14



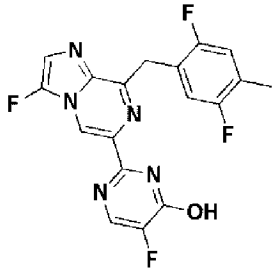
I-15



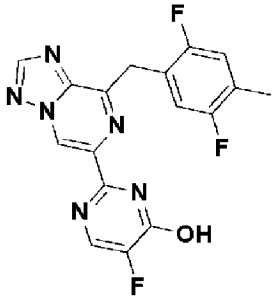
I-16



I-17



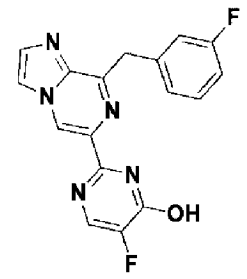
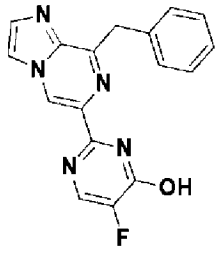
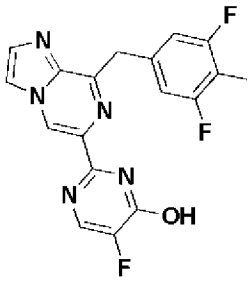
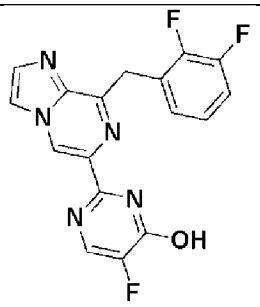
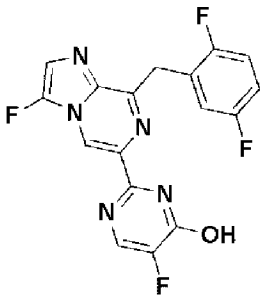
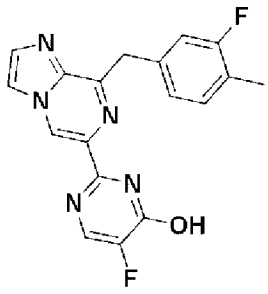
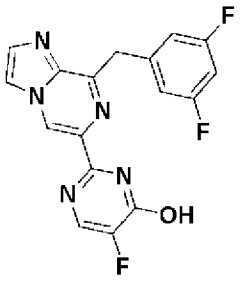
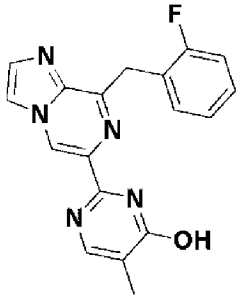
I-18

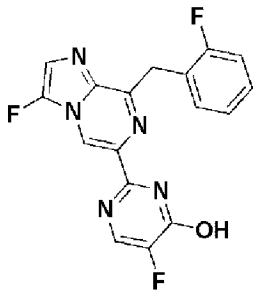
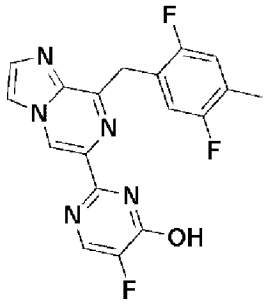
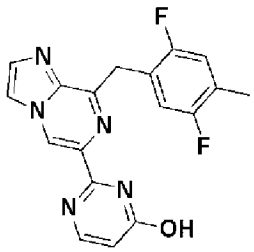
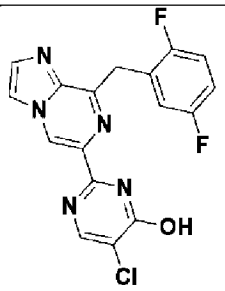
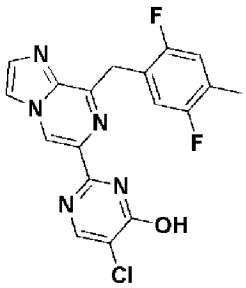
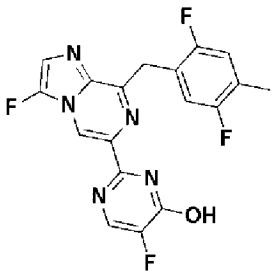
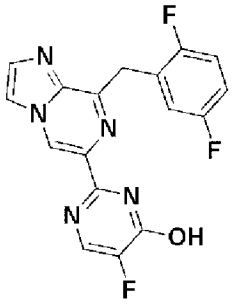


I-19

В третьем варианте осуществления, соединение по изобретению выбирают из соединений, изображенных в таблице III ниже.

Таблица III. Типичные стимуляторы sGC по изобретению.

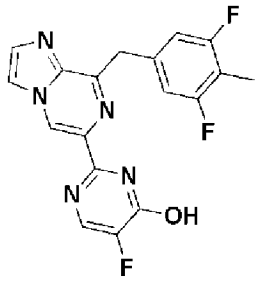
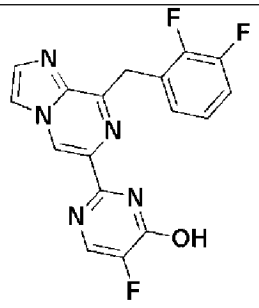
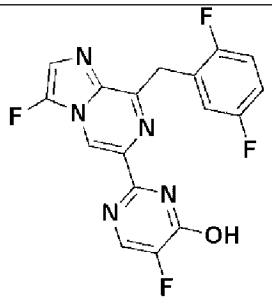
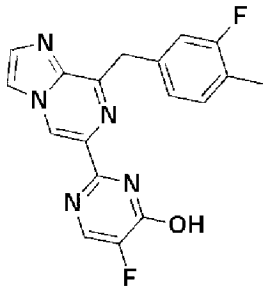
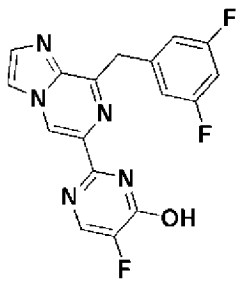
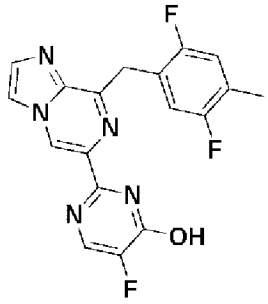
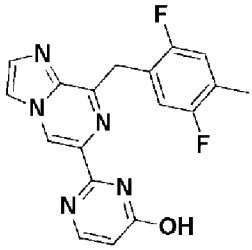
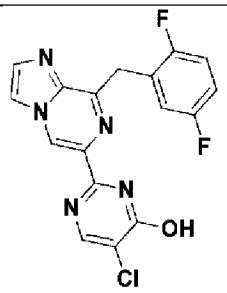
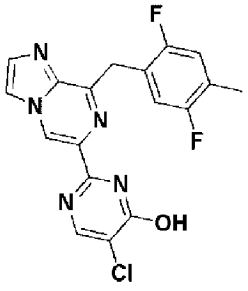
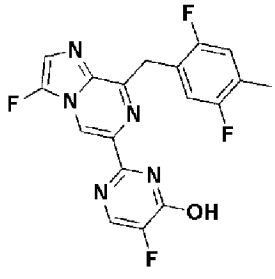
 I-1 ,	 I-2 ,
 I-3 ,	 I-4 ,
 I-5 ,	 I-6 , ,
 I-7 ,	 I-8 ,

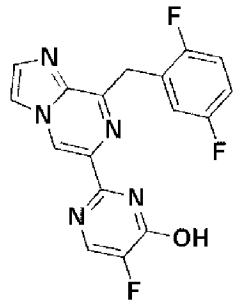
 I-9 ,	 I-14 ,
 I-15 ,	 I-16 ,
 I-17 ,	 I-18 и
 I-20	

или его фармацевтически приемлемую соль.

В четвертом варианте осуществления, соединение по изобретению выбирают из соединений, изображенных в таблице IV ниже:

Таблица IV. Типичные стимуляторы sGC по изобретению.

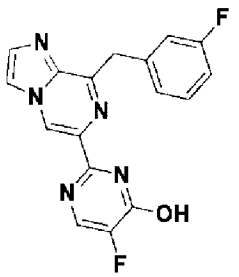
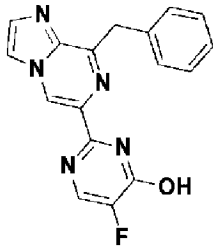
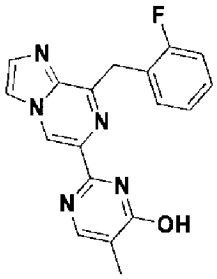
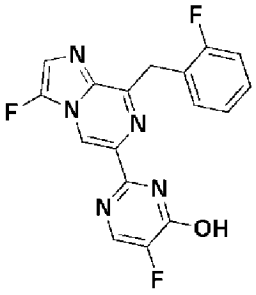
 I-3 ,	 I-4 ,
 I-5 ,	 I-6 ,
 I-7 ,	 I-14 ,
 I-15 ,	 I-16 ,
 I-17 ,	 I-18 , И

 I-20 ,	

или его фармацевтически приемлемую соль.

В пятом варианте осуществления, соединение по изобретению выбирают из соединений, изображенных в таблице V ниже.

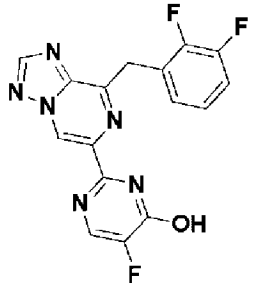
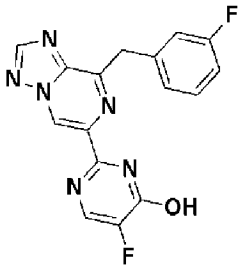
Таблица V. Типичные стимуляторы sGC по изобретению.

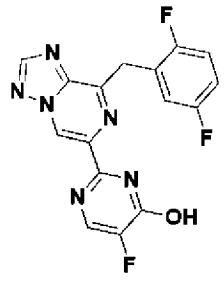
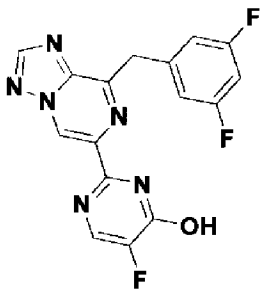
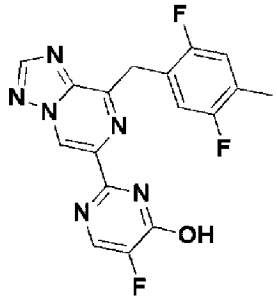
 I-1 ,	 I-2 , ,
 I-8 и	 I-9 ,

или его фармацевтически приемлемую соль.

В шестом варианте осуществления, соединение по изобретению выбирают из соединений, изображенных в таблице VI ниже.

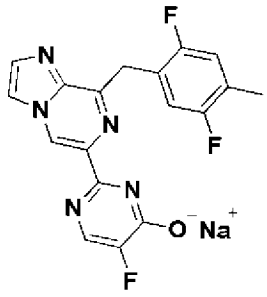
Таблица VI. Типичные стимуляторы sGC по изобретению.

 I-10 ,	 I-11 , ,

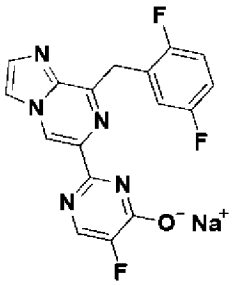
 I-12 ,	 I-13 и
 I-19 ,	

или его фармацевтически приемлемую соль.

В седьмом варианте осуществления, соединение по изобретению представляет собой соединение I-14 или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления, фармацевтически приемлемая соль соединения I-14 представляет собой натриевую соль. В еще одном варианте осуществления, соединение по изобретению представляет собой натриевую соль соединения I-14, представленную следующей формулой:

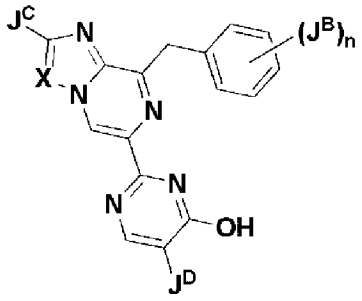
 . .

В восьмом варианте осуществления, соединение по изобретению представляет собой соединение I-20 или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления, фармацевтически приемлемая соль соединения I-20 представляет собой натриевую соль. В еще одном варианте осуществления, соединение по изобретению представляет собой натриевую соль соединения I-20, представленную следующей формулой:



.

В девятом варианте осуществления, соединение по изобретению представлено формулой I:



Формула I ;

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

J^C выбирают из группы, состоящей из водорода, галогена, C_{1-6} алкила и C_{1-6} фторалкила, замещенного с помощью от 1 до 3 атомов фтора;

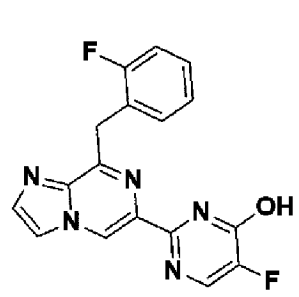
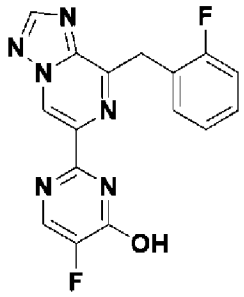
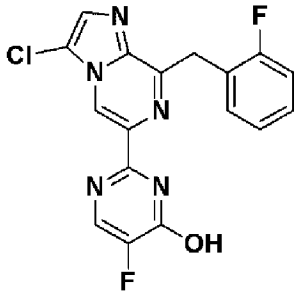
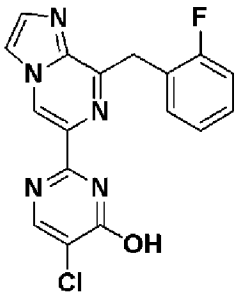
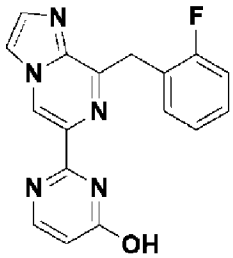
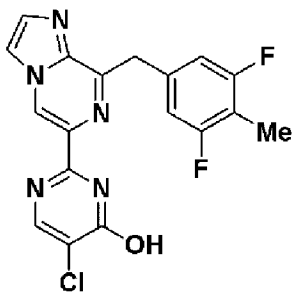
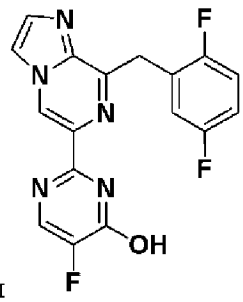
X представляет собой N или $C(J^{C1})$;

J^{C1} выбирают из группы, состоящей из водорода, галогена, C_{1-6} алкила и C_{1-6} фторалкила, замещенного с помощью от 1 до 3 атомов фтора;

каждый J^B независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, галогена, C_{1-6} алкила и C_{1-6} фторалкила, замещенного с помощью от 1 до 3 атомов фтора;

J^D выбирают из группы, состоящей из водорода, галогена, C_{1-6} алкила и C_{1-6} фторалкила, замещенного с помощью от 1 до 3 атомов фтора; и

n представляет собой целое число, выбранное из 0, 1, 2, 3 или 4, при условии, что соединение не является одним из следующих соединений:

или его фармацевтически приемлемая соль.

В десятом варианте осуществления, для соединения формулы I, описанного в девятом варианте осуществления, переменные определяются следующим образом:

J^C выбирают из группы, состоящей из водорода, галогена и C_{1-6} алкила;

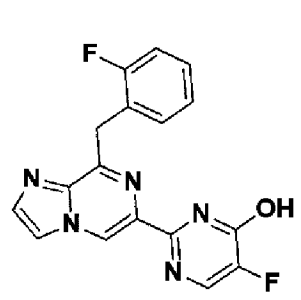
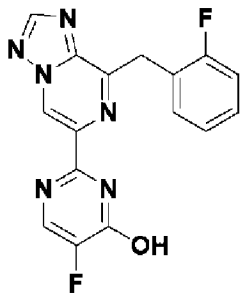
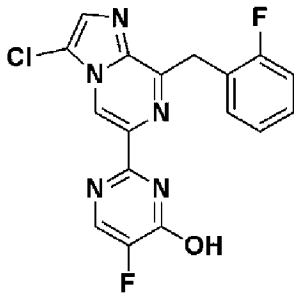
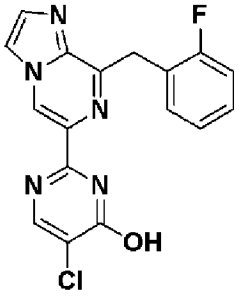
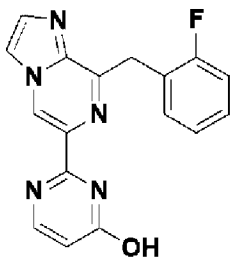
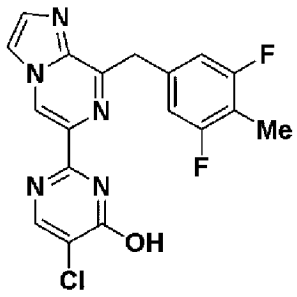
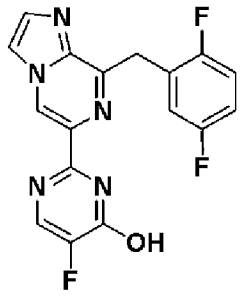
X представляет собой N или $C(J^{C1})$;

J^{C1} выбирают из группы, состоящей из водорода, галогена и C_{1-6} алкила;

каждый J^B независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, галогена и C_{1-6} алкила;

J^D выбирают из группы, состоящей из водорода, галогена и C_{1-6} алкила; и

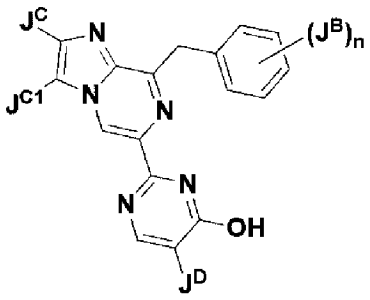
n представляет собой целое число, выбранное из 0, 1, 2, 3 или 4, при условии, что соединение не является любым одним из следующих соединений:

или его фармацевтически приемлемая соль. В некоторых вариантах осуществления, каждый J^B независимо выбирают из группы, состоящей из галогена и C_{1-6}алкила.

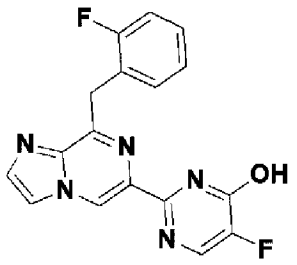
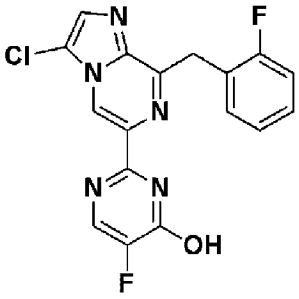
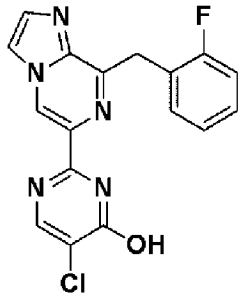
В одиннадцатом варианте осуществления, для соединения формулы I, n представляет собой целое число, выбранное из 1, 2, 3 или 4, каждый J^B независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, C_{1-6} алкила и C_{1-6} фторалкила, замещенного с помощью от 1 до 3 атомов фтора, все другие углеродные атомы фенильного кольца, к которому присоединены J^B, являются незамещенными, и остальные переменные определены выше в девятом варианте осуществления.

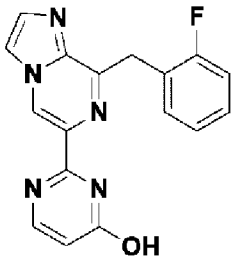
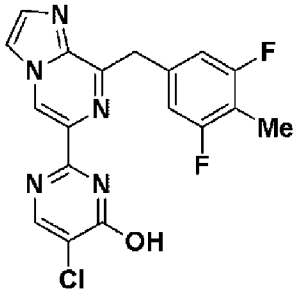
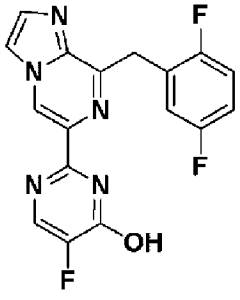
В двенадцатом варианте осуществления, соединение формулы I представлено формулой IA:



Формула IA ,

или его фармацевтически приемлемая соль, где переменные описаны выше для формулы I в девятом, десятом или одиннадцатом варианте осуществления, что соединение не является любым одним из следующих соединений:


,

,

,


,

и

,

или его фармацевтически приемлемая соль.

В тринадцатом варианте осуществления, для соединения формулы I или формулы IA, или его фармацевтически приемлемой соли, J^{C1} представляет собой H, F, Cl, C_{1-2} алкил или C_{1-2} фторалкил, замещенный с помощью от 1 до 3 атомов фтора; и остальные переменные определены в любом одном из девятого, одиннадцатого или двенадцатого вариантов осуществления.

В четырнадцатом варианте осуществления, для соединения формулы I или формулы IA, или его фармацевтически приемлемой соли, J^{C1} представляет собой H, F или Cl; и остальные переменные определены в любом одном из девятого - двенадцатого вариантах осуществления.

В пятнадцатом варианте осуществления, для соединения формулы I или формулы IA, или его фармацевтически приемлемой соли, J^{C1} представляет собой H, F, метил или фторметил, замещенный с помощью от 1 до 3 атомов фтора (то есть $-CH_2F$, $-CHF_2$ или CF_3); и остальные переменные определены в любом одном из девятого и одиннадцатого - тринадцатого вариантах осуществления.

В шестнадцатом варианте осуществления, для соединения формулы I или формулы IA, или его фармацевтически приемлемой соли, J^{C1} представляет собой H; и остальные переменные определены в любом одном из девятого - пятнадцатого вариантах осуществления.

В семнадцатом варианте осуществления, для соединения формулы I или формулы IA, или его фармацевтически приемлемой соли, J^{C1} представляет собой F, метил или фторметил, замещенный с помощью от 1 до 3 атомов фтора (то есть $-CH_2F$, $-CHF_2$ или CF_3); и остальные переменные определены в любом одном из девятого, одиннадцатого - тринадцатого, и пятнадцатого вариантах осуществления.

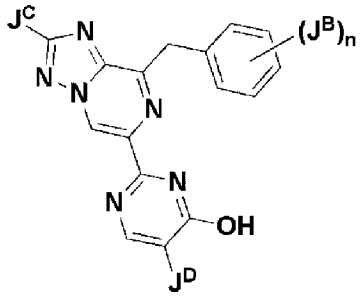
В восемнадцатом варианте осуществления, для соединений формулы I или формулы IA по тринадцатому, пятнадцатому или семнадцатому варианту осуществления, C_{1-2} фторалкильная или фторметильная группа замещена с помощью одного атома фтора.

В девятнадцатом варианте осуществления, для соединений формулы I или формулы IA по тринадцатому, пятнадцатому или семнадцатому варианту осуществления, C_{1-2} фторалкильная или фторметильная группа замещена с помощью двух атомов фтора.

В двадцатом варианте осуществления, для соединений формулы I или формулы IA по тринадцатому, пятнадцатому или семнадцатому варианту осуществления, C_{1-2} фторалкильная или фторметильная группа замещена с помощью трех атомов фтора.

В двадцать первом варианте осуществления, для соединения формулы I или формулы IA, или его фармацевтически приемлемой соли, J^{C1} представляет собой F или H; и остальные переменные определены в любом одном из девятого - двенадцатого вариантах осуществления.

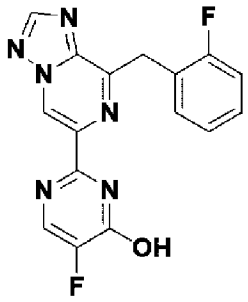
В двадцать втором варианте осуществления, соединение формулы I представлено формулой IB:



Формула IB

,

или его фармацевтически приемлемая соль, где переменные описаны выше для формулы I по девятнадцатому или одиннадцатому варианту осуществления, при условии,



что соединение не является или его фармацевтически приемлемой солью.

В двадцать третьем варианте осуществления, для соединения формулы I, IA или IB, или его фармацевтически приемлемой соли, n представляет собой 2 или 3, и остальные переменные описаны в любом одном из девятого - двадцать второго вариантах осуществления. В некоторых вариантах осуществления, n представляет собой 2. В других вариантах осуществления, n представляет собой 3.

В двадцать четвертом варианте осуществления, для соединения формулы I, IA или IB, или его фармацевтически приемлемой соли, n представляет собой 0 или 1, и остальные переменные описаны в любом одном из девятого - двадцать второго вариантах осуществления. В некоторых вариантах осуществления, n представляет собой 1.

В двадцать пятом варианте осуществления, для соединения формулы I, IA или IB, или его фармацевтически приемлемой соли, каждый J^B независимо представляет собой H, F, C_{1-4} алкил или C_{1-4} фторалкил, замещенный с помощью от 1 до 3 атомов фтора; и остальные переменные описаны в любом одном из девятого - двадцать четвертого вариантах осуществления.

В двадцать шестом варианте осуществления, для соединения формулы I, IA или IB, или его фармацевтически приемлемой соли, каждый J^B независимо представляет собой H, F или C_{1-4} алкил; и остальные переменные описаны в любом одном из девятого - двадцать четвертого вариантах осуществления.

В двадцать седьмом варианте осуществления, для соединения формулы I, IA или IB, или его фармацевтически приемлемой соли, n представляет собой 2 или 3; каждый J^B независимо представляет собой F, метил или фторметил, замещенный с помощью от 1 до 3 атомов фтора; и остальные переменные описаны в любом одном из девятого - двадцать третьего вариантах осуществления.

В двадцать восьмом варианте осуществления, для соединения формулы I, IA или IB, или его фармацевтически приемлемой соли, n представляет собой 2 или 3; каждый J^B независимо представляет собой F или метил; и остальные переменные описаны в любом одном из девятого - двадцать третьего вариантах осуществления.

В двадцать девятом варианте осуществления, для соединения формулы I, IA или IB, или его фармацевтически приемлемой соли, n представляет собой 2 или 3; каждый J^B независимо представляет собой F, этил или фторэтил, замещенный с помощью от 1 до 3 атомов фтора; и остальные переменные описаны в любом одном из девятого - двадцать третьего вариантах осуществления.

В тридцатом варианте осуществления, для соединения формулы I, IA или IB, или его фармацевтически приемлемой соли, n представляет собой 2; J^B оба представляют собой F, или один из J^B представляет собой F, а другой представляет собой метил или фторметил, замещенный с помощью от 1 до 3 атомов фтора; и остальные переменные описаны в любом одном из девятого - двадцать третьего вариантах осуществления. В некоторых вариантах осуществления, один J^B представляет собой F, а другой представляет собой метил или фторметил, замещенный с помощью от 1 до 3 атомов фтора. В еще одних вариантах осуществления, один J^B представляет собой F, а другой представляет собой метил. И еще в одних вариантах осуществления, один J^B представляет собой F, а другой представляет собой фторметил. В некоторых вариантах осуществления, фторметил замещен с помощью одного атома фтор (то есть $-CH_2F$). В других вариантах осуществления, фторметил замещен с помощью двух атомов фтора (то есть $-CHF_2$), и в

других вариантах осуществления, фторметил замещен с помощью трех атомов фтора (то есть $-CF_3$).

В тридцать первом варианте осуществления, для соединения формулы I, IA или IB, или его фармацевтически приемлемой соли, n представляет собой 2; J^B оба представляют собой F, или один из J^B представляет собой F, а другой представляет собой этил или фторэтил, замещенный с помощью от 1 до 3 атомов фтора; и остальные переменные описаны в любом одном из девятого - двадцать третьего вариантах осуществления. В некоторых вариантах осуществления, один J^B представляет собой F, а другой представляет собой этил или фторэтил, замещенный с помощью от 1 до 3 атомов. В еще одних вариантах осуществления, один J^B представляет собой F, а другой представляет собой этил. И еще в одних вариантах осуществления, один J^B представляет собой F, а другой представляет собой фторэтил. В некоторых вариантах осуществления, фторэтил замещен с помощью одного атома фтора. В других вариантах осуществления, фторэтил замещен с помощью двух атомов фтора, и в других вариантах осуществления, фторэтил замещен с помощью трех атомов фтора.

В тридцать втором варианте осуществления, для соединения формулы I, IA или IB, или его фармацевтически приемлемой соли, n представляет собой 3; в трех случаев присутствия J^B представляют собой F, или два из J^B представляют собой F, а третий представляет собой метил или фторметил, замещенный с помощью от 1 до 3 атомов фтора; и остальные переменные описаны в любом одном из девятого - двадцать третьего вариантах осуществления. В некоторых вариантах осуществления, фторметил замещен с помощью одного атома фтора (то есть $-CH_2F$). В других вариантах осуществления, фторметил замещен с помощью двух атомов фтора (то есть $-CHF_2$), и в других вариантах осуществления, фторметил замещен с помощью трех атомов фтора (то есть $-CF_3$). В некоторых вариантах осуществления, два из J^B представляют собой F, а третий представляет собой метил.

В тридцать третьем варианте осуществления, для соединения формулы I, IA или IB, или его фармацевтически приемлемой соли, n представляет собой 3; в трех случаев присутствия, J^B представляют собой F, или два из J^B представляют собой F, а третий представляет собой этил или фторэтил, замещенный с помощью от 1 до 3 атомов фтора; и остальные переменные описаны в любом одном из девятого - двадцать третьего вариантах осуществления. В некоторых вариантах осуществления фторэтил замещен с помощью одного атома фтора. В других вариантах осуществления, фторэтил замещен с помощью двух атомов фтора, и в других вариантах осуществления, фторэтил замещен с помощью трех атомов фтора.

В тридцать четвертом варианте осуществления, для соединения формулы I, IA или IB, или его фармацевтически приемлемой соли, n представляет собой 1; J^B представляет собой F, метил, этил, фторметил или фторэтил; и остальные переменные описаны в любом одном из девятого - двадцать второго вариантах осуществления. В некоторых вариантах осуществления фторметил замещен с помощью одного атома фтора (то есть $-CH_2F$). В

других вариантах осуществления фторметил замещен с помощью двух атомов фтора (то есть $-CHF_2$), и в других вариантах осуществления, фторметил замещен с помощью трех атомов фтора (то есть $-CF_3$). В некоторых вариантах осуществления, фторэтил замещен с помощью одного атома фтора. В других вариантах осуществления, фторэтил замещен с помощью двух атомов фтора, и в других вариантах осуществления, фторэтил замещен с помощью трех атомов фтора.

В тридцать пятом варианте осуществления, для соединения формулы I, IA или IB, или его фармацевтически приемлемой соли, n представляет собой 1; J^B представляет собой F; и остальные переменные описаны в любом одном из девятого - двадцать второго вариантах осуществления.

В тридцать шестом варианте осуществления, для соединения формулы I, IA или IB, или его фармацевтически приемлемой соли, n представляет собой 0; и остальные переменные описаны в любом одном из девятого - двадцать второго вариантах осуществления.

В тридцать седьмом варианте осуществления, для соединения формулы I, IA или IB, или его фармацевтически приемлемой соли, J^D представляет собой H, F, Cl, метил, этил или фторметил, или фторэтил, где указанный фторметил или фторэтил замещен с помощью от 1 до 3 атомов фтора; и остальные переменные описаны в любом одном из девятого - тридцать шестого вариантах осуществления. В некоторых вариантах осуществления, фторметил замещен с помощью двух атомов фтора (то есть $-CHF_2$), и в других вариантах осуществления, фторметил замещен с помощью трех атомов фтора (то есть $-CF_3$). В других вариантах осуществления, фторэтил замещен с помощью одного атома фтора. В других вариантах осуществления, фторэтил замещен с помощью двух атомов фтора, и в других вариантах осуществления, фторэтил замещен с помощью трех атомов фтора.

В тридцать восьмом варианте осуществления, для соединения формулы I, IA или IB, или его фармацевтически приемлемой соли, J^D представляет собой H или F, и все другие переменные определены в любом одном из девятого - тридцать седьмого вариантах осуществления. В некоторых вариантах осуществления, J^D представляет собой F. В некоторых вариантах осуществления, J^D представляет собой H.

В тридцать девятом варианте осуществления, для соединения формулы I, IA или IB, или его фармацевтически приемлемой соли, J^D представляет собой водород; и остальные переменные описаны в любом одном из девятого - тридцать седьмого вариантах осуществления.

В сороковом варианте осуществления, для соединения формулы I, IA или IB, или его фармацевтически приемлемой соли, J^D представляет собой F; и остальные переменные описаны в любом одном из девятого - тридцать седьмого вариантах осуществления.

В сорок первом варианте осуществления, для соединения формулы I, IA или IB, или его фармацевтически приемлемой соли, J^C представляет собой H, Cl, F, метил, этил, фторэтил или фторметил, замещенный с помощью от 1 до 3 атомов фтора; и остальные

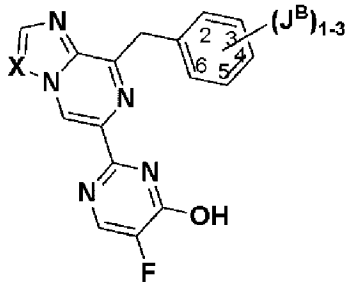
переменные описаны в любом одном из девятого - сорокового вариантах осуществления. В некоторых вариантах осуществления, фторметил замещен с помощью двух атомов фтора (то есть $-CHF_2$), и в других вариантах осуществления, фторметил замещен с помощью трех атомов фтора (то есть $-CF_3$). В других вариантах осуществления, фторэтил замещен с помощью одного атома фтора. В других вариантах осуществления, фторэтил замещен с помощью двух атомов фтора, и в других вариантах осуществления, фторэтил замещен с помощью трех атомов фтора.

В сорок втором варианте осуществления, для соединения формулы I, IA или IB, или его фармацевтически приемлемой соли, J^C представляет собой H, Cl или F; и остальные переменные описаны в любом одном из девятого - сорокового вариантах осуществления.

В сорок третьем варианте осуществления, для соединения формулы I, IA или IB, или его фармацевтически приемлемой соли, J^C представляет собой H, F, метил или фторметил; и остальные переменные описаны в любом одном из девятого - сорокового вариантах осуществления. В некоторых вариантах осуществления, фторметил замещен с помощью двух атомов фтора (то есть $-CHF_2$), и в других вариантах осуществления, фторметил замещен с помощью трех атомов фтора (то есть $-CF_3$).

В сорок четвертом варианте осуществления, для соединения формулы I, IA или IB, или его фармацевтически приемлемой соли, J^C представляет собой H или F; и остальные переменные описаны в любом одном из девятого - сорокового вариантах осуществления. В некоторых вариантах осуществления, J^C представляет собой H.

В сорок пятом варианте осуществления, соединение по настоящему изобретению представляет собой соединение, представленное формулой IC:



Формула IC ,

или его фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой N или $C(J^{C1})$, где, когда X представляет собой $C(J^{C1})$, его обозначают в таблице ниже как C; и определения для переменных X, J^{C1} и J^B описаны в таблице ниже; кроме того, где Me представляет метильную группу, и Me-F представляет фторированную метильную группу, замещенную с помощью от 1 до 3 атомов фтора (то есть $-CH_2F$, $-CHF_2$ или CF_3):

Соединение №	Положение J^B на фенильном кольце и определение J^B					X	J^{C1}
	2	3	4	5	6		

I-27		F				C	F
I-28			F			C	H
I-29			F			N	-
I-30			F			C	F
I-31	F	F				C	F
I-32	F		F			C	H
I-33	F		F			N	-
I-34	F		F			C	F
I-35	F				F	C	H
I-36	F				F	N	-
I-37	F				F	C	F
I-38		F	F			C	H
I-39		F	F			N	-
I-40		F	F			C	F
I-41		F		F		C	F
I-42		F			F	C	H
I-43		F			F	N	-
I-44		F			F	C	F
I-45	F	Me				C	H
I-46	F	Me				N	-
I-47	F	Me				C	F
I-48	Me	F				C	H
I-49	Me	F				N	-
I-50	Me	F				C	F
I-51	F		Me			C	H
I-52	F		Me			N	-
I-53	F		Me			C	F
I-54	Me		F			C	H
I-55	Me		F			N	-
I-56	Me		F			C	F
I-57	F			Me		C	H
I-58	F			Me		C	F
I-59	F			Me		N	-
I-60	Me			F		C	H

I-61	Me			F		C	F
I-62	Me			F		N	-
I-63	F				Me	C	H
I-64	F				Me	N	-
I-65	F				Me	C	F
I-66	Me				F	C	H
I-67	Me				F	N	-
I-68	Me				F	C	F
I-69		F	Me			N	-
I-70		F	Me			C	F
I-71		Me	F			C	H
I-72		Me	F			N	-
I-73		Me	F			C	F
I-74		F		Me		C	H
I-75		F		Me		N	-
I-76		F		Me		C	F
I-77		Me		F		C	H
I-78		Me		F		N	-
I-79		Me		F		C	F
I-80		Me			F	C	H
I-81		Me			F	N	-
I-82		Me			F	C	F
I-83		F			Me	C	H
I-84		F			Me	N	-
I-85		F			Me	C	F
I-86	F	F	Me			C	H
I-87	F	F	Me			N	-
I-88	F	F	Me			C	F
I-89	F	F		Me		C	H
I-90	F	F		Me		N	-
I-91	F	F		Me		C	F
I-92	F	F			Me	C	H
I-93	F	F			Me	N	-
I-94	F	F			Me	C	F

I-95	F	Me	F			C	H
I-96	F	Me	F			N	-
I-97	F	Me	F			C	F
I-98	F		F	Me		C	H
I-99	F		F	Me		N	-
I-100	F		F	Me		C	F
I-101	F		F		Me	C	H
I-102	F		F		Me	N	-
I-103	F		F		Me	C	F
I-104	F	Me		F		C	H
I-105	F	Me		F		C	F
I-106	F	Me		F		N	-
I-107	F			F	Me	C	H
I-108	F			F	Me	C	F
I-109	F			F	Me	N	-
I-110	F	Me			F	C	H
I-111	F	Me			F	N	-
I-112	F	Me			F	C	F
I-113	F		Me		F	C	H
I-114	F		Me		F	N	-
I-115	F		Me		F	C	F
I-116	Me	F	F			C	H
I-117	Me	F	F			N	-
I-118	Me	F	F			C	F
I-119		F	F	Me		C	H
I-120		F	F	Me		N	-
I-121		F	F	Me		C	F
I-122		F	F		Me	C	H
I-123		F	F		Me	N	-
I-124		F	F		Me	C	F
I-125	Me	F		F		C	H
I-126	Me	F		F		N	-
I-127	Me	F		F		C	F
I-128		F	Me	F		N	-

I-129		F	Me	F		C	F
I-130	F	Me-F				C	H
I-131	F	Me-F				N	-
I-132	F	Me-F				C	F
I-133	Me-F	F				C	H
I-134	Me-F	F				N	-
I-135	Me-F	F				C	F
I-136	F		Me-F			C	H
I-137	F		Me-F			N	-
I-138	F		Me-F			C	F
I-139	Me-F		F			C	H
I-140	Me-F		F			N	-
I-141	Me-F		F			C	F
I-142	F			Me-F		C	H
I-143	F			Me-F		C	F
I-144	F			Me-F		N	-
I-145	Me-F			F		C	H
I-146	Me-F			F		C	F
I-147	Me-F			F		N	-
I-148	F				Me-F	C	H
I-149	F				Me-F	N	-
I-150	F				Me-F	C	F
I-151	Me-F				F	C	H
I-152	Me-F				F	N	-
I-153	Me-F				F	C	F
I-154		F	Me-F			N	-
I-155		F	Me-F			C	F
I-156		F	Me-F			C	H
I-157		Me-F	F			N	-
I-158		Me-F	F			C	H
I-159		Me-F	F			C	F
I-160		F		Me-F		C	H
I-161		F		Me-F		N	-
I-162		F		Me-F		C	F

I-163		Me-F		F		C	H
I-164		Me-F		F		N	-
I-165		Me-F		F		C	F
I-166		Me-F			F	C	H
I-167		Me-F			F	N	-
I-168		Me-F			F	C	F
I-169		F			Me-F	C	H
I-170		F			Me-F	N	-
I-171		F			Me-F	C	F
I-172	F	F	Me-F			C	H
I-173	F	F	Me-F			N	-
I-174	F	F	Me-F			C	F
I-175	F	F		Me-F		C	H
I-176	F	F		Me-F		N	-
I-177	F	F		Me-F		C	F
I-178	F	F			Me-F	C	H
I-179	F	F			Me-F	N	-
I-180	F	F			Me-F	C	F
I-181	F	Me-F	F			C	H
I-182	F	Me-F	F			N	-
I-183	F	Me-F	F			C	F
I-184	F		F	Me-F		C	H
I-185	F		F	Me-F		N	-
I-186	F		F	Me-F		C	F
I-187	F		F		Me-F	C	H
I-188	F		F		Me-F	N	-
I-189	F		F		Me-F	C	F
I-190	F	Me-F		F		C	H
I-191	F	Me-F		F		C	F
I-192	F	Me-F		F		N	-
I-193	F			F	Me-F	C	H
I-194	F			F	Me-F	C	F
I-195	F			F	Me-F	N	-
I-196	F	Me-F			F	C	H

I-197	F	Me-F			F	N	-
I-198	F	Me-F			F	C	F
I-199	F		Me-F		F	C	H
I-200	F		Me-F		F	N	-
I-201	F		Me-F		F	C	F
I-202	Me-F	F	F			C	H
I-203	Me-F	F	F			N	-
I-204	Me-F	F	F			C	F
I-205		F	F	Me-F		C	H
I-206		F	F	Me-F		N	-
I-207		F	F	Me-F		C	F
I-208		F	F		Me-F	C	H
I-209		F	F		Me-F	N	-
I-210		F	F		Me-F	C	F
I-211	Me-F	F		F		C	H
I-212	Me-F	F		F		N	-
I-213	Me-F	F		F		C	F
I-214		F	Me-F	F		N	-
I-215		F	Me-F	F		C	F
I-216		F	Me-F	F		C	H

Фармацевтически приемлемые соли по изобретению.

"Фармацевтически приемлемые соли" описанных в изобретении соединений включают соли, образованные из указанных соединений при смешении их с неорганическими или органическими кислотами или основаниями. В некоторых вариантах осуществления, соли могут быть приготовлены in situ в процессе окончательного выделения и очистки соединений. В других вариантах осуществления, соли могут быть получены из свободной формы соединения на отдельной стадии синтеза. Приготовление описанных выше фармацевтически приемлемых солей и других типичных фармацевтически приемлемых солей более подробно описано в публикации Berg et al., "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci., 1977:66:1-19, полное содержание которой включено в настоящее изобретение путем ссылки на нее. Фармацевтически приемлемые соли соединения из любого одного соединения из таблиц I-VI или формулы I представляют собой соли, которые могут быть применяться в медицине. Однако, соли, которые не являются фармацевтически приемлемыми, могут применяться при получении соединений из таблиц I-VI или формулы I или их фармацевтически приемлемых солей.

В случае, когда описанное в изобретение соединение (например, соединение из

таблиц I-VI или соединение, представленное формулой I) обладает кислотными свойствами, соответствующие "фармацевтически приемлемые соли" относятся к солям, приготовленным из фармацевтически приемлемых нетоксичных оснований, включающих неорганические и органические основания. Соли, образованные с неорганическими основаниями, включают соли алюминия, аммония, кальция, меди, железа, лития, магния, марганца(III), марганца(II), калия, натрия, цинка и других подобных катионов. Конкретные варианты осуществления включают соли аммония, кальция, магния, калия и натрия. Соли, образованные с фармацевтически приемлемыми органическими нетоксичными основаниями, включают соли первичных, вторичных и третичных аминов, замещенных аминов, включая природные замещенные амины, циклические амины, аргинин, бетаин, кофеин, холин, N, N1-дибензилэтилениамин, диэтиламин, 2-диэтиламиноэтанол, 2-диметиламиноэтанол, этаноламин, этилендиамин, N-этилморфолин, N-этилпиперидин, глюкамин, глюкозамин, гистидин, гидрабамин, изопропиламин, лизин, метилглюкамин, морфолин, пиперазин, пиперидин, полиаминовые смолы, прокаин, пурины, теобромин, триэтиламин, триметиламин, трипропиламин, трометамин и другие подобные амины.

В некоторых вариантах осуществления, соединения по настоящему изобретению имеют кислотную OH группу, которая может реагировать с основанием (например, с фармацевтически приемлемым нетоксичным основанием) с образованием соли (например, фармацевтически приемлемой соли). В некоторых вариантах осуществления, соль представляет собой соль аммония, кальция, магния, калия или натрия. В некоторых вариантах осуществления, соль представляет собой соль натрия.

В случае, когда описанное в изобретение соединение (например, соединение из таблиц I-VI или соединение, представленное формулой I) обладает основными свойствами, соли могут быть приготовлены из фармацевтически приемлемых нетоксичных кислот, включающих неорганические и органические кислоты. Такие кислоты и их соли включают ацетат, уксусную кислоту, кислый цитрат, кислый фосфат, аскорбат, бензолсульфоновую кислоту, бензолсульфонат, бензойную кислоту, бензоат, бромид, бисульфат, битартрат, камфорсульфоновую кислоту, хлорид, цитрат, лимонную кислоту, этансульфонат, этансульфоновую кислоту, формиат, фумарат, фумаровую кислоту, гентизинат, глюконат, глюконовую кислоту, глюкуронат, глутамат, глутаминовую кислоту, бромистоводородную кислоту, хлористоводородную кислоту, йодид, изетионовую кислоту, изоникотинат, лактат, молочную кислоту, малеат, малеиновую кислоту, яблочную кислоту, миндальную кислоту, метансульфоновую кислоту, метансульфонат, слизевую кислоту, нитрат, азотную кислоту, олеат, оксалат, памовую кислоту, памоат (то есть 1,1'-метилен-бис-(2-гидрокси-3-нафтоат)), пантотеновую кислоту, пантотенат, фосфат, фосфорную, сахарат, салицилат, янтарную кислоту, сукцинат, серную кислоту, сульфат, таннат, тартрат, винную кислоту, п-толуолсульфонат, п-толуолсульфоновую кислоту и другие подобные соли и кислоты. Конкретные варианты осуществления включают лимонную, бромистоводородную,

соляную, малеиновую, фосфорную, серную и винную кислоты.

Наряду с описанными в изобретении соединениями, их фармацевтически приемлемые соли могут также применяться в композициях для лечения или предотвращения указанных в изобретении заболеваний.

Фармацевтические композиции и способы введения.

Во втором аспекте, изобретение относится к фармацевтическим композициям, включающим описанное в изобретении соединение (например, соединение из таблиц I-VI или соединение, представленное формулой I, или его фармацевтически приемлемую соль) и, по меньшей мере, одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество или носитель.

В некоторых вариантах осуществления, фармацевтическая композиция по настоящему изобретению включает соединение, соответствующее любому одному из соединений, описанных в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом, десятом, одиннадцатом, двенадцатом, тринадцатом, четырнадцатом, пятнадцатом, шестнадцатом, семнадцатом, восемнадцатом, девятнадцатом, двадцатом, двадцать первом, двадцать втором, двадцать третьем, двадцать четвертом, двадцать пятом, двадцать шестом, двадцать седьмом двадцать восьмом вариантах осуществления, или его фармацевтически приемлемую соль и, по меньшей мере, одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество или носитель.

Раскрытые в изобретении соединения и их фармацевтически приемлемые соли могут быть приготовлены в форме фармацевтических композиций или в виде "лекарственных форм".

Типичную лекарственную форму приготавливают путем смешения описанного в изобретении соединения (например, соединения из таблиц I-VI или соединения, представленного формулой I, или его фармацевтически приемлемой соли) и носителя, разбавителя или вспомогательного вещества. Соответствующие носители, разбавители и вспомогательные вещества хорошо известны специалистам в данной области и включают материалы, такие как углеводы, воски, водорастворимые и/или набухающие полимеры, гидрофильные или гидрофобные материалы, желатин, масла, растворители, вода и другие подобные материалы. Использование конкретного носителя, разбавителя или вспомогательного вещества будет зависеть от способа и цели, для которых приготавливают описанное в изобретении соединение (например, соединение из таблиц I-VI или соединение, представленное формулой I, или его фармацевтически приемлемую соль). Растворители обычно выбирают из растворителей, признанных специалистами в данной области безопасными (GRAS-Generally Regarded as Safe) для введения млекопитающим. Как правило, безопасными растворителями являются нетоксичные водные растворители, такие как вода и другие нетоксичные растворители, растворимые или смешивающиеся в воде. Подходящими водными растворителями являются вода, этанол, пропиленгликоль, полиэтиленгликоли (например, PEG400, PEG300) и другие подобные растворители, и их смеси. Лекарственные формы могут также включать другие

вспомогательные вещества, такие как один или более буферов, стабилизаторов, антиадгезивов, поверхностно-активных веществ, смачивающих веществ, смазывающих веществ, эмульгаторов, связующих веществ, суспендирующих веществ, дезинтегрантов, наполнителей, сорбентов, покрытий (например, энтеральных или с замедленным высвобождением), консервантов, антиоксидантов, непрозрачных средств, глидантов, вспомогательных веществ, используемых в производственном процессе, окрашивающих веществ, подсластителей, ароматизирующих добавок, вкусовых добавок и других известных добавок для придания привлекательного внешнего вида лекарственному средству (то есть соединению из таблиц I-VI, соединению, представленного формулой I или его фармацевтической композиции) или для облегчения процесса производстве фармацевтического продукта (то есть лекарственного препарата).

Приемлемыми разбавителями, носителями, вспомогательными веществами и стабилизаторами являются те из них, которые нетоксичны для реципиентов в используемых дозах и концентрациях, и они включают буферы, такие как фосфатный, цитратный и приготовленные их других органических кислот; антиоксиданты, включающие аскорбиновую кислоту и метионин; консерванты (такие как октадецилдиметилбензиламмония хлорид; гексаметония хлорид; бензалкония хлорид, бензетония хлорид; фенол, бутиловый или бензиловый спирт; алкилпарабены, такие как метил- или пропилпарабен; катехин; резорцин; циклогексанол; 3-пентанол и м-крезол); белки, такие как сывороточный альбумин, желатин или иммуноглобулины; гидрофильные полимеры, такие как поливинилпирролидон; аминокислоты, такие как глицин, глутамин, аспарагин, гистидин, аргинин или лизин; моносахариды, дисахариды и другие углеводы, включая глюкозу, маннозу или декстрины; хелатообразующие реагенты, такие как EDTA; сахара, такие как сахароза, маннит, трегалоза или сорбит; солеобразующие противоионы, такие как натрий; комплексы металлов (например, комплексы Zn-белок); и/или неионные поверхностно активные вещества, такие как TWEEN™, PLURONICS™ или полиэтиленгликоль (PEG). Активные фармацевтические ингредиенты могут быть также заключены в микрокапсулы, приготовленные, например, методами коацервации или межфазной полимеризации, например, в микрокапсулы из гидроксиметилцеллюлозы или желатина и микрокапсулы из полиметилметацилата, соответственно; в коллоидные системы доставки лекарств (например, липосомы, альбуминовые микросферы, микроэмульсии, наночастицы и нанокапсулы) или в макроэмульсии. Такие методы раскрыты в монографии Remington's: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition, University of the Sciences in Philadelphia, Eds., 2005 (в изобретении используется сокращенное название "Remington's").

Лекарственные формы могут быть приготовлены традиционными методами растворения и смешения.

Используемый в изобретении термин "терапевтически эффективное количество" обозначает то количество активного соединения или лекарственного средства, которое позволяет достигать биологического или лечебного ответа в ткани, системе, у животного

или человека, которого пытается добиться научный сотрудник, ветеринар, врач или другой клиницист. Вводимое терапевтически эффективное количество соединения будут выбирать, исходя из этих соображений, и оно составляет минимальное количество, необходимое для облегчения, выздоровления или лечения заболевания или одного или более его симптомов.

Термины "вводить" или "введение" применительно к соединению, композиции или лекарственной форме по изобретению обозначают введение соединения, композиции или лекарственной формы в систему субъекта или пациента, нуждающегося в этом. В случае, когда соединение по изобретению применяют в комбинации с одним или более другими активными лекарственными средствами, подразумевается, что "введение" и его варианты включают одновременное и/или последовательное введение соединения, композиции или лекарственной формы и других активных лекарственных средств.

Описанные в изобретении композиции могут быть введены системно или местно, например, перорально (включая, но этим не ограничивая, твердые лекарственные формы, в том числе твердые и мягкие капсулы (например, желатиновые капсулы), таблетки, пилюли, порошки, сублингвальные таблетки, пастилки, леденцы и гранулы; и жидкие лекарственные формы, включающие, но этим не ограничивая, фармацевтически приемлемые эмульсии, микроэмульсии, водные или масляные растворы, суспензии, сиропы и элексиры, путем ингаляции (например, с использованием аэрозоля, газа, ингалятора, небулайзера или других подобных устройств), в ухо (например, используя ушные капли), местно (например, используя кремы, гели, ингаляционные формы, линименты, лосьоны, мази, пластыри, пасты, порошки, растворы, спреи, трансдермальные пластыри, и другие подобные средства), офтальмологически (например, с помощью глазных капель, офтальмологических гелей, офтальмологических мазей), ректально (например, используя клизмы или суппозитории), назально, буккально, вагинально (например, используя спринцовки, внутриматочные устройства, вагинальные суппозитории, вагинальные кольца или таблетки, и другие подобные средства), посредством ушных капель, посредством имплантированного резервуара или других подобных средств, или парентерально в зависимости от тяжести и типа подвергаемого лечению заболевания. Используемый в изобретении термин "парентеральный" включает, но этим не ограничивая, подкожную, внутривенную, внутримышечную, интраартикулярную, интрасиновиальную, интрастернальную, интратекальную, внутрипеченочную, внутриочаговую и интракраниальную инъекцию или инфузию. Предпочтительно, когда композиции вводят перорально, интраперитонеально или внутривенно.

Лекарственные формы соединения, предназначенные для перорального применения, могут быть приготовлены любым методом, известным в данной области для производства фармацевтической композиции.

В твердых лекарственных формах, активное соединение смешивают, по меньшей мере, с одним инертным фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом или

носителем, таким как цитрат натрия или дикальцийфосфат и/или a) наполнителями или твердыми разбавителями, такими как крахмал, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит, кремниевая кислота; b) связующими веществами, такими как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидинон, сахароза и аравийская камедь; c) увлажнителями, такими как глицерин; d) дезинтегрирующими веществами, такими как агар-агар, карбонат кальция, картофельный крахмал или крахмал из тапиоки, альгиновая кислота, конкретные силикаты и карбонат натрия; e) реагентами, замедляющими растворение, такими как парафин; f) ускорителями всасывания, такими как четвертичные аммониевые соединения, g) смачивающими веществами, такими как, цетиловый спирт и моностеарат глицерина; h) абсорбентами, такими как каолин и бентонитовая глина; i) смазывающими веществами, такими как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия, и их смесями. Таблетки могут не иметь покрытия или на них могут быть нанесены покрытия известными методами, включающими микрокапсулирование, для маскирования неприятного вкуса или для замедления распада и всасывания в желудочно-кишечном тракте и, вследствие этого, для обеспечения пролонгированного действия в течение длительного периода времени. Например, может быть использован материал, обеспечивающий замедленное высвобождение, такой как глицерил моностеарат или глицерил дистеарат, сам по себе или вместе с воском. Может быть использован водорастворимый материал для маскирования вкуса, такой как гидроксипропил-метилцеллюлоза или гидроксипропилцеллюлоза.

Помимо активных соединений, жидкие лекарственные формы могут содержать инертные разбавители, обычно используемые в данной области, например, воду или другие растворители, солюбилизирующие средства и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, диметилформамид, масла (в частности, хлопковое масло, арахисовое масло, кукурузное масло, масло зародышей пшеницы, оливковое масло, касторовое масло, кунжутное масло), глицерин, тетрагидрофурфуриловый спирт, полиэтиленгликоли и эфиры жирных кислот и сорбитана, и их смеси. Помимо инертных разбавителей, пероральные композиции могут также включать вспомогательные вещества, такие как смачивающие вещества, эмульгаторы и суспендирующие вещества, подсластители, вещества, корригирующие вкус и запах лекарственного средства, и ароматизирующие вещества.

Пероральные композиции (твердые или жидкие) могут также включать вспомогательное вещество и адъюванты, такие как диспергирующие или смачивающие вещества, такие как фосфатид природного происхождения (например, лецитин), продукт конденсации алкиленоксида с жирной кислотой (например, полиоксиэтиленстеарат), продукт конденсации оксида этилена с длинноцепочечным алифатическим спиртом (например, гептадекаэтиленоксицетанол), продукт конденсации оксида этилена с неполным эфиром, образованным жирной кислотой и гекситоловым ангидридом

(например, полиоксиэтиленсорбитанмоноолеат); эмульгаторы и суспендирующие вещества, такие как карбоксиметилцеллюлоза натрия, кроскармеллоза, повидон, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, альгинат натрия, поливинилпирролидон, трагакантовая камедь и аравийская камедь; подсластители, вещества, корригирующие вкус и запах лекарственного средства, и ароматизирующие добавки; и/или один или более консервантов, таких как этил или н-пропил п-гидрокси-бензоат, одно или более окрашивающих веществ, одно или более ароматизирующих веществ и один или более подсластителей, таких как сахароза или сахарин.

Фармацевтические композиции могут быть также введены в форме назального аэрозоля или ингаляции. Такие композиции приготавливают известными в фармацевтике методами, и они могут быть приготовлены в виде растворов в физиологическом растворе с использованием бензилового спирта или других подходящих консервантов, промоторов абсорбции для повышения биодоступности, фторуглеродов и/или других обычных солюбилизирующих или диспергирующих веществ. Лекарственные формы, применяемые для внутрилегочного или назального введения, имеют размер частиц, например, в диапазоне от 0,1 до 500 мкм (включая частицы в диапазоне от 0,1 до 500 мкм с шагом увеличения, например, 0,5, 1, 30, 35 мкм и так далее), которые вводят путем быстрого вдыхания через носовой ход или вдыхания через рот, для достижения альвеолярных мешочков.

Описанные в настоящем изобретении фармацевтические композиции могут также применяться местно, особенно если объектом лечения являются области или органы, легко доступные для местного применения, в том числе заболевания глаз, уха, кожи или нижних отделов кишечного тракта. Для каждой из этих областей или органов могут быть легко приготовлены соответствующие лекарственные формы для местного применения. Активный компонент смешивают в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и любыми требующимися консервантами или буферами, в зависимости от обстоятельств.

Для местного применения, фармацевтические композиции могут быть приготовлены в форме подходящей мази, содержащей активный компонент, суспендированный или растворенный в одном или более носителях. Носители для местного применения соединений по настоящему изобретению включают, но этим не ограничивая, минеральное масло, вазелиновое масло, белый вазелин, пропиленгликоль, полиоксиэтилен, соединение полиоксипропилена, эмульгирующий воск и воду. В качестве варианта, фармацевтические композиции могут быть приготовлены в форме подходящего лосьона или крема, содержащего активные компоненты, суспендированные или растворенные в одном или более фармацевтически приемлемых носителях. Подходящие носители включают, но этим не ограничивая, минеральное масло, сорбитан моностеарат, полисорбат 60, цетиловые эфиры воска, цетеариловый спирт, 2-октилдодеканол, бензиловый спирт и воду.

В качестве варианта, активные ингредиенты могут быть приготовлены в форме

крема с кремовой основой в виде эмульсии масло-в-воде. При необходимости, водная фаза кремовой основы может включать многоатомный спирт, то есть спирт с двумя или более гидроксильными группами, например, пропиленгликоль, бутан-1,3-диол, маннит, сорбит, глицерин, полиэтиленгликоль (включая PEG 400) и их смеси. Желательно, чтобы лекарственные формы для местного применения включали соединение, которое улучшает абсорбцию или проникновение активного ингредиента через кожу или другие пораженные участки. Примеры таких веществ, улучшающих проникновение через кожу, включают диметилсульфоксид и его родственные аналоги.

Масляная фаза эмульсий, приготовленных с использованием соединения из таблиц I-VI или формулы I, может быть сформирована из известных ингредиентов известным способом. Несмотря на то, что фаза может включать только эмульгатор (иначе называемый эмульгентом), тем не менее, желательно, чтобы она включала смесь, по меньшей мере, одного эмульгатора с жиром или маслом, или и с жиром и с маслом. Гидрофильный эмульгатор может быть введен вместе с липофильным эмульгатором, выполняющим роль стабилизатора. В некоторых вариантах осуществления, эмульгатор включает как масло, так и жир. Вместе эмульгатор (эмульгаторы) со стабилизатором (стабилизаторами) или без него (без них) образуют так называемый эмульгирующий воск, а воск вместе с маслом и жиром образуют так называемую эмульгирующую мазевую основу, которая образует маслянистую дисперсную фазу кремовых составов. Эмульгаторы и стабилизаторы эмульсии, подходящие для использования в лекарственной форме соединения из таблиц I-VI или формулы I, включают Tween^{TM}-60, Span^{TM}-80, цетостеариловый спирт, бензиловый спирт, миристиловый спирт, глицерилмоностеарат и лаурилсульфат натрия.

Кроме того, в настоящем изобретении предусмотрено использование трансдермальных пластырей, которые обладают дополнительным преимуществом, обусловленным возможностью контролируемой доставки соединения в организм. Такие лекарственные формы могут быть приготовлены путем растворения или распределения соединения в соответствующей среде. Для увеличения скорости прохождения соединения через кожу могут быть использованы усилители абсорбции. Скорость может контролироваться либо с помощью регулирующей скорость мембраны, либо путем диспергирования соединения в полимерной матрице или геле.

Для офтальмологического применения, фармацевтические композиции могут быть приготовлены в виде микронизированных суспензий в изотоническом стерильном физиологическом растворе со скорректированной величиной pH, или, предпочтительно, в виде растворов в изотоническом стерильном физиологическом растворе со скорректированной величиной pH, с консервантом, таким как бензилалкония хлорид, или без консерванта. В качестве варианта, для офтальмологического применения, фармацевтические композиции могут быть приготовлены в виде мази, такой как вазелин. Для лечения глаз или других наружных тканей, например, полости рта или кожи, лекарственные формы могут применяться в виде мази или крема, содержащего активный

ингредиент (ингредиенты) в количестве, например, от 0,075 до 20 масс.%. В случае приготовления соединения в форме мази, активные ингредиенты могут быть использованы либо с масляной, парафиновой, либо смешивающейся с водой мазевой основой.

Предпочтительно, когда композиции для ректального или вагинального введения представляют собой суппозитории, которые могут быть приготовлены путем смешивания описанных в настоящем изобретении соединений с подходящими нераздражающими вспомогательными веществами или носителями, такими как масло какао, пчелиный воск, полиэтиленгликоль или суппозиторный воск, которые находятся в твердом состоянии при температуре окружающей среды, но переходят в жидкое состояние при температуре тела и, поэтому, плавятся в прямой кишке или полости влагалища и высвобождают активное соединение. Другие лекарственные формы, применяемые для вагинального введения, могут быть представлены в форме пессариев, тампонов, кремов, гелей, паст, пен или спреев.

Стерильные инъекционные формы описанных в изобретении композиций (например, для парентерального введения) могут представлять собой водные или масляные суспензии. Эти суспензии могут быть приготовлены в известными в данной области методами с использованием подходящих диспергирующих или смачивающих веществ и суспендирующих веществ (в том числе описанных в предыдущем параграфе). Стерильный инъекционный препарат может также представлять собой стерильный инъекционный раствор или суспензию в нетоксичном приемлемом для парентерального введения разбавителе или растворителе, например, в виде раствора в 1,3-бутандиоле. В качестве приемлемых носителей и растворителей могут быть использованы вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, в качестве растворителя или суспендирующей среды обычно используют стерильные нелетучие масла. Для этой цели, может быть использовано любое нераздражающее нелетучее масло, в том числе синтетические моно- или диглицериды. При приготовлении инъекционных препаратов могут применяться жирные кислоты, такие как олеиновая кислота и ее глицеридные производные в форме натуральных фармацевтически приемлемых масел, таких как растительное масло, например, арахисовое масло, оливковое масло, кунжутное масло или кокосовое масло, в частности, в их полиоксиэтилированных вариантах, или минеральное масло, например, жидкий парафин. Эти масляные растворы или суспензии могут также содержать длинноцепочечный спиртовой разбавитель или диспергирующее вещество, такое как карбоксиметилцеллюлоза, или аналогичные диспергирующие вещества, которые обычно используют при приготовлении фармацевтически приемлемых лекарственных форм, в том числе эмульсий и суспензий. Другие широко используемые поверхностно-активные вещества, такие как Tween, Span, и другие эмульгаторы или усилители биодоступности, которые обычно применяют при изготовлении фармацевтически приемлемых твердых, жидких или других дозированных форм, также могут быть использованы при приготовлении инъекционных лекарственных форм. Масляные

суспензии могут содержать загуститель, например пчелиный воск, твердый парафин или цетиловый спирт. Для получения приятного на вкус перорального препарата, в него могут быть добавлены подсластители, такие как описанные выше, и ароматизаторы. Эти композиции могут быть подвергнуты консервации путем добавления антиоксиданта, такого как бутилированный гидроксианизол или альфа-токоферол.

В другом аспекте, соединение из таблиц I-VI или формулы I или его фармацевтически приемлемая соль могут быть приготовлены в форме композиции, используемой в ветеринарии, включающий соответствующий носитель. Используемые в ветеринарии носители представляют собой материалы, применяемые для введения композиции, и они могут быть твердыми, жидкими или газообразными материалами, которые должны быть также и инертными и совместимыми с активным ингредиентом. Эти используемые в ветеринарии композиции могут быть введены парентерально, перорально или любым другим требуемым способом.

Терапевтические методы

В другом аспекте, в изобретении также предлагается способ лечения заболевания у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение, в форме монотерапии или комбинированной терапии, терапевтически эффективного количества соединения из таблиц I-VI или формулы I или его фармацевтически приемлемой соли субъекту, где заболевание представляет собой заболевание, на которое оказывает положительный эффект стимуляция sGC или повышение концентрации NO или cGMP или того и другого, или повышенная регуляция пути NO-sGC-cGMP. В изобретении также предлагается способ лечения заболевания у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение, в форме монотерапии или комбинированной терапии, фармацевтической композиции или лекарственной формы, включающей соединение из таблиц I-VI или формулы I, или его фармацевтически приемлемую соль, субъекту, где заболевание представляет собой заболевание, на которое оказывает положительный эффект стимуляция sGC или повышение концентрации NO или cGMP или того и другого, или повышенная регуляция пути NO-sGC-cGMP.

Десятый вариант осуществления изобретения представляет собой способ лечения заболевания у субъекта, нуждающегося в лечении, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения из любого одного из соединений, описанных в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом или восьмом варианте осуществления, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, описанной в девятом варианте осуществления, субъекту, нуждающемуся в лечении.

В некоторых вариантах осуществления, раскрытые в изобретении соединения представляют собой стимуляторы sGC, которые могут применяться при предотвращении и/или лечении заболеваний, характеризующихся нежелательной пониженной биодоступностью NO и/или восприимчивостью к NO, таких как заболевания, ассоциированные с состояниями окислительного стресса или нитрозативного стресса.

Повышение концентрации cGMP приводит к вазодилатации, ингибированию агрегации и адгезии тромбоцитов, антигипертензивным эффектам, антиремоделирующим эффектам, антиапоптотическим эффектам, противовоспалительным, антифибротическим эффектам, метаболическим эффектам, эффектам передачи нейронных сигналов и митохондриальным эффектам. В силу этого, стимуляторы sGC могут применяться для лечения и/или предотвращения целого ряда заболеваний.

Конкретные заболевания или расстройства, лечение и/или предотвращение которых может быть осуществлено путем использования стимулятора sGC по изобретения (например, путем использования соединения из таблиц I-VI или формулы I и его фармацевтически приемлемых солей), включают, но этим не ограничивая, приведенные далее заболевания:

абеталипопротеинемия, ахалазия (например, ахалазия пищевода), синдром острой дыхательной недостаточности (ARDS), адгезивный капсулит, возрастные нарушения способности к обучению и памяти, возрастная потеря памяти, алкоголизм, алопеция или потеря волос, высотная болезнь, болезнь Альцгеймера (включая заболевание, предшествующее болезни Альцгеймера, болезнь Альцгеймера легкой и средней степени тяжести, и болезнь Альцгеймера средней и тяжелой степени тяжести), боковой амиотрофический склероз (ALS или болезнь Лу Герига), анальные трещины, аневризма, стенокардия (например, стабильная или нестабильная стенокардия, вариантная стенокардия, стенокардия Принцметала, микрососудистая стенокардия), тревога или тревожные расстройства, аргининянтарная ацидурия, артериальные и венозные тромбозы, артрит, синдром Аспергера, астма и астматические заболевания, атаксия, телеангиэктазия, атеросклероз (например, атеросклероз, связанный с повреждением эндотелия, адгезией и агрегацией тромбоцитов и моноцитов, пролиферацией или миграцией гладких мышц), атрофический вагинит, синдром дефицита внимания (ADD) и синдром дефицита внимания с гиперактивностью (ADHD), аутизм и расстройства аутистического спектра, доброкачественная гиперплазия предстательной железы (BPH) или ее гипертрофия или разрастание, биполярное расстройство, обструкция выходного отверстия мочевого пузыря, синдром боли в мочевом пузыре (BPS), блефарит, нарушения костной ткани и углеводного обмена, заживление костей (например, срастание перелома после остеокластического ремоделирования костей, остеокластическая резорбция костей, образование новой кости), аневризма головного мозга, гипоксия головного мозга, метастазы рака, церебральная амилоидная ангиопатия (CAA) или конгофильная ангиопатия, церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (CADASIL или синдром CADASIL), перфузия головного мозга, заболевания мелких сосудов головного мозга, церебральный вазоспазм, химиотерапия головного мозга, дезинтегративное расстройство детского возраста, хронический бронхит, хроническая усталость, хроническая травматическая энцефалопатия (CTE), цилиопатии, цирроз (например, цирроз печени, цирроз печени, ассоциированный с хроническими заболеваниями печени, первичный билиарный цирроз),

сексуальная дисфункция, связанная с заболеваниями ЦНС, нарушения сна, связанные с заболеваниями ЦНС, когнитивное нарушение, связанное с болезнью Хантингтона, когнитивная дисфункция, когнитивное нарушение (например, сосудистое когнитивное нарушение, умеренное когнитивное нарушение, когнитивное нарушение, ассоциированное с диабетом, когнитивное нарушение, ассоциированное с рассеянным склерозом, когнитивное нарушение, ассоциированное с обструктивным апноэ во сне, когнитивное нарушение, ассоциированное с шизофренией (CIAS), когнитивное нарушение, ассоциированное с серповидно-клеточной болезнью, сотрясение мозга, врожденный миастенический синдром, заболевание соединительной ткани, последствия ишимического инсульта (апоплексического удара), консервирование кровезаменителей у травматологических больных, синдром CREST, болезнь Крона, муковисцидоз (CF), бредовое расстройство, деменция (например, сосудистая деменция, постинсультная деменция, деменция с тельцами Леви, деменция с дегенерацией лобной доли, деменция с дегенерацией фронтотемпоральной доли, деменция с кортикобазальной дегенерацией, деменция Крейтцфельдта-Якоба, ВИЧ-деменция, мультиинфарктная деменция, постоперационная деменция, стратегическая одноинфарктная деменция, ВИЧ-ассоциированная деменция (включая бессимптомное нейрокогнитивное нарушение (ANI), малое нейрокогнитивное расстройство (MND), ВИЧ-ассоциированная деменция (HAD, также называемая СПИД-дементным комплексом [ADC] или ВИЧ-энцефалопатией), пресенильная деменция (умеренное когнитивное расстройство, MCI), смешанная деменция, деменция Бинсвангера (субкортикальная артериосклеротическая энцефалопатия), деменция при болезни Паркинсона), демиелинизация, депрессивное состояние, депрессивное расстройство, дерматомиозит, диабетическая ангиопатия, диабетический макулярный отек, диабетические микроангиопатии, диабетические язвы или раны (например, диабетическая пищевая язва), заболевания, ассоциированные или связанные с метаболическим синдромом (например, ожирение, диабет, инсулинорезистентность, повышенный уровень глюкозы натощак, повышенный уровень инсулина натощак, повышенный уровень липидов), Заболевания, связанные с нарушениями нейротрансмиссии, заболевания, связанные с нарушением мозгового кровообращения, заболевания, связанные с нарушением нейродегенерации, заболевания, связанные с нарушением синаптической функции, заболевания, связанные с нейровоспалением, заболевания, связанные с нейротоксичностью, заболевания органов мужской и женской мочеполовой системы (доброкачественные и злокачественные), нарушения концентрации внимания у детей с проблемами обучения и памяти, синдром Дауна, наркомания, психотическое состояние, вызванное употреблением наркотических веществ, сухость глаз, мышечная дистрофия Дюшенна, контрактура Дюпюитрена, дискинезия (например, острая дискинезия, хроническая или поздняя дискинезия, немоторная дискинезия, леводопа-индуцированная дискинезия (ЛИД)), дисменгоррея (например, первичная дисменгоррея, вторичная дисменгоррея), диспаневрия, дисфагия, дистония (например, генерализованная дистония, фокальная дистония, сегментарная

дистония, сексуальная дистония, промежуточная дистония, острая дистоническая реакция, генетическая или первичная дистония), отек, электролитные нарушения (например, алкалемия, гипонатриемия), эмфизема, эндометриоз, эндотелиальная дисфункция или травма и заболевания, ассоциированные с эндотелиальной дисфункцией, эректильная дисфункция, ахалазия пищевода, болезнь Фабри, женская сексуальная дисфункция (например, дисфункция сексуального возбуждения у женщин), фибромиалгия, фиброз (например, эндомиокардиальный фиброз, фиброз предсердий, кардиальный интерстициальный фиброз, фиброз сердца, фиброз легких, фиброз глаз, фиброз кожи, фиброз кишечника, фиброз почек, интерстициальный фиброз почек, фиброз легких, идиопатический фиброз легких, прогрессирующий массивный фиброз легких, фиброз печени, фиброз средостения, забрюшинный фиброз, артрофиброз, фиброз костного мозга, миелофиброз, остеомиелофиброз, индуцированный ионизирующим излучением фиброз, фиброз поджелудочной железы), синдром ломкой Х-хромосомы, функциональная диспепсия, гастропарез, болезнь Гоше, генерализованные нарушения концентрации внимания, генерализованный психоз, глаукома, глиобластома, гломерулопатии (например, гломерулонефрит, острый гломерулонефрит, гломерулосклероз, фокальный сегментарный гломерулосклероз), гранулемы, черепно-мозговая травма, нарушение слуха (например, частичная потеря слуха, полная потеря слуха, частичная глухота, полная глухота, потеря слуха при воздействии шума), заболевания сердца (например, ремоделирование миокарда левого желудочка, систолическая дисфункция левого желудочка, ишемическая кардиомиопатия, дилатационная кардиомиопатия, алкогольная кардиомиопатия, кардиомиопатии накопления, врожденные пороки сердца, снижение коронарного кровотока, диастолическая или систолическая дисфункция, коронарная недостаточность, острый коронарный синдром, ишемическая болезнь сердца, аритмии, снижение преднагрузки на желудочки, гипертрофия сердца, гипертрофия правого отдела сердца, нарушения ритма предсердий и желудочков, нарушения проводимости сердца, атриовентрикулярные блокады I-III степени (AVB I-III), наджелудочковая тахиаритмия, преждевременное сокращение желудочков, фибрилляция предсердий, трепетание предсердий, фибрилляция желудочков, трепетание желудочков, желудочковые тахиаритмии, желудочковая тахикардия типа "пируэт", атриальные и желудочковые экстрасистолы, АВ-узловые экстрасистолы , синдром слабости синусного узла, АВ узловая реципрокная тахикардия, синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта, миокардиальная недостаточность, хронический, острый или вирусный миокардит, кардиогенный шок, ремоделирование сердца), сердечная недостаточность (HF; например: сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса (HFPEF), сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса (HFREF), острая сердечная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность, острые фазы имеющейся хронической сердечной недостаточности (ухудшение HF), транзиторная сердечная недостаточность, сердечная недостаточность после острой стадии, систолическая сердечная недостаточность, диастолическая сердечная недостаточность, застойная сердечная недостаточность, острая

декомпенсированная сердечная недостаточность, правожелудочковая недостаточность, общая сердечная недостаточность, гиперсистолическая сердечная недостаточность, сердечная недостаточность с клапанной недостаточностью, диабетическая сердечная недостаточность, сердечная недостаточность/кардиоренальный синдром, правосторонняя сердечная недостаточность), высокая концентрация ингибитора активатора плазминогена 1 (PA-1), высокий уровень фибриногена и липопротеина низкой плотности, гистиоцитоз X, болезнь Хантингтона или хорея (HD), гипераммониемия и сопутствующие заболевания, гипертензия (например, артериальная гипертензия, резистентная гипертензия, диабетическая гипертензия, идиопатическая гипертензия, эссенциальная гипертензия, вторичная гипертензия, гестационная гипертензия, портальная гипертензия, системная гипертензия, преэклампсия, повышение артериального давления при остром и хроническом коронарном синдроме), гипертония, гипертрофические рубцы, гипоактивное расстройство полового возбуждения, гипоперфузия, импотенция, воспалительные заболевания кишечника (например, болезнь Крона, язвенный колит), воспаление, вызванное церебральной малярией, воспаление, вызванное инфекционным заболеванием, воспалительная реакция при интраоперационной терапии, агрегация тромбоцитов, умственная отсталость, перемежающаяся хромота, интерстициальный цистит (IC), интрадиализная гипотензия, ишемия (например, церебральная ишемия, ишемия миокарда, тромбоэмболическая ишемия, критическая ишемия конечностей), келоиды, заболевания почек (например, хроническая болезнь почек, острая и хроническая почечная недостаточность, остаточные явления при почечной недостаточности, почечная недостаточность, связанная с отеком легких, почечная недостаточность, связанная с HF, почечная недостаточность, связанная с уремией или анемией, первичное заболевание почек, врожденное заболевание почек, прогрессирование поликистоза почек, отторжение трансплантата почки, заболевание почек, вызванное иммунным комплексом, аномально сниженная экскреция креатинина и/или воды, аномально повышенная концентрация в крови мочевины, азота, калия и/или креатинина, изменение активности почечных ферментов (например, глутамилсинтетазы), изменение осмолярности мочи или ее объема, повышение микроальбуминурии, макроальбуминурии, поражение гломерул и артериол, расширение канальцев, гиперфосфатемия, сосудистые заболевания почек, кисты почек, отек почек вследствие HF), психоз Корсакова, активация лейкоцитов, индуцированное леводопой аддиктивное поведение, склерозирующий лишай, липидные нарушения (например, избыточная жировая масса, избыточное количество подкожного жира, гиперлипидемии, дислипидемия, гиперхолестеринемии, пониженный уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (HDL-холестерина), умеренно повышенный уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (LDL-холестерин), гипертриглицеридемии, гиперглицеридемия, гипополипопротеинанемии, ситостеролемия, жировая болезнь печени, стеатоз печени или аномальное накопление липидов в печени, стеатоз сердца, почек или мышц, ситостеролемия, ксантоматоз, болезнь Танжера), заболевания печени (например, сосудистые заболевания печени, активация печеночных стеллатных клеток,

накопление печеночного фиброзного коллагена и общего коллагена, некровоспалительные и/или иммунологические заболевания печени, холестатические заболевания печени, ассоциированные с гранулематозными заболеваниями печени, холестатические заболевания печени, ассоциированные со злокачественными новообразованиями печени, холестатическое заболевание печени, ассоциированное с внутрипеченочным холестазом при беременности, холестатическое заболевание печени, ассоциированное с гепатитом, холестатическое заболевание печени, ассоциированное с сепсисом, холестатическое заболевание печени, ассоциированное с приемом лекарственных средств или с токсинами, холестатическое заболевание печени, ассоциированное с болезнью "трансплантат-против-хозяина", холестатическое заболевание печени после трансплантации печени, холестатическое заболевание печени, ассоциированное с холедохолитиазом, холестатическое заболевание печени, ассоциированное с опухолями желчных протоков, холестатическое заболевание печени, ассоциированное с карциномой поджелудочной железы, холестатическое заболевание печени, ассоциированное с синдромом Мириззи, холестатическое заболевание печени, ассоциированное со СПИДом, холангиопатия, холестатическое заболевание печени, ассоциированное с паразитами, холестатическое заболевание печени, ассоциированное с шистосомозом, гепатит, неалкогольный стеатогепатит (NASH, неалкогольная жировая дистрофия печени (NAFLD), вазоокклюзионная болезнь печени (VOD), синдром синусоидальной обструкции печени (SOS), печеночная энцефалопатия), локализованный тромбоз, синдромы нижних мочевых путей (LUTS), стеноз поясничного отдела позвоночного канала, волчаночный нефрит, волчанка или системная красная волчанка, микроальбуминурия, нарушения микроциркуляции, мигрень, легкое нейрокогнитивное расстройство (MND), ограниченная склеродермия, болезнь мойя-мойя, множественный лакунарный инфаркт, синдром множественной органной недостаточности (MODS), множественная органная недостаточность (MOF), множественный склероз (MS, включая клинически изолированный синдром (CIS), рецидивирующе-ремиттирующий MS (RRMS), первично-прогрессирующий MS (PPMS), вторично-прогрессирующий MS (SPMS)), множественная системная атрофия (MSA), инфаркт миокарда или сердечный приступ (например, инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, перенесенный инфаркт миокарда), миопическая неоваскуляризация хороидальных сосудов, невусы, наркотическая зависимость, нефропатии (например, диабетическая нефропатия, недиабетическая нефропатия, нефрит, нефропатия, индуцированная токсинами, нефропатия, индуцированная контрастными веществами, диабетический или недиабетический нефросклероз, нефротический синдром, пиелонефрит, нефрогенный фиброз), нейродегенеративные заболевания, нейрогенный мочевой пузырь и недержание мочи, нейровоспаление, неврологические расстройства, ассоциированные со снижением продукции оксида азота, нервно-мышечные заболевания (например, мышечная дистрофия Дюшенна (DMD), мышечная дистрофия Беккера (BMD), тазово-плечевая мышечная дистрофия, дистальные миопатии, миотонические дистрофии I и II типа, лице-лопаточно-

плечевая мышечная дистрофия, аутосомная и Х-сцепленная мышечная дистрофия Эмери-Дрейфуса, окулофарингеальная мышечная дистрофия, боковой амиотрофический склероз, спинальная мышечная атрофия (SMA)), нейромиелит зрительного нерва, невропатии (например, периферическая нейропатия, вегетативная нейропатия, нейропатия центральной нервной системы, нейропатия, вызванная химиотерапией, диабетическая нейропатия, болевые нейропатии, нейропатическая боль, неболевые нейропатии, болевая диабетическая нейропатия, неболевая диабетическая нейропатия, нейропатии, ассоциированные с заболеванием CNS (например, множественный склероз, MS), индуцированная ионизирующим излучением невропатия), нейропатическая боль, ассоциированная с опоясывающим лишаем, нейропатическая боль, ассоциированная с операцией на позвоночнике), обсессивно-компульсивное расстройство (OCD), обструктивный тромбоангинит, обструктивная уропатия, оэзинофильный фасциит, остеопороз, гиперактивный мочевой пузырь, боль (например, острая боль, центральный болевой синдром, воспалительная боль, послеоперационная боль, тоническая боль, висцеральная боль, боль при хромоте, орфанные синдромы боли (например, миотония, реагирующая на ацетазоламид, синдром аутоэритроцитарной сенсибилизации, аутосомно-доминантная болезнь Шарко-Мари-Тута тип 2V, аутосомно-доминантная промежуточная болезнь Шарко-Мари-Тута с нейропатической болью, аутосомно-рецессивная опоясывающая мышечная дистрофия типа 2A, врожденная нечувствительность к боли, ассоциированная с каналопатией, хроническая боль, требующая интраспинальной анальгезии, комплексный региональный болевой синдром, комплексный региональный болевой синдром типа 1, комплексный региональный болевой синдром типа 2, врожденная нечувствительность к боли с гипергидрозом, врожденная нечувствительность к боли с тяжелой формой умственной отсталости, врожденная нечувствительность к боли с синдромом гипогидроза, диффузная пальмоплантарная кератодермия с болезненными трещинами, семейный эпизодический болевой синдром, семейный эпизодический болевой синдром с преимущественным поражением нижних конечностей, семейный эпизодический болевой синдром с преимущественным поражением верхней части тела, наследственные болезненные мозоли, наследственная сенсорная и вегетативная нейропатия 4 типа, наследственная сенсорная и вегетативная нейропатия 5 типа, наследственная сенсорная и вегетативная нейропатия 7 типа, интерстициальный цистит, боль при синдроме орбитального и системного нейрофиброма-марфаноидного габитуса, пароксизмальное болевое расстройство, стойкая идиопатическая лицевая боль, качественные или количественные дефекты кальпаина, синдром Толоса-Ханта, панкреатит, паническое расстройство, болезнь Паркинсона, паркинсонизм плюс, дисфагия Паркинсона, патологические расстройства питания, тазовая боль, заболевания периферических сосудов (например, заболевания периферических артерий, окклюзионные заболевания периферических артерий, эмболия периферических артерий, нарушения периферической перфузии), перитонит, общее расстройство психологического развития, болезнь Пейрони, синдром Пика, полихондрит, полимиозит, постгерпетическая невралгия,

посттравматическая травма головы, посттравматическое стрессовое расстройство (PTSD), преждевременная эякуляция, прогрессирующий ядерный паралич, гипертрофия предстательной железы, заболевание легких (например, плексогенная легочная артериопатия, бронхоконстрикция или легочная бронхоконстрикция, сосудистая патология легких, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), гемангиоматоз легочных капилляров, лимфангиоматоз и компрессия легочных сосудов (например, вследствие аденопатии, опухоли или фиброзирующего медиастинита), ремоделирование легочных сосудов, легочная гипертония), легочная гипертензия (PH, например, легочная артериальная гипертензия (PAH), первичная PH, вторичная PH, спорадическая PH, прекапиллярная PH, идиопатическая PH, PH, ассоциированная с патологией левого желудочка, PH, ассоциированная с ВИЧ, PH, ассоциированная с SCD, PH, ассоциированная с тромбоэмболией (хроническая тромбоэмболическая PH или CTEPH), PH, ассоциированная с саркоидозом, PH, ассоциированная с хронической обструктивной болезнью легких, PH, ассоциированная с синдромом острой дыхательной недостаточности (ARDS), PH, ассоциированная с острым повреждением легких, PH, ассоциированная с дефицитом альфа-1-антитрипсина (AATD), PH, ассоциированная с эмфиземой легких (например, с эмфиземой, вызванной курением), PH, ассоциированная с заболеванием легких, PH, ассоциированная с гипоксемией, PH, ассоциированная со склеродермией, PH, ассоциированная с муковисцидозом (CF), PH, ассоциированная с дисфункцией левого желудочка, PH, ассоциированная с гипоксемией, PH (группы I, II, III, IV и V по классификации ВОЗ), PH, ассоциированная с пороком митрального клапана, PH, ассоциированная с перикардитом, PH, ассоциированная с констриктивным перикардитом, PH, ассоциированная с аортальным стенозом, PH, ассоциированная с дилатационной кардиомиопатией, PH, ассоциированная с гипертрофической кардиомиопатией, PH, ассоциированная с рестриктивной кардиомиопатией, PH, ассоциированная с фиброзом средостения, PH, ассоциированная с фиброзом легких, PH, ассоциированная с аномальным легочным венозным оттоком, PH, ассоциированная с легочной вено-окклюзионной болезнью легких, PH, ассоциированная с легочным васкулитом, PH, ассоциированная с коллагеновыми сосудистыми заболеваниями, PH, ассоциированная с врожденными пороками сердца, PH, ассоциированная с легочной венозной гипертензией, PH, ассоциированная с интерстициальной болезнью легких, PH, ассоциированная с нарушением дыхания во сне, PH, ассоциированная с хроническим нарушением дыхания, PH, ассоциированная с синдромом обструктивного апноэ во сне, PH, ассоциированная с апноэ во сне центрального происхождения, PH, ассоциированная с апноэ смешанного типа, PH, ассоциированная с нарушением альвеолярной гиповентиляции, PH, ассоциированная с постоянным воздействием высокогорья, PH, ассоциированная с неонатальной болезнью легких, PH, ассоциированная с альвеолярно-капиллярной дисплазией, PH, ассоциированная с серповидно-клеточной болезнью, PH, ассоциированная с другими нарушениями коагуляции, PH, ассоциированная с хронической тромбоэмболией), радикулопатия, болезнь Рейно, синдром Рейно

(первичный или вторичный), рефрактерная эпилепсия, синдром Ренпеннинга, реперфузионное повреждение (например, ишемически-реперфузионное повреждение, ишемически-реперфузионное повреждение, ассоциированное с трансплантацией органов), рестеноз (например, рестеноз, развившийся после тромболитической терапии, после чрескожных транслюминальных ангиопластик (PTA), после транслюминальных коронарных ангиопластик (PTCA), после трансплантации сердца или после шунтирующих операций), ретинопатии (например, диабетическая ретинопатия, недиабетическая ретинопатия, непролиферативная диабетическая ретинопатия, пролиферативная витроретинопатия, периферическая дегенерация сетчатки, окклюзия вен сетчатки), болезнь Ретта, ревматоидная или ревматическая болезнь (например, артрит, ревматоидный артрит), саркоидоз, саркоиды, шистосомоз, шизоаффективное расстройство, шизофрения, шизофрения с деменцией, склеродермия (например, локализованная склеродермия или циркулярная склеродермия, системная склеродермия), склероз (например, склероз почек, прогрессирующий склероз, склероз печени, первичный склерозирующий холангинит, склероз желудочно-кишечного тракта, склероз гиппокампа, очаговый склероз, первичный латеральный склероз, остеосклероз, отосклероз, атеросклероз, туберозный склероз, системный склероз), сепсис или септический шок или анафилактический шок, серповидно-клеточная анемия, серповидно-клеточная болезнь, синдром Сьогрена, нарушения сна и бодрствования, синдром Снеддона, спазмы (например, коронарные спазмы, сосудистые спазмы, спазмы периферических артерий), повреждение спинного мозга, спинальная мышечная атрофия, подвывихи позвонков, спиноцеребеллярная атаксия, болезнь Стила-Ричардсона-Ольшевского (прогрессирующий надъядерный паралич), инсульт, субарахноидальное кровоизлияние, подкорковая артериосклеротическая энцефалопатия, синкопальные состояния, тауопатии, растяжение, дегенерация таламуса, тромбоэмболические или тромбогенные нарушения, транзиторные ишемические атаки (TIA), травматическое повреждение головного мозга, тубулоинтерстициальные заболевания, язвы, фибромиома матки, атрофия влагалища, пороки клапанов (например, стеноз митрального клапана, регургитация, недостаточность или функциональная недостаточность митрального клапана, стеноз аортального клапана, недостаточность аортального клапана, недостаточность трехстворчатого клапана, стеноз легочного ствола, недостаточность легочного ствола, комбинированные сосудистые нарушения), сосудистые заболевания головного мозга, сосудистые заболевания, обусловленные сердечными и почечными осложнениями, пропотевание или проницаемость жидкости через сосуды, васкулиты (например, тромботический васкулит, окклюзионный тромботический васкулит, болезнь Кавасаки, артериит, аортит), вазоокклюзивный криз, отторжение венозного трансплантата, влажная форма возрастной макулярной дегенерации и синдром Вильямса.

В конкретном варианте осуществления изобретения, заболевание выбирают из серповидноклеточной анемии (SCD), фокально-сегментарного гломерулосклероза (FSGS), заболевания сердца, неалкогольного стеатогепатита (NASH), неалкогольного жирового

гепатоза (NAFLD), сердечной недостаточности, легочной гипертензии, фиброза печени и фиброза почек.

Используемый в изобретении термин "заболевание" относится к любому отклонению или нарушению нормальной структуры или функции любой части организма, органа или системы, которое проявляется характерным набором симптомов и признаков, и этиология, патология и прогноз которого могут быть известны или неизвестны. Термин "заболевание" включает в себя и другие родственные термины, такие как расстройство и состояние (или медицинское состояние), а также синдромы, которые определяются как сочетание симптомов, являющихся результатом одной причины или встречающихся вместе настолько часто, что образуют отчетливую клиническую картину. В некоторых вариантах осуществления, термин "заболевание" относится к медицинским или патологическим заболеваниям, опосредованным sGC, cGMP и/или NO.

Термин "лечить" или "лечение" применительно к расстройству, заболеванию, состоянию, симптому или синдрому, означает устранение причины и/или улучшение проявлений (то есть симптомов, физиологических, физических, психологических, эмоциональных или любых других клинических проявлений, наблюдений или анализов, или улучшение патологических оценок) расстройства, заболевания, состояния или синдрома.

Используемые в изобретении термины "лечить" и "лечение" относятся также к отсрочке или облегчению или предотвращению прогрессирования (то есть известного или ожидаемого прогрессирования заболевания), тяжести и/или продолжительности заболевания, или к отсрочке или облегчению или предотвращению прогрессирования одного или нескольких симптомов, клинических проявлений, наблюдений или результатов анализов, или к предотвращению или замедлению негативного прогрессирования патологических оценок (то есть "к осуществлению контроля над состоянием" без "лечения" состояния), в результате применения одного или более методов лечения.

Используемые в изобретении термины "субъект" и "пациент" являются взаимозаменяемыми. Термины "субъект" и "пациент" относятся к животному (например, птице, такой как курица, перепел или индейка, или млекопитающему), в частности, к "млекопитающему", включая неприматов (например, корову, свинью, лошадь, овцу, кролика, морскую свинку, крысу, кошку, собаку и мышь) и приматов (например, обезьяну, шимпанзе и человека), и, более конкретно, к человеку. В некоторых вариантах осуществления, субъектом является не принадлежащее к человеческому роду животное, такое как сельскохозяйственное животное (например, лошадь, корова, свинья или овца), или животное-компаньон или домашнее животное (например, собака, кошка, мыши, крысы, хомяки, карликовые песчанки, морская свинка или кролик). В некоторых вариантах осуществления, субъектом является человек.

В изобретении также предлагается способ лечения одного из указанных выше заболеваний у субъекта, включающий введение терапевтически эффективного количества

соединения из таблиц I-VI или формулы I или его фармацевтически приемлемой соли субъекту, нуждающемуся в лечении. В качестве варианта, в изобретении предлагается применение соединения из таблиц I-VI или формулы I или его фармацевтически приемлемой соли для лечения одного из этих заболеваний у субъекта, нуждающегося в лечении. Кроме того, изобретение включает применение соединения из таблиц I-VI или формулы I или его фармацевтически приемлемой соли для производства лекарственного препарата для лечения одного из указанных выше заболеваний у субъекта, нуждающегося в лечении. В изобретении также предлагается способ приготовления или производства лекарственного препарата, применяемого для лечения одного из этих заболеваний, включающий использование соединения из любой одной из таблиц I-VI или его фармацевтически приемлемой соли.

Используемый в изобретении термин "биологический образец" относится к образцу in vitro или ex vivo и включает, без ограничения, культуры клеток или их экстракты; биопсированный материал, полученный от млекопитающего, или его экстракты; кровь, слюну, мочу, кал, сперму, слезы, лимфатическую жидкость, глазную жидкость, стекловидное вещество, спинномозговую жидкость (CSF) или другие биологические жидкости или их экстракты.

В других вариантах осуществления, в изобретении предлагается способ стимулирования активности sGC в биологическом образце, включающий контактирование указанного биологического образца с соединением или композицией по изобретению. Использование стимулятора sGC в биологическом образце может применяться для различных целей, известных специалистам в данной области. Примерами таких целей являются, без ограничения, определения биологической активности и хранение биологических образцов.

Комбинированные терапии

Соединения и фармацевтические композиции, описанные в настоящем изобретении, могут применяться в форме монотерапии или комбинированной терапии для лечения заболевания, опосредуемого, регулируемого или на которое оказывают воздействие sGC, cGMP и/или NO.

Используемые в изобретении термины "в комбинации" (как в выражении "при комбинированной терапии") или "совместное введение" могут применяться взаимозаменяемо, и они обозначают использование более чем одного метода терапии или терапевтического средства. Применение этих терминов не накладывает ограничения на порядок, в котором вводят терапевтические средства субъекту.

Описанные в изобретении соединения и фармацевтические композиции могут применяться при комбинированной терапии с одним или более дополнительными терапевтическими средствами. В случае комбинированной терапии с более чем одним активным средством, когда активные средства находятся в раздельных лекарственных формах, активные средства могут быть введены раздельно или совместно. Кроме того, введение одного средства может быть осуществлено до, параллельно или после введения

второго средства.

В случае применения комбинированной терапии с другими лекарственными средствами, "терапевтически эффективное количество" описанных в изобретении соединений и фармацевтических композиций, а также другого средства или средств, будет зависеть от типа используемого лекарственного средства. Применяемые дозы известны для разрешенных к применению в клинической практике лекарственных средств, и они могут быть скорректированы специалистом в данной области в зависимости от состояния субъекта, типа подвергаемого лечению заболевания (заболеваний) и количества используемого описанного в изобретении соединения. В тех случаях, когда количество в явной форме не указано, следует исходить из эффективного количества.

В некоторых вариантах осуществления, совместное введение или комбинированная терапия включает в себя введение количеств первого и второго соединений практически одновременно, например, в одной фармацевтической композиции, капсуле или таблетке с фиксированным соотношением количеств первого и второго соединений, или в нескольких отдельных капсулах или таблетках для каждого соединения. Кроме того, такое совместное введение также включает применение каждого соединения последовательно в любом порядке.

В случае, когда совместное введение включает раздельное введение количества первого соединения из таблиц I-VI или формулы I и количества второго дополнительного терапевтического средства, соединения вводят с достаточно малым интервалом времени для достижения требуемого терапевтического эффекта. Например, интервал времени между каждым введением, который позволяет достичь требуемого терапевтического эффекта, может составлять от нескольких минут до нескольких часов и может быть определен с учетом свойств каждого соединения, таких как активность, растворимость, биодоступность, период полувыведения из плазмы и кинетический профиль. Например, соединение из таблиц I-VI или формулы I и второе терапевтическое средство могут быть введены в любом порядке с интервалом приблизительно 24 часа друг от друга, с интервалом приблизительно 16 часов друг от друга, с интервалом приблизительно 8 часов друг от друга, с интервалом приблизительно 4 часа друг от друга, с интервалом приблизительно 1 час друг от друга или с интервалом приблизительно 30 минут друг от друга.

Примеры других терапевтических средств, которые могут быть введены в комбинации с соединением из таблиц I-VI или формулы I, или с его фармацевтически приемлемой солью, отдельно или в составе одной фармацевтической композиции, включают, но этим не ограничивая:

(1) эндотелиальный релаксирующий фактор (EDRF) или газообразный NO;

(2) доноры NO, включающие, но этим не ограничивая, нитрозотиол, нитрит, сиднонимин, NONOate, N-нитрозамин, N-гидроксилнитрозамин, нитрозимин, нитротирозин, диазетина диоксид, оксатриазол 5-имин, оксим, гидроксиламин, N-гидроксигуанидин, гидроксимочевину или фуроксан. Некоторые примеры этих типов

соединений включают: глицерилтринитрат (также известный как GTN (глицеринтринитрат), нитроглицерин и тринитроглицерин), эфир азотной кислоты и глицерина; нитропруссид натрия (SNP), в котором молекула оксида азота координирована с железом, образуя квадратный бипирамидальный комплекс; 3-морфолиносиднонимин (SIN-1), цвиттерионное соединение, образованное путем комбинации морфолина и сиднонимина; S-нитрозо-N-ацетилпенициллamин (SNAP), N-ацетилированное производное аминокислоты с нитрозотиоловой функциональной группой; диэтилентриамин/NO (DETA/NO), соединение оксида азота, ковалентно связанного с диэтилентриамином; м-нитроксиметилфениловый сложный эфир ацетилсалициловой кислоты. Более конкретные примеры некоторых из доноров NO этих классов включают: классические нитровазодилататоры, такие как органические эфиры азотной и азотистой кислоты, включающие нитроглицерин, амилнитрит, изосорбида динитрат, изосорбид 5-мононитрат и никорандил; изосорбид; 3-морфолиносиднонимин; линсидомина гидрохлорид ("SIN-1"); S-нитризо-N-ацетилпенициллamин ("SNAP"); S-нитрозоглутатион (GSNO), нитропруссид натрия, S-нитрозоглутатиона моноэтиловый эфир (GSNO-ester), 6-(2-гидрокси-1-метил-нитрозогидразино)-N-метил-1-гексанамин или диэтиламин NONOate.

(3) другие вещества, повышающие концентрации cGMP, включающие, но этим не ограничивая, протопорфирин IX, арахидоновую кислоту и производные фенилгидразина.

(4) субстраты синтазы оксида азота, включающие, но этим не ограничивая, L-аргинин, аналоги на основе н-гидроксигуанидина, такие как N[G]-гидрокси-L-аргинин (NOHA), 1-(3,4-диметокси-2- хлорбензилиденамино)-3-гидроксигуанидин и PR5 (1-(3,4-диметокси-2-хлорбензилиденамино)-3-гидроксигуанидин); производные L-аргинина (такие как гомо-Arg, гомо-NOHA, N-третбутилокси- и N-(3-метил-2-бутенил)окси-L-аргинин, канаванин, эпсилон гуанидин- капроевую кислоту, агматин, гидроксилагматин и L-тиролил-L-аргинин); N-алкил-N'-гидроксигуанидины (такие как N-циклопропил-N'-гидроксигуанидин и N-бутил-N'-гидроксигуаниди), N-арил-N'-идроксигуанидины (такие как N-фенил-N'-гидроксигуанидин и его пара-замещенные производные, которые несут заместители -F, -Cl, -метил, -OH, соответственно); производные гуанидина, такие как 3-(трифторметил)пропилгуанидин.

(5) соединения, которые увеличивают транскрипцию eNOS.

(6) NO-независимые гем-независимые активаторы sGC, включающие, но этим не ограничивая BAY 58-2667 (описанный в патентном документе DE19943635); HMR-1766 (атацигуат, описанный в патентном документе WO2000002851); S 3448 (2-(4-хлор-фенилсульфониламино)-4,5-диметокси-N-(4-(тиоморфолин-4-сульфонил)фенил)бензамид (описанный в патентных документах DE19830430 и WO2000002851); и HMR-1069 (фирмы Sanofi-Aventis).

(7) гем-зависимые NO-независимые стимуляторы sGC, включающие, но этим не ограничивая, YC-1 (смотрите патентные документы EP667345 и DE19744026); риоцигуат (BAY 63-2521, Adempas®, описанный в патентном документе DE19834044); нелоцигуат (BAY 60-4552, описанный в патентном документе WO 2003095451); верицигуат (BAY

1021189, описанный в патентном документе US8420656); BAY 41-2272 (описанный в патентных документах DE19834047 и DE19942809); BAY 41-8543 (описанный в патентном документе DE19834044); этрицигуат (описанный в патентном документе WO 2003086407); CFM-1571 (описанный в патентном документе WO2000027394); A-344905, его акриламидный аналог A-350619 и аминопиримидиновый аналог A-778935;

другие стимуляторы sGC, описанные в одном из патентных документов US20090209556, US8455638, US20110118282 (WO2009032249), US20100292192, US20110201621, US7947664, US8053455 (WO2009094242), US20100216764, US8507512, (WO2010099054) US20110218202 (WO2010065275), US20130012511 (WO2011119518), US20130072492 (WO2011149921), US20130210798 (WO2012058132) и в публикации Tetrahedron Letters (2003), 44(48): 8661-8663; и IW1973 (пралицигуат), IW1701 (олинцигуат) и CY6463 (в прошлом IW-6463).

(8) соединения, которые ингибируют деградацию cGMP и/или cAMP, включающие, но этим не ограничивая:

PDE1 ингибиторы, PDE2 ингибиторы, ингибиторы PDE-3, такие как, например, амринон, милринон, эноксимон, веснаринон, пимобендан и олпринон, ингибиторы PDE4, такие как, например, ролумиласт, ингибиторы PDE5, такие как, например, силденафил и родственные лекарственные средства, такие как such аванафил, лоденафил, мироденафил, силденафил цитрат, тадалафил, варденафил и уденафил; алпростадил; дипиридамол и PF-00489791; ингибиторы PDE6, ингибиторы PDE9, такие как, например, PF-04447943, ингибиторы PDE10, такие как, например, PF-02545920 (PF-10), и ингибиторы PDE11.

(9) антикоагулянты, включающие, но этим не ограничивая:

кумарины (антагонисты витамина K), такие как варфарин, аценокумарол, фенпрокоумон и фениндион;

гепарин и его производные, такие как низкомолекулярный гепарин, фондапаринукс и идрапаринукс;

прямые ингибиторы тромбина, такие как аргатробан, лепирудин, бивалирудин, дабигатран и ксимелагатран; и

тканевые активаторы плазминогена, используемые для растворения тромбов и разблокирования артерий, такие как альтеплаза;

(10) антиагрегантные препараты, включающие, но этим не ограничивая, топидогрел, тиклопидин, дипиридамол и аспирин;

(11) дополнительная кислородная терапия;

(12) антагонисты альфа-1-адренорецепторов, включающие, но этим не ограничивая, празозин, индорамин, урапидил, буназозин, теразозин и доксазозин; предсердный натрийуретический пептид (ANP), этанол, гистамин-индуцирующие факторы, тетрагидроканнабинол (THC) и папаверин.

(13) бронходилататоры, включающие, но этим не ограничивая:

агонисты β_2 короткого действия, такие как альбутамол или альбутерол и тербуталин;

агонисты β_2 β_2 длительного действия (LABA), такие как салметерол и формотерол;

антихолинергические средства, такие как пратропий и тиотропий; и

теофиллин, бронходилататор и ингибитор фосфодиэстеразы.

(14) кортикостероиды, включающие, но этим не ограничивая, беклометазон, метилпреднизолон, бетаметазон, преднизон, преднизолон, триамцинолон, дексаметазон, флутиказон, флунизолид, гидрокортизон и аналоги кортикостероидов, такие как будесонид;

(15) биологически активные пищевые добавки, включающие, но этим не ограничивая, омега-3 масла; фолиевую кислоту, ниацин, цинк, медь, корень красного корейского женьшеня, гинкго, кору сосны, якорцы стелющиеся, аргинин, овес обыкновенный, горянку крупноцветковую, корень маки, муира-пуаму, пальму сереноа и пыльцу шведских цветов; витамин С, витамин Е, витамин К2; пищевые добавки тестостерона, трансдермальный пластырь с тестостероном; зораксел, налтрексон, бремеланотид и меланотан II;

(16) антагонисты рецепторов PGD2.

(17) иммунодепрессанты, включающие, но этим не ограничивая, циклоспорин, такролимус, рапамицин и другие иммунодепрессанты типа FK-506, микофенолат, микофенолат мофетил;

(18) нестероидные противоастматические препараты, включающие, но этим не ограничивая:

β2-агонисты типа тербуталина, метапротеренола, фенотерола, изоэтарина, альбутерола, сальметерола, битолтерола и пирбутерола;

комбинации β2-агонист- кортикостероид, такие как сальметерол-флутиказон, формотерол-будесонид, теофиллин, кромолин, кромолин-натрий, недокромил, атропин, ипратропий, ипратропий бромид; и

ингибиторы биосинтеза лейкотриена, такие как зилеутон или велфлапон;

(19) нестероидные противовоспалительные средства (NSAID), включающие, но этим не ограничивая:

производные пропионовой кислоты, такие как альминопрофен, беноксапрофен, баклоксиновая кислота, карпрофен, фенбуфен, фенопрофен, флупрофен, флурбипрофен, ибупрофен, индопрофен, кетопрофен, миропрофен, напроксен, оксапрозин, пирпрофен, пранопрофен, супрофен, тиапрофеновая кислота и тиоксапрофен;

производные уксусной кислоты, такие как индометацин, ацетацин, алклофенак, клиданак, диклофенак, фенклофенак, фенклозиновая кислота, фентиазак, фурофенак, ибуфенак, изоксепак, окспинак, сулиндак, тиопинак, толметин, зидометацин и зомепирак;

производные фенаминовой кислоты, такие как флуфенаминовая кислота, меклофенаминовая кислота, мефенаминовая кислота, нифлумовая кислота и толфенаминовая кислота;

производные дифенилкарбоновых кислот, такие как дифлунисал и флуфенисал;

оксикамы, такие как изоксикам, пироксикам, судоксикам и теноксикан;

салицилаты, такие как ацетилсалициловая кислота и сульфасалазин; и

пиразолоны, такие как апазон, безпиперилон, фепразон, мофебутазон, оксифенбутазон и фенилбутазон.

(20) ингибиторы циклооксигеназы-2 (COX-2), включающие, но этим не ограничивая, целекоксиб, рофекоксиб, вальдекоксиб, эторикоксиб, парекоксиб и люмиракоксиб; опиоидные анальгетики, такие как кодеин, фентанил, гидроморфон, леворфанол, меперидин, метадон, морфин, оксикодон, оксиморфон, пропоксифен, бупренорфин, буторфанол, дезоцин, налбуфин и пентазоцин;

(21) блокаторы адренергических нейронов, включая, но этим не ограничивая, гуанетидин и гуанадрел;

(22) агонисты имидазолиновых I-1 рецепторов, включающие, но этим не ограничивая, рименидина дигидрогенфосфат и моксонидина гидрохлорида гидрат;

(23) активаторы калиевых каналов, в том числе, но этим не ограничивая, пинацидил;

(24) агонисты дофаминовых D1 рецепторов, включающие, но этим не ограничивая, фенолдопама мезилат; другие дофаминовые агонисты, такие как ибопамин, допексамин и докарпамин.

(25) антагонисты 5-HT2, включающие, но этим не ограничивая кетансерин;

(26) антагонисты вазопрессина, включающие, но этим не ограничивая, толваптан;

(27) сенсибилизаторы кальциевых каналов, включающие, но этим не ограничивая, левосимендан, или активаторы, такие как никорандил;

(28) активаторы аденилатциклазы, включающие, но этим не ограничивая, колфорсин дапропат гидрохлорид;

(29) положительные инотропные средства, включающие, но этим не ограничивая, дигоксин и метилдигоксин; метаболические кардиотонические средства, такие как убидекаренон; мозговые натрийуретические пептиды, такие как несиритид;

(30) лекарственные средства, применяемые для лечения эректильной дисфункции, включающие, но этим не ограничивая, алпростадил, авиптадил и фентоламина мезилат;

(31) лекарственные средства, применяемые для лечения болезни Альцгеймера и деменции, включающие но этим не ограничивая:

ингибиторы ацетилхолинэстеразы, такие как галантамин, ривастигмин, донепезил и такрин; и

антагонисты NMDA-рецепторов, такие как мемантин; и

ингибиторы оксидоредуктазы, такие как идебенон;

(32) психиатрические лекарственные препараты, включающие, но этим не ограничивая:

зипрасидон, рисперидон, оланзапин, вальпроат;

антагонисты дофаминового D4-рецептора, такие как клозапин;

антагонисты дофаминового D2-рецептора, такие как немонаприд;

смешанные антагонисты допаминового D1/D2 рецептора, такие как зуклопентиксол;

модуляторы GABA A рецептора, такие как карбамазепин;

ингибиторы натриевых каналов, такие как ламотриджин;

ингибиторы моноаминоксидазы, такие как моклобемид и инделоксазин; и

примавансерин и пероспирон;

(33) лекарственные средства, применяемые для лечения двигательных расстройств или их симптомов, включающие, но этим не ограничивая:

ингибиторы катехол-О-метилтрансферазы, такие как энтакапон;

ингибиторы моноаминоксидазы В, такие как селегилин;

модуляторы дофаминовых рецепторов, такие как леводопа;

агонисты дофаминовых D3-рецепторов, такие как прамипексол;

ингибиторы декарбоксилазы, такие как карбидопа;

другие агонисты дофаминового рецептора, такие как перголид, ропинирол, каберголин;

ритигонид, истрадефиллин, талипексол; зонисамид и сафинамид; и

ингибиторы синаптического везикулярного транспортера аминов, такие как тетрабеназин;

(34) лекарственные средства, применяемые для лечения расстройств настроения, аффективных расстройств или обсессивно-компульсивного расстройства (OCD), такие как, лекарственные средства следующих типов:

трициклические антидепрессанты, такие как амитриптилин, дезипрамин, имипрамин, амоксапин, нортриптилин, доксепин и кломипрамин;

селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (SSRI), такие как пароксетин, флуоксетин, сертралин, тразодон и цитралопрам;

атипичные антидепрессанты, такие как агомелатин;

селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина (SNRI), такие как венлафаксин, ребоксетин и атомоксетин; дофаминергические антидепрессанты, такие как бупропион и аминептин;

(35) лекарственные средства для усиления синаптической пластичности, включающие, но этим не ограничивая:

антагонисты никотиновых рецепторов, такие как мекамиламин; и

смешанные агонисты 5-НТ, дофаминовых и норэпинефриновых рецепторов, такие как лурасидон;

(36) лекарственные средства, применяемые для лечения синдрома дефицита внимания с гиперактивностью (ADHD), такие как амфетамин; модуляторы 5-НТ-рецепторов, такие как вортиоксетин, и агонисты альфа-2-адренорецепторов, такие как клонидин;

(37) кофакторы синтазы оксида азота, включающие, но этим не ограничивая, тетрагидробиоптерин, дигидробиоптерин и сапроптерин;

(38) лекарственные препараты, снижающие уровень глюкозы в крови (также называемые лекарственными препаратами гликемического контроля или противодиабетическими препаратами) включающие, но этим не ограничивая:

бигуаниды, такие как метформин;

сульфонилмочевины, такие как глибурид, глибенкламид, глипизид, гликлазид, гликвидон, глимепирид, аторвастатин кальция в комбинации с глимерпиридом, меглинатид, толбутамид, хлорпропамид, ацетогексамид и толазимид;

ингибиторы альфа-глюкозидазы, такие как акарбоза, эпалрестат, воглибоза и миглитол;

секретагоги инсулина, такие как репаглинид, митиглинид и натеглинид;

тиазолидиндионы, такие как росиглитазон, троглитазон, циглитазон, пиоглитазон, энглитазон, лобеглитазона сульфат и балаглитазон;

ингибиторы DPP-4 (или ингибиторы DPP-IV), такие как ситаглиптин, вилдаглиптин, саксаглиптин, алоглиптин, линаглиптин, алоглиптина бензоат в комбинации с метформином или с метформина гидрохлоридом, анаглиптин, тенелиглиптин, аторвастатина кальций и глимепирид, эмпаглифлозин в комбинации с линаглиптином, гемиглиптин, ситаглиптина фосфата моногидрат в комбинации с пиоглитазона гидрохлоридом, ситаглиптин в комбинации с пиоглитазоном, ситаглиптин в комбинации с аторвастатином кальция, и (2S,4S)-1-[2-(1,1-диметил-3-оксо-3-пирролидин-1-ил-пропил-амино)ацетил]-4-фтор-пирролидин-2-карбонитрил (DBPR-108);

агонисты рецептора GLP-1 или миметики инкретина, такие как эксенатид, дулаглутид, лираглутид, семаглутид, ликсисенатид, ликсисенатид в комбинации с инсулином гларгином, альбиглутид и пегапамодутид (TT-401), LY3298176 (двойной агонист глюкозозависимого инсулинотропного полипептида (GIP) и рецептора GLP-1);

ингибиторы SGLT2 (SGLT2is), такие как эмпаглифлозин, эмпаглифозин в комбинации с линаглиптином, эмпаглифлозин в комбинации с метформином, ипраглифлозин, ипраглифлозин L-пролин, тофоглифлозин, серглифлозин этабонат, ремоглифлозин этабонат, эртуглифлозин, эртуглифлозин в комбинации с ситаглиптином, эртуглифлозин в комбинации с метформином, сотаглифлозин, канаглифлозин, канаглифлозин в комбинации с метформином или метформина гидрохлоридом, дапаглифлозин, дапаглифлозин в комбинации с метформином или метформина гидрохлоридом и лузеоглифозином, дапаглифлозин в комбинации с саксаглиптином;

ингибиторы SGLT1 или комбинации ингибиторов SGLT1 и SGLT2, такие как сотаглифлозин;

инсулинотерапия, такая как с применением одного из многочисленных видов инсулина, таких как инсулин глулизин, инсулин деглудек, инсулин лизпро, инсулин аспарт, инсулин гларгин, инсулин детемир, инсулин изофан, инсулин микстард (человеческий инсулин, содержащий как быстродействующий (растворимый), так и длительно действующий (изофан) инсулин), инсулин деглудек в комбинации с инсулином аспарт, порошок для ингаляций человеческого инсулина (рДНК происхождения),

рекомбинантный инсулин человека, печеночно-ориентированный везикулярный инсулин, инсулин трегопи (IN-105), инсулин деглудек в комбинации с лираглутидом, инсулин пеглизпро (LY-2605541) и нодлин; и

толимидон (активатор линкиназы);

(39) лекарственные препараты, снижающие артериальное давление (также известные как антигипертензивные лекарственные препараты), включающие, но этим не ограничивая:

диуретики, такие как тиазидные диуретики, хлоротиазид, хлорталидон, гидрохлоротиазид, бендрофлуметиазид, циклопентиазид, метиклотиазид, политиазид, хинетазон, ксипамид, метолазон, индапамид, циклетанин, фуросемид, торесамид, амилорид, спиронолактон, калия канреноат, эплеренон, триамтерен, ацетазоламид и карперитид;

бета-блокаторы, такие как ацебутолол, атенолол, метопролол и небиволол;

ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ACE), такие как сульфгидрилсодержащие средства (например, каптоприл, зофеноприл), дикарбоксилатсодержащие средства (например, эналаприл, квинаприл, рамиприл, периндоприл, лизинопропил, беназеприл), фосфонатсодержащие средства (например, фозиноприл), ингибиторы ACE природного происхождения (например, касокинины, лактокинины, лактотрипептиды Val-Pro-Pro и Ile-Pro-Pro), алацеприл, делаприл, цилазаприл, имидаприл, темокаприл, моэксиприл, лизиноприл, комбинации лизиноприла с гидрохлоротиазидом, трандолаприл и спираприл;

блокаторы рецепторов ангиотензина II (ARB), такие как кандесартан, лозартан, лозартан калия-гидрохлоротиазид, валсартан, кандесартан цилексетил, эпросаран, ирбесартан, телмисартан, олмесартан медоксомил (или олмесартан), азилсартан медоксомил, азилсартан, амлодипина безилат в комбинации с ирбесартаном, азилсартан в комбинации с амлодипина безилатом, цилнидипин в комбинации с валсартаном, фимасартан, ирбесартан в сочетании с аторвастатином, ирбесартан в сочетании с трихлорметиазидом, лозартан калия в сочетании с гидрохлоротиазидом и/или амлодипином бесилатом, пратосартан, аторвастатин кальция в сочетании с лозартаном калия, нифедипин и кандесартан цилексетил, сакубитрил в сочетании с валсартаном или LCZ-696, антагонист ангиотензина AT2 и TAK-591 и олмесартан медоксомил;

антагонисты рецепторов эндотелина (ERA), такие как атрасентан, бозентан, ситаксентан, амбрисентан, актелион-1 (мацитентан), цикло(D-trp-D-asp-L-pro-D-val-L-leu) (BQ-123), спарсентан и тезосентан динатрий;

антагонисты минералокортикоидных рецепторов (MRA), такие как спиронолактон, амилорида гидрохлорид в комбинации со спиронолактоном, апаренон или MT-3995, эплеренон и финренон (BAY-94-8862);

блокаторы кальциевых каналов, такие как амлодипин, аранидипин, азельнидипин, барнидипин, бенидипин, цилнидипин, клевидипин, дилтиазем, эфонидипин, фелодипин, лацидипин, лерканидипин, манидипин, никардипин, нифедипин, нилвадипин, нимодипин,

нисолдипин, нитрендипин, пранидипин, исрадипин, верапамил, галлопамил, дилтиазем, мибефрадил, бепридил, флуспирилен и фендилин;

ингибиторы ренина, такие как алискирен;

альфа-блокаторы, такие как доксазозин и празозин;

альфа-бета-блокаторы, такие как карведилол и лабеталол;

препараты центрального действия, такие как клонидин, гуанфацин и метилдопа;

вазодилататоры, такие как нитроглицерин, гидралазин и миноксидил; и

антагонисты альдостероновых рецепторов, такие как финтеренон, спиронолактон и эплеренон;

(40) антигиперлипидемические лекарственные препараты, включающие, но этим не ограничивая:

статины, такие как аторвастатин, флувастатин, ловастатин, питавастатин, правастатин, розувастатин и симвастатин;

комбинации статинов с другими препаратами, такие как амлодипин/аторвастатин, аспирин/правастатин, эзетимиб/симвастатин, ниацин/симвастатин, ловастатин/ниацин, симвастатин/ситаглиптин и аторвастатин/эзетимиб;

фибраты или производные фиброевой кислоты. Примеры включают, но этим не ограничивая, фенофибрат, гемфиброзил, безафибрат, ципрофибрат, клинофибрат и клофибрат;

ниацин (или никотиновая кислота);

секвестранты желчных кислот, такие как холестирамин, колесевелам, колестилан и колестипол;

эзетимиб, ломитапид, фитостеролы или орлистат; и

ингибиторы PCSK9, такие как алирокумаб и эволокумаб;

(41) ингибиторы неприлизина (также известные как ингибиторы эндопептидазы или ингибиторы NEP, или ингибиторы энкефалиназы), включающие, но этим не ограничивая, сакубитрил или комбинацию сакубитрила с валсартаном; ингибиторы неприлизина, находящиеся в стадии разработки TD-1439 или TD-0714;

(42) ренопротекторные лекарственные средства, включающие, но этим не ограничивая :

бардоксолон;

ингибиторы ACE, такие как каптоприл;

блокаторы рецепторов ангиотензина-II (ARB), такие как лозартан или ирбесартан;

ингибиторы SGLT2, такие как канаглифлозин,

агонисты рецептора GLP1;

антагонисты минералокортикоидных рецепторов (MRA), такие как финеренон;

антагонисты рецепторов эндотелина (ERA), такие как атрасентан; и ингибиторы регулирующей апоптотические сигналы киназы 1 (ASK1), такие как селонсертиб;

(43) гидроксимочевина (HU, гидроксикарбамид);

(44) лекарственные средства для снижение или предотвращение выработки

серповидно-клеточных эритроцитов, включающие, но этим не ограничивая, гидроксимочевину, вокселотор или GBT-440;

(45) антиадгезионная терапия, включающая, но этим не ограничивая, блокирующие антитела к P-селектину, E-селектину, VLA-4, VCAM-1;

(46) глутамин;

(47) эритропоэтин (EPO), также известный как гематопоэтин или гемопоэтин, включая все его формы, такие как экзогенный эритропоэтин, рекомбинантный человеческий эритропоэтин (rhEPO) или другие эритропоэз-стимулирующие средства (ESA), двумя примерами которых являются эпоэтин-альфа и эпоэтин-бета.

(48) антибиотики, включающие, но этим не ограничивая:

пенициллин и его производные, включающие, в частности, но этим не ограничивая, пенициллин, амоксициллин, ампициллин, азлоциллин, клоксациллин, пенициллин G, пенициллин V, прокаин-пенициллин или бензатин-пенициллин;

цефалоспорины, такие как цефалексин, цефадроксил, цефаклор, цефуроксим и цефексим;

макролиды, такие как эритромицин, кларитромицин, азитромицин и рокситромицин;

тетрациклин и его производные, такие как демеклоциклин, доксициклин, миноциклин, окситетрациклин и тетрациклин;

сульфаниламиды, включающие, но этим не ограничивая, мафенид, сульфацетамид, сульфадиазин, сульфадиазин серебра, сульфадиметоксин, сульфаметизол, сульфаметоксазол, сульфасалазин, триметоприм-сульфаметоксазол (ко-тримоксазол), сульфизоксазол; и

хинолоны, включающие, но этим не ограничивая, ципрофлоксацин, эноксацин, гатифлоксацин, гемифлоксацин, левофлоксацин, ломефлоксацин, моксифлоксацин, офлоксацин и налидиксовую кислоту;

(49) агонисты фарнезоидного рецептора (FXR), включающие, но этим не ограничивая, обетихолевую кислоту, цекривирок, эмрикасан, GR-MD-02, селонсертиб и элафибранор;

(50) агонисты рецептора бета гормона щитовидной железы, включающие, но этим не ограничивая, MGL-3196;

(51) ингибиторы ацетил-CoA-карбоксилазы, включающие, но этим не ограничивая, GS-0976;

(52) лекарственные средства для лечения митохондриальных нарушений, включающие, но этим не ограничивая, витамины и биологически активные добавки, в том числе коэнзим Q10; витамины комплекса B, в частности, тиамин (B1) и рибофлавин (B2); альфа-липоевую кислоту; L-карнитин (карнитор); креатин; цитруллин и L-аргинин.

(53) лекарственные средства для лечения эпилепсии или судорожных припадков, включающие, но этим не ограничивая, фенитоин, вальпроевую кислоту, фенобарбитал,

ламотриджин, карбамазепин, топирамат, окскарбазепин, зонисамид, габапентин, леветирацетам, прегабалин, клоназепам, лакосамид, руфинамид, вигабатрин.

Упаковка и наборы

Предназначенные для применения фармацевтические композиции (или лекарственные формы) могут быть упакованы различными способами в зависимости от способа введения лекарственного средства. Как правило, изделие для распространения на рынке включает контейнер, в который помещена фармацевтическая композиция в соответствующей форме. Подходящие контейнеры хорошо известны специалистам в данной области, и они включают такие изделия, как бутылки (пластиковые и стеклянные), пакетики, ампулы, пластиковые пакеты, металлические цилиндры и другие подобные изделия. Контейнер может также включать в себя защиту от вскрытия, предотвращающую несанкционированный доступ к содержимому упаковки. Кроме того, на контейнер наклеивают этикетку с описанием содержимого контейнера. Этикетка может также содержать соответствующие предостережения.

Описанные в настоящем изобретении соединения и фармацевтические композиции могут находиться в наборе. Набор может включать одну или несколько доз двух или более лекарственных средств, каждое из которых упаковано или приготовлено индивидуально, или одну или несколько доз двух или более лекарственных средств, упакованных или приготовленных в комбинации. Так, например, одно или более лекарственных средств могут находиться в первом контейнере, а набор может дополнительно включать одно или более лекарственных средств во втором контейнере. Контейнер или контейнеры помещаются в упаковку, а упаковка может дополнительно включать инструкции по применению или дозированию. Набор может включать дополнительные компоненты, такие как шприцы или другие приспособления для введения лекарственных средств, а также разбавители или другие средства для приготовления лекарственной формы рецептуры. Так, например, набор может содержать: a) фармацевтическую композицию, включающую описанное в изобретении соединение и фармацевтически приемлемый носитель, среду для приготовления лекарственной формы или разбавитель; и b) контейнер или упаковку. Наборы могут необязательно содержать инструкции, описывающие способ применения фармацевтических композиций в одном или более описанных в изобретении способах (например, способах предотвращения или лечения одного или более из описанных в изобретении заболеваний и расстройств). Набор может необязательно содержать вторую фармацевтическую композицию, включающую одно или более описанных в настоящем изобретении дополнительных лекарственных средств для совместного применения, фармацевтически приемлемый носитель, среду для приготовления лекарственной формы или разбавитель. Фармацевтическая композиция, включающая описанное в настоящем изобретении соединение и вторая фармацевтическая композиция, содержащаяся в наборе, могут быть необязательно объединены в одной и той же фармацевтической композиции.

ПРИМЕРЫ

Содержание всех приведенных в разделе "Примеры" цитируемых литературных источников включено в настоящее изобретение путем ссылок на них. Все используемые в настоящем изобретении сокращения, символы и условные обозначения являются общепринятыми в современной научной литературе. Смотрите, например, руководство Janet S. Dodd, ed., The ACS Style Guide: A Manual for Authors and Editors, 2nd Ed., Washington, D.C.: American Chemical Society, 1997, полное содержание которого включено в настоящее изобретение путем ссылки на него.

В приведенных далее примерах будут описаны различные варианты осуществления изобретения.

Определения условных сокращенных обозначений, используемых в разделе "Примеры", приведены в таблице ниже.

Условное сокращенное обозначение	Определение условного сокращенного обозначения
набл.	наблюдаемое
конц.	концентрация
DMF	N, N-диметилформамид
DMSO	диметилсульфоксид
DMSO-d6	дейтерированный диметилсульфоксид
dppf	1,1′-бис(дифенилфосфино)ферроцен
dba	дибензилиденацетон
ES+	ионизация электрораспылением в режиме регистрации положительных ионов
EtOAc	этилацетат
экв.	эквивалент
FA	муравьиная кислота
ч	час(часы)
HEK	мезонефрос человека
HPLC	высокоэффективная жидкостная хроматография
i-PrOH	изопропиловый спирт
LC-MS	жидкостная хроматография с масс-спектрометрией
MeOH	метанол
мл	миллилитр
МГц	мегагерц
MS	масс-спектрометрия
ЯМР	ядерный магнитный резонанс

No.	номер соединения
Ph	фенил
ppm	частей на миллион
RP-HPLC	высокоэффективная жидкостная хроматография с обращенными фазами
TFA	трифторуксусная кислота
THF	тетрагидрофуран

РАЗДЕЛ СИНТЕЗА

Пример 1. Синтез соединений из таблицы I

В настоящем изобретении также предлагаются методы синтеза соединений, приведенных в таблице I, которые представляют собой еще один вариант осуществления настоящего изобретения. Соединения по настоящему изобретению могут быть получены общими и специальными методами синтеза, описанными в настоящем изобретении, методами синтеза, описанными в химической литературе, или методами, известными специалистам в данной области. Для специалистов в данной области является очевидным, что оптимальные условия проведения реакции, которые могут быть определены в ходе проведения экспериментов, могут изменяться в зависимости от типа реакции и конкретных реагентов, используемых в реакции. Поэтому, если не приводится конкретного описания, то такие условия реакции, как давление, температура, соотношение реагентов, растворитель и время реакции, могут быть легко выбраны и изменены специалистом в данной области без проведения излишних экспериментов. Соединения и промежуточные продукты по настоящему изобретению могут быть подвергнуты очистке с помощью методов, известных специалисту в данной области. Эти методы включают, но этим не ограничивая, хроматографию на силикагеле, перекристаллизацию, высокоэффективную жидкостную хроматография с обращенными фазами (RP-HPLC) и сверхкритическую флюидную хроматографию (SFC). Очистку методом RP-HPLC можно проводить на соответствующей колонке с обращенной фазой (например, колонке Waters XBridge OBD C18, 5 мкм, 19×150 мм), используя подходящий градиент, выбранный в диапазоне от 0% до 100% ацетонитрил в воде, содержащей добавку, такую как 0,1% TFA или FA. Диастереомеры могут быть разделены методами хроматографии на силикагеле, RP-HPLC или хиральной HPLC. Индивидуальные энантиомеры могут быть получены из смеси энантиомеров путем разделения методом хиральной HPLC. Протекание реакции может контролироваться методами, известными специалистам в данной области, такими как тонкослойная хроматография, HPLC с обращенной фазой или HPLC с обращенной фазой с тандемной масс-спектрометрией (LC-MS).

Исходные материалы, используемые в описанных в изобретении синтезах, производятся промышленностью или могут быть синтезированы специалистом в данной

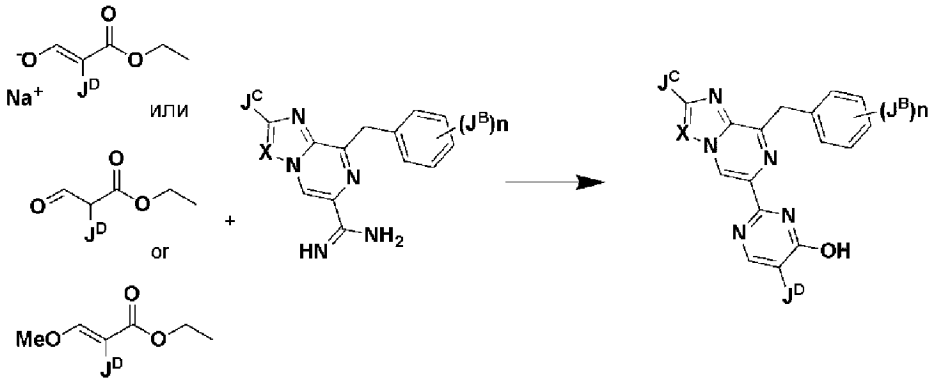
области с использованием методов, описанных в химической литературе или приведенных в настоящем изобретении.

Общие методы, описанные в настоящем изобретении, могут быть использованы для получения соединений из таблицы I. Описанные в изобретении общие и конкретные методы приведены в качестве иллюстрации возможности осуществления настоящего изобретения. Как таковые, они никоим образом не ограничивают объект изобретения и объем заявленных соединений по настоящему изобретению.

Содержание всех приведенных в разделе "Примеры" цитируемых литературных источников включено в настоящее изобретение путем ссылок на них. Все используемые в настоящем изобретении сокращения, символы и условные обозначения являются общепринятыми в современной научной литературе. Смотрите, например, руководство G. M. Banik, G. Baysinger, P. V. Kamat, N. J. Pienta, eds., The ACS Guide to Scholarly Communication, Washington, D.C.: American Chemical Society, 2020 (https;//pub.acs.org/doi/book/10.1021/acsguide), полное содержание которого включено в настоящее изобретение путем ссылки на него.

Раскрытые в изобретении соединения могут быть синтезированы, например, используя общую методику, представленную ниже (общую методику C), из соответствующих нитрильных промежуточных соединений.

Общая методика C



Соединения по изобретению могут быть синтезированы из соответствующих нитрилов, следуя методикам, аналогичным методикам, описанным в настоящем изобретении. Нитрилы с различными типами замещения могут быть получены в соответствии с методиками, описанными в патентных документах WO2015187470, WO2016081668, WO2017197555, WO2017200825, WO2018/045276A1 и WO2019/126354A1.

Следующие нитрильные промежуточные соединения получали в соответствии с методиками, описанными в патентных документах WO2018/045276A1 и WO2019/126354A1. Условия проведения реакции (например, соотношение реагентов, температура и время проведения реакции) и методы очистки изменяли по мере необходимости.

8-Бензилимидазо[1,2-a]пиразин-6-карбонитрил;

8-(3-Фторбензил)имидазо[1,2-а]пиразин-6-карбонитрил;

8-(2-Фторбензил)имидазо[1,2-а]пиразин-6-карбонитрил;

8-(2,3-Дифторбензил)имидазо[1,2-а]пиразин-6-карбонитрил;

8-(2,5-Дифторбензил)имидазо[1,2-а]пиразин-6-карбонитрил;

8-(3-Фтор-4-метилбензил)имидазо[1,2-а]пиразин-6-карбонитрил;

8-(3,5-Дифторбензил)имидазо[1,2-а]пиразин-6-карбонитрил;

8-(3,5-Дифтор-4-метилбензил)имидазо[1,2-а]пиразин-6-карбонитрил;

8-(2,5-Дифтор-4-метилбензил)имидазо[1,2-а]пиразин-6-карбонитрил;

8-(2,5-Дифторбензил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-6-карбонитрил;

8-(3-Фторбензил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-6-карбонитрил;

8-(3,5-Дифторбензил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-6-карбонитрил;

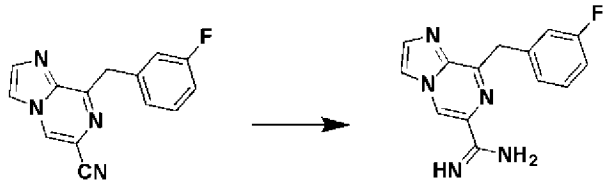
8-(2,3-Дифторбензил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-6-карбонитрил;

8-(2,5-Дифтор-4-метилбензил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-6-карбонитрил.

Общая методика А, представленная в качестве примера ее применения для синтеза соединения I-1

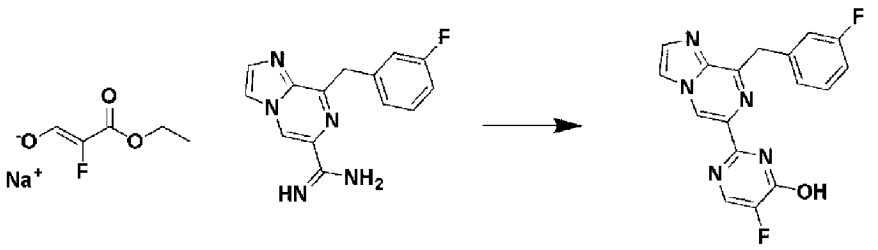
Названное соединение синтезировали в 2 стадии.

Стадия 1. Синтез 8-(3-фторбензил)имидазо[1,2-а]пиразин-6-карбоксимидамида



К раствору 8-(3-фторбензил)имидазо[1,2-а]пиразин-6-карбонитрила (220 мг, 0,87 ммоль, 1,0 экв) в метаноле (5,0 мл) добавляли раствор 0,50 N метанолата натрия в метаноле (0,17 мл, 0,087 ммоль, 0,10 экв) (примечание: может быть также использовано стехиометрическое или избыточное количество метанолата натрия). После 6 часов перемешивания при температуре окружающей среды, добавляли хлорид аммония (280 мг, 5,2 ммоль, 6,0 экв), и реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, разбавляли полунасыщенным раствором $NaHCO_3$ (20 мл) и экстрагировали с помощью 2×20 мл CH_2Cl_2/iPrOH (5:1). Объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта карбоксимидамида в виде желтовато-коричневого пенообразного твердого вещества. Его использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. LC/MS ES^+ m/z=270,2 $[M+H]^+$.

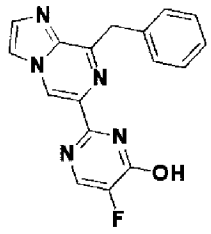
Стадия 2. Синтез 5-фтор-2-(8-(3-фторбензил)имидазо[1,2-а]-пиразин-6-ил)пиримидин-4-ола



Соединение I-1

К суспензии 8-(3-фторбензил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксимидамида (210 мг, 0,79 ммоль, 1,0 экв) в этаноле (7,0 мл) добавляли (Z)-3-этокси-2-фтор-3-оксопроп-1-ен-1-олат натрия (490 мг, 3,1 ммоль, 4,0 экв). Реакционную смесь нагревали в герметизированной колбе при 90°C в течение 2,5 часов. После охлаждения до температуры окружающей среды, добавляли 1,0 N водный раствор HCl (3,1 мл, 3,1 ммоль, 4,0 экв). Полученную смесь концентрировали под вакуумом, разбавляли водой (50 мл), доводили величину pH раствора до pH 6 насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали с помощью 2×50 мл CH_2Cl_2/iPrOH (5:1). Объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали хроматографией на силикагеле (0-15% ацетонитрил/метанол (7:1) в CH_2Cl_2) с получением названного соединения (180 мг, 64% выход за 2 стадии) в виде светлого желтовато-коричневого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 13,1-12,5 (пара s, 1H, таутомеры), 9,46 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,26-8,00 (пара s, 1H, таутомеры), 7,90 (с, 1H), 7,50 (м, 1H), 7,41 (м, 1H), 7,32 (м, 1H), 7,02 (кажущийся т, 1H), 4,53 (с, 2 H).

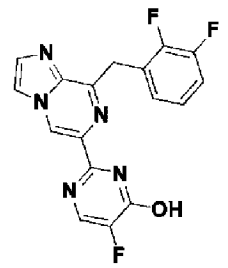
Соединение I-2



Соединение I-2

2-(8-Бензилимидазо[1,2-a]пиразин-6-ил)-5-фторпиримидин-4-ол (соединение 2) синтезировали в соответствии с общей методикой A в виде белого твердого вещества (25 мг, 14% суммарный выход). Условия проведения реакции (такие как соотношение реагентов, температура и время проведения реакция) и методы очистки изменяли по мере необходимости. ^{1}H ЯМР (500 МГц, метанол-d_4) δ (ppm) 9,30 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,99 (д, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,40 (д, 2 H), 7,17 (т, 2 H), 7,07-7,11 (м, 1H), 4,52 (с, 2 H).

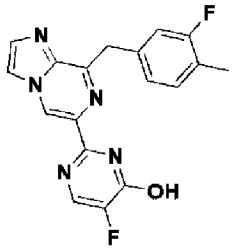
Соединение I-4



Соединение I-4

2-(8-(2,3-Дифторбензил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-ил)-5-фторпиримидин-4-ол (соединение 4) синтезировали в соответствии с общей методикой А в виде светлого желтовато-коричневого твердого вещества (150 мг, 67% суммарный выход). Условия проведения реакции (такие как соотношение реагентов, температура и время проведения реакция) и методы очистки изменяли по мере необходимости. ^{1}H ЯМР (500 МГц, ацетон-d_6) δ (ppm) 10,6 (с, 1H), 9,34 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,20 (т, 1H), 7,09 (кварт, 1H), 7,00 (кварт, 1H), 4,60 (с, 2 H).

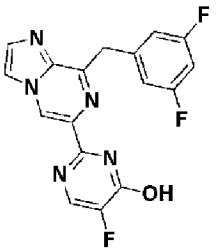
Соединение I-6



Соединение I-6

5-Фтор-2-(8-(3-фтор-4-метилбензил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-ил)пиримидин-4-ол (соединение I-6) синтезировали в соответствии с общей методикой А в виде бледно-желтого твердого вещества (200 мг, 54% суммарный выход). Условия проведения реакции (такие как соотношение реагентов, температура и время проведения реакция) и методы очистки изменяли по мере необходимости. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 12,9 (уш.с, 1H), 9,44 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,16 (уш.с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,39 (д, 1H), 7,27 (д, 1H), 7,17 (т, 1H), 4,48 (с, 2 H), 2,14 (с, 3 H).

Соединение I-7

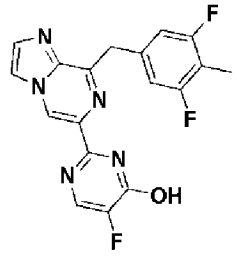


Соединение I-7

2-(8-(3,5-Дифторбензил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-ил)-5-фтор-пиримидин-4-ол (соединение I-7) синтезировали в соответствии с общей методикой А в виде желтого твердого вещества (190 мг, 57% суммарный выход). Условия проведения реакции (такие

как соотношение реагентов, температура и время проведения реакция) и методы очистки изменяли по мере необходимости. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 13,0 (уш.с, 1H), 9,47 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,22 (уш.с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,36 (уш.с, 2 H), 7,07 (т, 1H), 4,53 (с, 2 H).

Соединение I-3



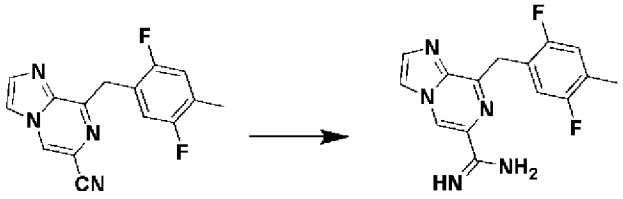
Соединение I-3

5-Фтор-2-(8-(3,5-дифтор-4-метилбензил)имидазо[1,2-a]-пиразин-6-ил)пиримидин-4-ол (соединение 3) синтезировали в соответствии с общей методикой A в виде белого твердого вещества (67 мг, 34% суммарный выход). Условия проведения реакции (такие как соотношение реагентов, температура и время проведения реакция) и методы очистки изменяли по мере необходимости. ^{1}H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ (ppm) 11,1 (уш.с, 1H), 9,14 (с, 1H), 8,00-7,91 (м, 2 H), 7,87 (с, 1H), 7,00 (д, 2 H), 4,56 (с, 2 H), 2,14 (с, 3 H).

Соединение I-14

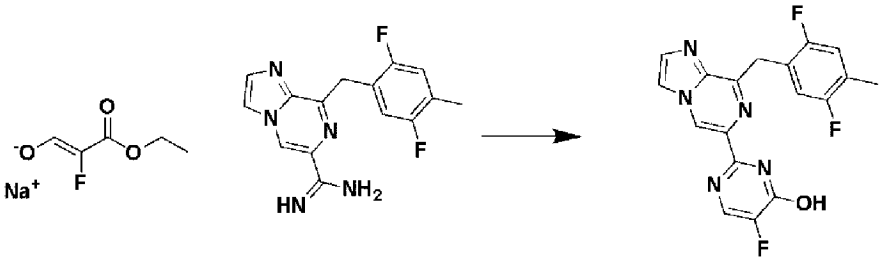
Названное соединение синтезировали в две 2 стадии.

Стадия 1. Синтез of 8-(2,5-дифтор-4-метилбензил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксимидамид



К суспензии 8-(2,5-дифтор-4-метилбензил)имидазо[1,2-a]-пиразин-6-карбонитрила (2,5 г, 8,9 ммоль, 1,0 экв) в метаноле (44 мл) добавляли раствор 0,50 N метанолата натрия в метаноле (18 мл, 8,9 ммоль, 1,0 экв). После 4 часов перемешивания при температуре окружающей среды, добавляли дополнительную порцию 0,50 N метанолата натрия в метаноле (5,3 мл, 2,7 ммоль, 0,3 экв) и продолжали перемешивание в течение еще 2 часов. Затем добавляли хлорид аммония (470 мг, 8,9 ммоль, 1,0 экв). Через 16 часов, реакционную смесь концентрировали под вакуумом, суспендировали в насыщенном водном растворе $NaHCO_3$ и перемешивали в течение 20 минут. Твердое вещество собирали фильтрацией и промывали 3 объемами воды и 2 объемами эфира. Неочищенный продукт ресуспендировали в 100 мл ацетонитрила при нагревании, разбавляли эфиром и фильтровали. Осадок на фильтре промывали 3 объемами эфира и сушили с получением желтовато-коричневого твердого вещества (2,2 г, 83% выход). Его использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. LC/MS ES^+ m/z=302,1 $[M+H]^+$.

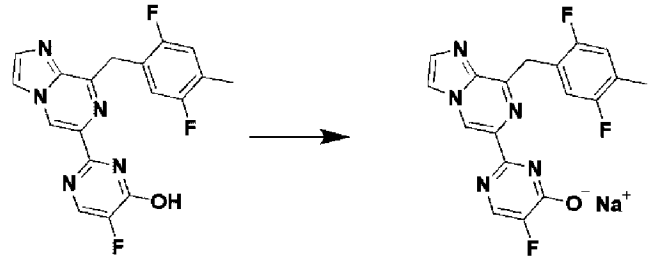
Стадия 2. Синтез 5-фтор-2-(8-(2,5-дифтор-4-метилбензил)-имидазо[1,2-a]пиразин-6-ил)пиримидин-4-ола



Соединение I-14

К 8-(2,5-дифтор-4-метилбензил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксимидамиду (1,9 г, 6,2 ммоль, 1,0 экв) в этаноле (31 мл) добавляли Z)-3-этокси-2-фтор-3-оксопроп-1-ен-1-олат натрия (2,9 г, 19 ммоль, 3,0 экв). Раствор нагревали в герметизированном сосуде при 90°C в течение 18 часов. После охлаждения до температуры окружающей среды, добавляли 2,5 N этанольный раствор HCl (7,4 мл, 19 ммоль, 3,0 экв). Полученную смесь концентрировали под вакуумом, суспендировали в ацетонитриле (100 мл) при нагревании. После небольшого охлаждения, добавляли эфир (100 мл), и смесь перемешивали в течение 10 минут. Твердое вещество собирали фильтрацией и промывали 3 объемами эфира. Полученное твердое вещество ресуспендировали в воде, перемешивали в течение 1 часа и фильтровали. Неочищенный материал очищали препаративной HPLC с обращенной фазой (10-70% ацетонитрил/вода с 0,1% трифторуксусной кислоты в качестве добавки). Загрязненные примесями фракции повторно очищали препаративной HPLC с обращенной фазой (10-50% ацетонитрил/вода с 0,1% трифторуксусной кислоты в качестве добавки) с получением названного соединения (840 мг, 37% выход) в виде желтовато-белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, метанол-d_4) δ (ppm) 9,43 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,08 (уш.с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,09 (м, 1H), 7,00 (м, 1H), 4,63 (с, 2 H), 2,23 (с, 3 H).

Na+ соль соединения I-14

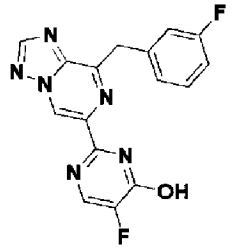


Соединение I-14-Na+

К желтовато-белой суспензии 5-фтор-2-(8-(2,5-дифтор-4-метилбензил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-ил)пиримидин-4-ола (соединение I-14, 10 г, 27 ммоль) в 450 мл безводного MeOH в атмосфере азота добавляли раствор 0,50 N метанолата натрия в метаноле (54 мл, 27 ммоль). После кратковременной обработки ультразвуком, полученный светло-желтый раствор перемешивали при температуре окружающей среды в течение 15 минут и концентрировали досуха под вакуумом. Твердое вещество ресуспендировали в 250 мл эфира при воздействии ультразвука и концентрировали (два

раза). Полученное твердое вещество ресуспендировали а 650 мл эфира и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3 часов. Твердое вещество собирали вакуумной фильтрацией и промывали эфиром (3×100 мл). После сушки в течение ночи на фильтре, полученную соль сушили в вакуумном сушильном шкафу при 45°C в течение 4 дней с получением 5-фтор-2-(8-(2,5-дифтор-4-метилбензил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-ил)пиримидин-4-олата натрия (11 г, 99% выход) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, D_2O) δ (ppm) 8,92 (с, 1H), 7,99 (д, 1H), 7,97 (д, 1H), 7,70 (д, 1H), 6,98 (дд, 1H), 6,86 (дд, 1H), 4,48 (с, 2 H), 2,14 (с, 3 H).

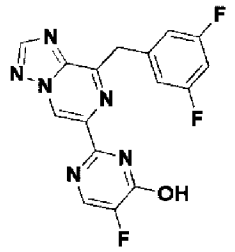
Соединение I-11



Соединение I-11

5-Фтор-2-(8-(3-фторбензил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-6-ил)пиримидин-4-ол (соединение I-11) синтезировали в соответствии с общей методикой A в виде желтовато-золотистого твердого вещества (61 мг, 23% суммарный выход). Условия проведения реакции (такие как соотношение реагентов, температура и время проведения реакция) и методы очистки изменяли по мере необходимости. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 13,3 (уш.с, 1H), 9,60 (с, 1H), 8,86 (с, 1H), 8,24-8,27 (м, 1H), 7,32-7,47 (м, 3 H), 7,03-7,06 (м, 1H), 4,59 (с, 2 H).

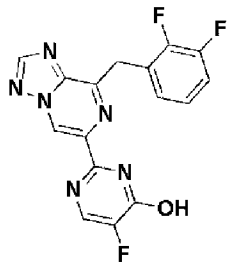
Соединение I-13



Соединение I-13

2-(8-(3,5-Дифторбензил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-6-ил)-5-фторпиримидин-4-ол (соединение I-13) синтезировали в соответствии с общей методикой A в виде коричневого твердого вещества (57 мг, 17% суммарный выход). Условия проведения реакции (такие как соотношение реагентов, температура и время проведения реакция) и методы очистки изменяли по мере необходимости. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 13,2 (уш.с, 1H), 9,61 (с, 1H), 8,87 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 7,33 (д, 2 H), 7,10 (т, 1H), 4,60 (с, 2 H).

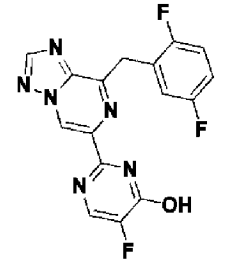
Соединение I-10



Соединение I-10

2-(8-(2,3-Дифторбензил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-6-ил)-5-фторпиримидин-4-ол (соединение I-10) синтезировали в соответствии с общей методикой A в виде бледно-желтого твердого вещества (85 мг, 16% суммарный выход). Условия проведения реакции (такие как соотношение реагентов, температура и время проведения реакция) и методы очистки изменяли по мере необходимости. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 13,0 (уш.с, 1H), 9,62 (с, 1H), 8,85 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,29-7,37 (м, 2 H), 7,09-7,16 (м, 1H), 4,68 (с, 2 H).

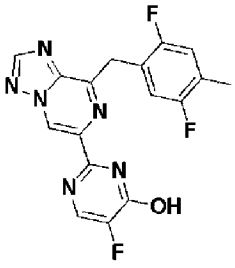
Соединение I-12



Соединение I-12

2-(8-(2,5-Дифторбензил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-6-ил)-5-фторпиримидин-4-ол (соединение I-12) синтезировали в соответствии с общей методикой A в виде желтовато-белого твердого вещества (75 мг, 57% выход). Условия проведения реакции (такие как соотношение реагентов, температура и время проведения реакция) и методы очистки изменяли по мере необходимости. ^{1}H ЯМР (500 МГц, метанол-d_4) δ (ppm) 9,67 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,12 (д, 1H), 7,25 (м, 1H), 7,13 (м, 1H), 7,02 (м, 1H), 4,73 (с, 2 H).

Соединение I-19



Соединение I-19

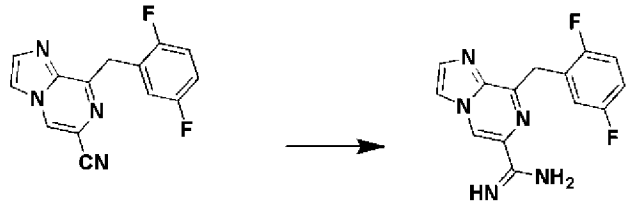
5-Фтор-2-(8-(2,5-дифтор-4-метилбензил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-6-ил)пиримидин-4-ол (соединение I-19) синтезировали в соответствии с общей методикой A в виде желтовато-коричневого твердого вещества (140 мг, 66% суммарный выход). Условия проведения реакции (такие как соотношение реагентов, температура и время

проведения реакция) и методы очистки изменяли по мере необходимости. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 13,1 (уш.с, 1H), 9,61 (с, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,26 (уш.с, 1H), 7,35 (уш.с, 1H), 7,17 (м, 1H), 4,57 (с, 2 H), 2,18 (с, 3 H).

Общая методика B, представленная в качестве примера ее применения для синтеза соединения I-16

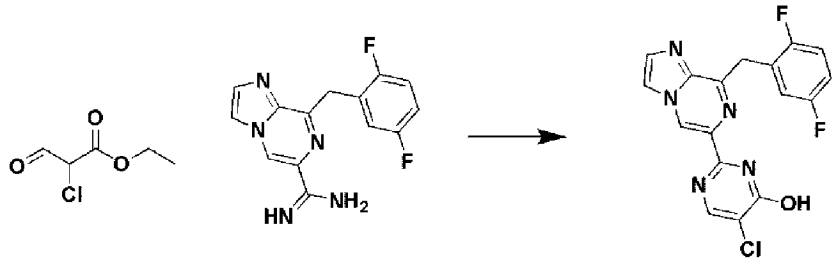
Названное соединение синтезировали в 2 стадии.

Стадия 1. Синтез 8-(2,5-дифторбензил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксимидамида



К суспензии 8-(2,5-дифторбензил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбонитрила (490 мг, 1,8 ммоль, 1,0 экв) в метаноле (5,0 мл) добавляли раствор 0,50 N метанолата натрия в метаноле (3,6 мл, 1,8 ммоль, 1,0 экв) (примечание: может быть также использовано каталитическое или избыточное количество метанолата натрия). После перемешивания в течение 3 часов 45 минут при температуре окружающей среды, добавляли хлорид аммония (970 мг, 18 ммоль, 10 экв), и реакционную смесь перемешивали в течение 20 часов. Полученную смесь концентрировали под вакуумом до объема приблизительно 2 мл и разбавляли с помощью EtOAc (20 мл) и 10% водного раствора $NaHCO_3$ (10 мл). После перемешивания в течение 15 минут, продукт собирали фильтрацией, промывали водой (10 мл) и сушили под вакуумом с получением названного соединения (420 мг, 80% выход) в виде желтовато-белого твердого вещества. LC/MS ES$^+$ m/z=287,9 $[M+H]^+$.

Стадия 2. Синтез 5-хлор-2-(8-(2,5-дифторбензил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-ил)пиримидин-4-ола



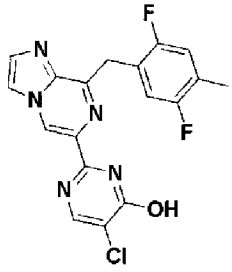
Соединение I-16

К суспензии 8-(2,5-дифторбензил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксимидамида (100 мг, 0,35 ммоль) и этил 2-хлор-3-оксопропаноата (110 мг, 0,70 ммоль) в метаноле (1,7 мл) добавляли раствор 0,50 N метанолата натрия в метаноле (1,4 мл, 0,70 ммоль). Реакционную смесь нагревали в герметизированной колбе при 65°C в течение 2,5 часов. После охлаждения до температуры окружающей среды, полученную смесь концентрировали под вакуумом, разбавляли водой (10 мл), величину pH раствора доводили до pH 3 с использованием 6,0 N водного раствора HCl и экстрагировали с помощью 2×15 мл CH_2Cl_2/iPrOH (8:1). Объединенные органические фазы сушили над

сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали хроматографией на силикагеле (0-20% ацетонитрил/метанол (7:1) в CH_2Cl_2) и повторно очищали хроматографией на силикагеле (20-100% EtOAc/CH_2Cl_2) с получением названного соединения (37 мг, 28% выход) в виде желтовато-белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 12,6 (уш.с, 1H), 9,54 (с, 1H), 8,36 (уш.с, 1H), 8,32 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,45 (уш.с, 1H), 7,25 (м, 1H), 7,12 (м, 1H), 4,58 (с, 2 H).

Соединение I-17



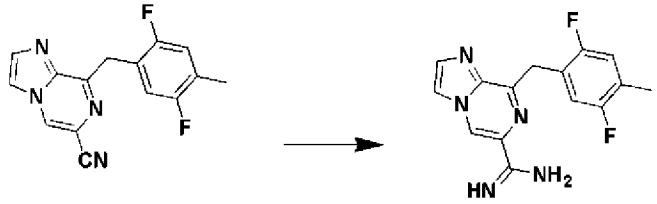
Соединение I-17

5-Хлор-2-(8-(2,5-дифтор-4-метилбензил)имидазо[1,2-a]-пиразин-6-ил)пиримидин-4-ол (соединение I-17) синтезировали в соответствии с общей методикой B в виде желтовато-коричневого твердого вещества (5,2 мг, 2,2% суммарный выход). Условия проведения реакции (такие как соотношение реагентов, температура и время проведения реакция) и методы очистки изменяли по мере необходимости. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 9,47 (с, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,22 (д, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,23 (дд, 1H), 7,16 (дд, 1H), 6,72 (д, 1H), 4,56 (с, 2 H), 2,17 (уш. с, 3 H). LC/MS ES$^+$ m/z=388,0 $[M+H]^+$.

Соединение I-15

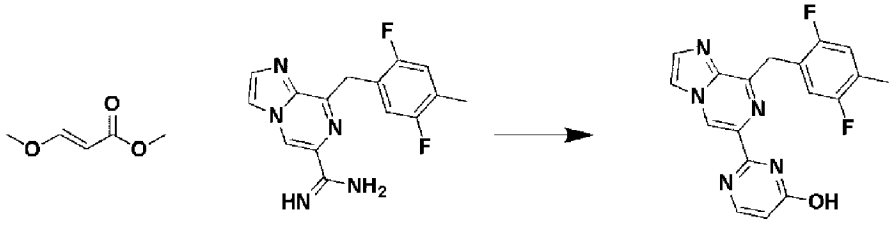
Названное соединение синтезировали в 2 стадии.

Стадия 1. Синтез 8-(2,5-дифтор-4-метилбензил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксимидамида



8-(2,5-Дифтор-4-метилбензил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксимидамид синтезировали в соответствии со стадией 1 общей методики A или B в виде желтовато-коричневого твердого вещества (840 мг, 76% выход). Условия проведения реакции (такие как соотношение реагентов, температура и время проведения реакция) и методы очистки изменяли по мере необходимости. LC/MS ES$^+$ m/z=302,0 $[M+H]^+$.

Стадия 2. Синтез 2-(8-(2,5-дифтор-4-метилбензил)имидазо-[1,2-a]пиразин-6-ил)пиримидин-4-ола



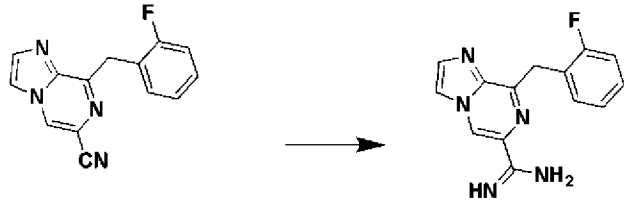
Соединение I-15

К суспензии 8-(2,5-дифтор-4-метилбензил)имидазо[1,2-a]-пиразин-6-карбоксимидамида (360 мг, 1,2 ммоль) и метил 3-метоксиакрилата (0,39 мл, 3,6 ммоль) в этаноле (6,0 мл) добавляли основание Хунига (0,63 мл, 3,6 ммоль). Реакционную смесь нагревали в герметизированной колбе при 90°C в течение 3 часов. После охлаждения до температуры окружающей среды, полученную смесь обрабатывали с помощью 2,5 N этанольного раствора HCl (1,4 мл, 3,6 ммоль) и концентрировали досуха. Неочищенный материал очищали хроматографией на силикагеле (0-20% ацетонитрил/метанол (7:1) в CH_2Cl_2) и повторно очищали хроматографией на силикагеле (0-15% MeOH/CH_2Cl_2) с получением названного соединения (120 мг, 28% выход) в виде желтовато-коричневого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 11,9 (уш.с, 1H), 9,52 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,07 (уш.д, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,37 (дд, 1H), 7,16 (дд, 1H), 6,38 (уш.д, 1H), 4,54 (с, 2 H), 2,18 (с, 3 H).

Соединение I-8

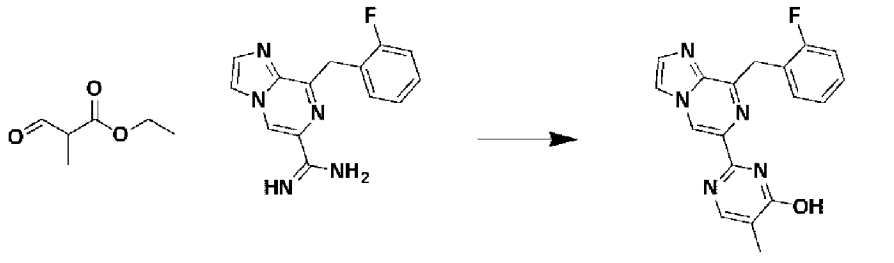
Названное соединение синтезировали в 2 стадии.

Стадия 1. Синтез 8-(2-фторбензил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксимидамида



8-(2-Фторбензил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксимидамид синтезировали в соответствии со стадией 1 общей методики A или B в виде кремового твердого вещества (5,1 г, 91% выход). Условия проведения реакции (такие как соотношение реагентов, температура и время проведения реакция) и методы очистки изменяли по мере необходимости. LC/MS ES$^+$ m/z=270,2 $[M+H]^+$.

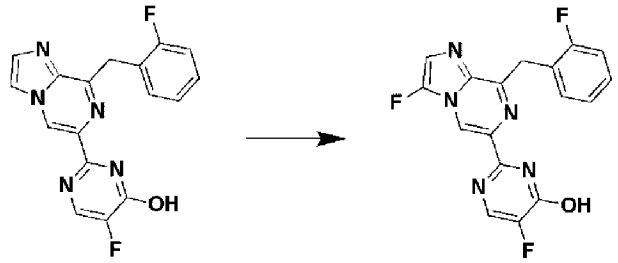
Стадия 2. Синтез 2-(8-(2-фторбензил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-ил)-5-метилпиримидин-4-ола



Соединение I-8

К раствору 8-(2-фторбензил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксимидамида (400 мг, 1,5 ммоль) и этил 2-метил-3-оксопропаноата (230 мг, 1,8 ммоль) в t-BuOH (9,9 мл) добавляли гидрокарбонат калия (220 мг, 2,2 ммоль). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 2 часов. После охлаждения до температуры окружающей среды, добавляли воду, и продукт собирали фильтрацией и сушили с получением названного соединения в виде кремового твердого вещества (410 мг, 82% выход). ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 11,6 (уш.с, 1H), 9,48 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,94 (уш. с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,48 (кажущийся т, 1H), 7,29 (м, 1H), 7,19 (м, 1H), 7,11 (кажущийся т, 1H), 4,60 (с, 2 H), 1,98 (с, 3 H).

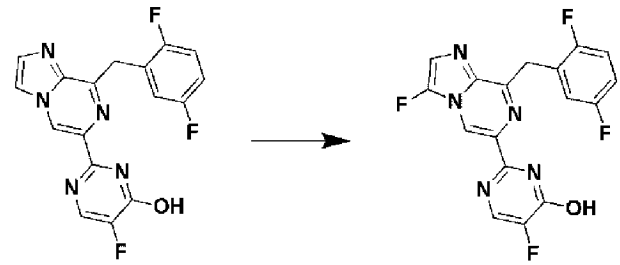
Соединение I-9



Соединение I-9

5-Фтор-2-(8-(2-фторбензил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-ил)-пиримидин-4-ол (230 мг, 0,67 ммоль) в 9,0 мл ацетонитрил-THF (2:1) обрабатывали гидрокарбонатом натрия (84 мг, 1,0 ммоль) и Selectfluor^{TM} (350 мг, 1,0 ммоль) и нагревали при 50°C. В ходе проведения эксперимента, добавляли дополнительные порции гидрокарбоната натрия (42+28 мг) и Selectfluor^{TM} (180+120 мг). После суммарно 49 часов, реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и добавляли 20 мл воды. Полученную смесь подкисляли до pH 3 с использованием 1,0 N водного раствора HCl и экстрагировали с помощью 2×25 мл EtOAc. Объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали хроматографией на силикагеле (0-20% ацетонитрил/метанол (7:1) в CH_2Cl_2) и повторно очищали препаративной HPLC с обращенной фазой (15-65% ацетонитрил/вода с 0,1% муравьиной кислоты в качестве добавки) с получением названного соединения (23 мг, 9,7% выход) в виде желтовато-коричневого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 12,6 (уш.с, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,19 (уш.с, 1H), 7,74 (д, 1H), 7,48 (кажущийся т, 1H), 7,28 (м, 1H), 7,19 (м, 1H), 7,10 (кажущийся т, 1H), 4,56 (с, 2 H).

Соединение I-5



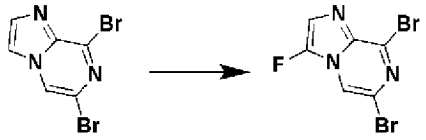
Соединение I-5

5-Фтор-2-(8-(2,5-дифторбензил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-ил)-пиримидин-4-ол (200 мг, 0,56 ммоль) в 10 мл ацетонитрил-THF (1:1) обрабатывали гидрокарбонатом натрия (94 мг, 1,1 ммоль) и Selectfluor™ (400 мг, 1,1 ммоль) и нагревали при 50°C. В ходе проведения эксперимента, добавляли дополнительные порции гидрокарбоната натрия (3×47 мг) и Selectfluor™ (3×200 мг). После суммарно 74 часов, реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и добавляли 40 мл воды. Полученную смесь подкисляли до pH 3 с использованием 1,0 N водного раствора HCl и экстрагировали с помощью 2×40 мл CH_2Cl_2/iPrOH (6:1). Объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали хроматографией на силикагеле (0-20% ацетонитрил/метанол (7:1) в CH_2Cl_2), препаративной HPLC с обращенной фазой (10-70% ацетонитрил/вода с 0,1% TFA в качестве добавки) и конечной колоночной хроматографией (20-100% EtOAc/гексаны) с получением названного соединения (24 мг, 11% выход) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 12,8 (уш.с, 1H), 8,99 (с, 1H), 8,20 (уш.с, 1H), 7,75 (д, 1H), 7,42 (м, 1H), 7,25 (м, 1H), 7,13 (м, 1H), 4,54 (с, 2 H).

Соединение I-18

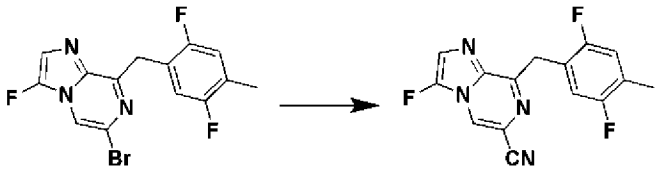
Названное соединение синтезировали в 5 стадий.

Стадия 1. Синтез of 6,8-дибром-3-фторимидазо[1,2-a]пиразина



6,8-Дибромимидазо[1,2-a]пиразин (2,4 г, 8,7 ммоль) в 40 мл ацетонитрила обрабатывали с помощью Selectfluor™ (4,6 г, 13 ммоль) и нагревали при 50°C. Через 22 часа, реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, выливали в 150 мл полунасыщенного раствора $NaHCO_3$ и экстрагировали с помощью 2 x EtOAc (суммарно 400 мл). Объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали хроматографией на силикагеле (0-20% EtOAc/гексаны) с получением названного соединения (580 мг, 23% выход) в виде оранжевого твердого вещества.

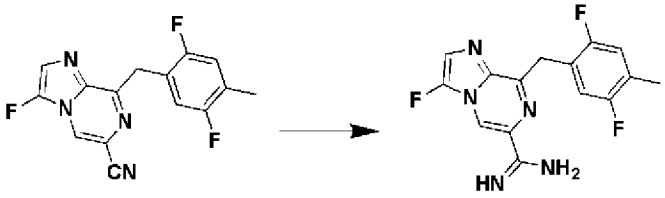
Стадия 2. Синтез 6-бром-8-(2,5-дифтор-4-метилбензил)-3-фторимидазо[1,2-a]пиразина



Суспензию сухого порошка цинка (240 мг, 3,7 ммоль) в THF (3,0 мл) обрабатывали 1,2-диброметаном (30 мл, каталитическое количество), и полученную смесь нагревали при 50°C. Затем добавляли хлортриметилсилан (30 мл, каталитическое количество). Через 15 минут, смесь охлаждали до температуры окружающей среды. Добавляли сухой хлорид

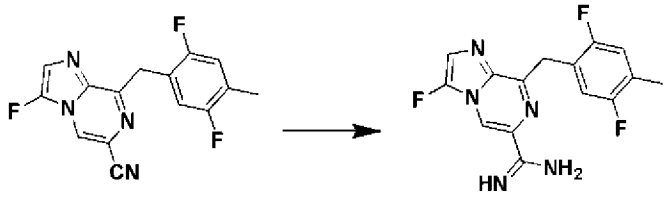
лития (170 мг, 3,9 ммоль), затем добавляли по каплям раствор 1-(бромметил)-2,5-дифтор-3-метилбензол (480 мг, 2,2 ммоль) в THF (2,0 мл) (примечание: экзотермическая реакция). Смесь перемешивали в течение 1 часа при температуре окружающей среды. Тем временем, суспензию 6,8-дибром-3-фторимидазо[1,2-a]пиразина (580 мг, 2,0 ммоль) и $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (41 мг, 0,059 ммоль) в THF (3,0 мл) дегазировали с помощью азота. Свежеприготовленный раствор цинката переносили в эту суспензию с использованием шприца и споласкивали с помощью 2×0,5 мл THF для обеспечения полного переноса. Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 часа 20 минут и затем при 40°C в течение 4 часов. После охлаждения до температуры окружающей среды, реакцию прерывали с помощью 4 мл насыщенного водного раствора NH_4Cl. Органический слой концентрировали, разбавляли с помощью CH_2Cl_2 (10 мл) и фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали с получением коричневого остатка, который очищали хроматографией на силикагеле (соединение загружали с использованием CH_2Cl_2 и элюировали с использованием 0-10% EtOAc/гексаны) с получением названного соединения (440 мг, 63% выход) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 3. Синтез 8-(2,5-дифтор-4-метилбензил)-3-фтор-имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбонитрила



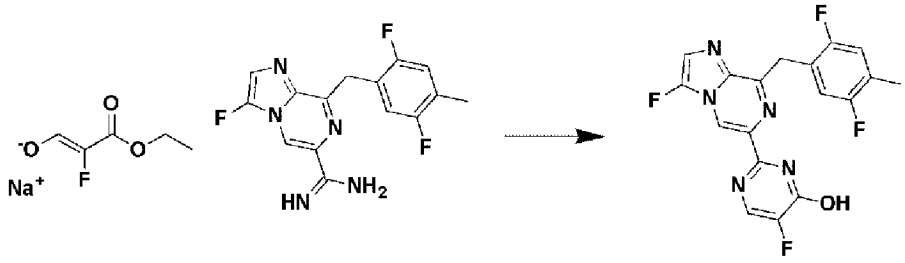
Реакционную смесь, содержащую 6-бром-8-(2,5-дифтор-4-метил-бензил)-3-фторимидазо[1,2-a]пиразин (440 ммоль, 1,2 ммоль), цианид цинка (100 мг, 0,87 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (46 мг, 0,050 ммоль) и 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен (dppf) (41 мг, 0,075 ммоль) в безводном DMF (5,0 мл) дегазировали с помощью азота и затем нагревали при 90°C в течение 6 часов. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и обрабатывали с помощью CH_2Cl_2 (50 мл), воды (40 мл) и 28% водного раствора гидроксида аммония (4,0 мл). Водный слой экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 (50 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением коричневого масла, которое очищали колоночной хроматографией (градиент 0-20% EtOAc/гексаны) с получением названного соединения в виде светлого желтовато-коричневого твердого вещества (310 мг, 81% выход). LC/MS ES^+ m/z=302,8 $[M+H]^+$.

Стадия 4. Синтез 8-(2,5-дифтор-4-метилбензил)-3-фторимидазо-[1,2-a]пиразин-6-карбоксимидамида



К суспензии 8-(2,5-дифтор-4-метилбензил)-3-фторимидазо[1,2-a]пиразин-6-карбонитрила (150 мг, 0,50 ммоль) в метаноле (6,0 мл) добавляли раствор 0,50 N метанолата натрия в метаноле (1,0 мл, 0,50 ммоль). После 4 часов 30 минут перемешивания при температуре окружающей среды, добавляли хлорид аммония (270 мг, 5,0 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 18 часов. Полученную смесь концентрировали под вакуумом, обрабатывали 10% водным раствором $NaHCO_3$ (10 мл) и ультразвуком с получением суспензии. После перемешивания в течение 1 часа, продукт собирали фильтрацией, промывали водой (10 мл) и сушили под вакуумом с получением названного соединения (170 мг, >100% выход) в виде светлого желтовато-коричневого твердого вещества. Его использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. LC/MS ES^+ m/z=319,7 $[M+H]^+$.

Стадия 5. Синтез 2-(8-(2,5-дифтор-4-метилбензил)-3-фтор-имидазо[1,2-a]пиразин-6-фторпиримидин-4-ола



Соединение I-18

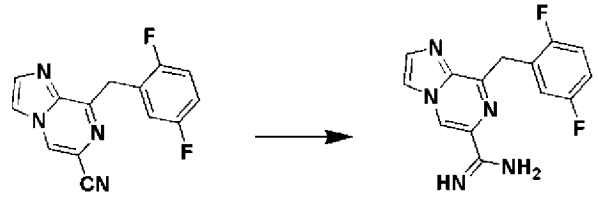
К суспензии 8-(2,5-дифтор-4-метилбензил)-3-фторимидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксимидамида (0,50 ммоль, теоретическому количеству с предыдущей стадии) в этаноле (5,0 мл) добавляли (Z)-3-этокси-2-фтор-3-оксопроп-1-ен-1-олат натрия (310 мг, 2,0 ммоль). Реакционную смесь нагревали в герметизированной колбе при 90°C в течение 16 часов. После охлаждения до температуры окружающей среды, смесь разбавляли водой (7,5 мл), доводили величину pH до pH 4 с помощью 1N водного раствора HCl. Полученное желтовато-коричневое твердое вещество собирали фильтрацией, промывали водой (50 мл) и этиловым спиртом (30 мл) и сушили с получением названного соединения (140 мг, 71% выход за 2 стадии) в виде коричневого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 12,8 (уш.с, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,22 (уш.с, 1H), 7,74 (д, 1H), 7,35 (уш.с, 1H), 7,15 (м, 1H), 4,50 (с, 2 H), 2,18 (с, 3 H).

Соединение I-20

Названное соединение синтезировали в 2 стадии.

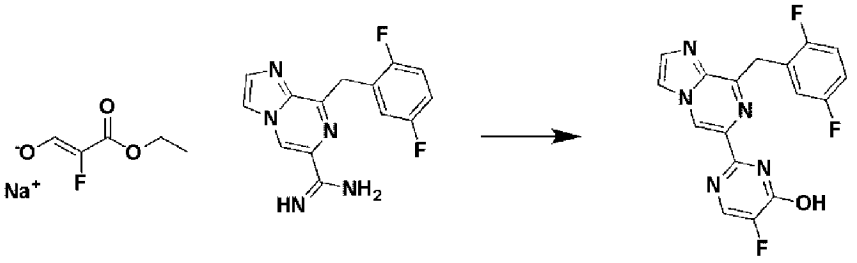
Стадия 1. Синтез 8-(2,5-дифторбензил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксимидамида



К раствору 8-(2,5-дифторбензил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбонитрила (500 мг, 1,9 ммоль) в метаноле (22 мл) добавляли 25 масс.% раствор метанолата натрия в метаноле

(2,1 мл, 9,3 ммоль). После 1 часа перемешивания при температуре окружающей среды, добавляли хлорид аммония (1,0 г, 19 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, разбавляли полунасыщенным раствором $NaHCO_3$ (20 мл) и 1,0 N раствором гидроксида натрия (2,0 мл), и экстрагировали с помощью 2×20 мл EtOAc. Объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта в виде коричневого твердого вещества. Его использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. LC/MS ES^+ m/z=288,1 $[M+H]^+$.

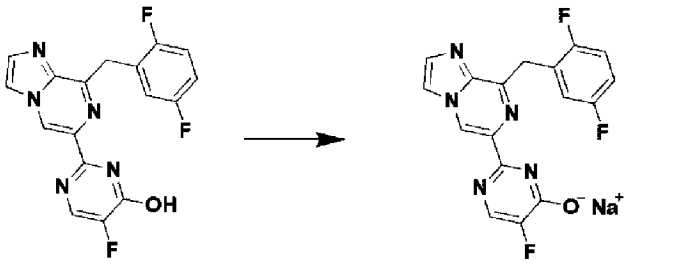
Стадия 2. Синтез 5-фтор-2-(8-(2,5-дифторбензил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-ил)пиримидин-4-ола



Соединение I-20

К суспензии 8-(2,5-дифторбензил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксимидамида (500 мг, 1,7 ммоль) в этаноле (9,0 мл) добавляли (Z)-3-этокси-2-фтор-3-оксопроп-1-ен-1-олат натрия (820 мг, 5,2 ммоль). Реакционную смесь нагревали в герметизированной колбе при 90°C в течение 2 часов. После охлаждения до температуры окружающей среды, добавляли по каплям концентрированный раствор HCl для подкисления смеси до pH 4. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Очистка препаративной HPLC с обращенной фазой (градиент ацетонитрил-вода с 0,1% TFA в качестве добавки) давала названное соединение (200 мг, 28% выход за 2 стадии) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 12,6 (уш.с, 1H), 9,49 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,19 (уш.с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,25 (м, 1H), 7,13 (м, 1H), 4,58 (с, 2 H).

Na+ соль соединения I-20



Соединение I-20-Na+ соль

К светлой желтовато-коричневой суспензии 5-фтор-2-(8-(2,5-дифторбензил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-ил)пиримидин-4-ола (соединения I-20, 10 г, 28 ммоль) в 450 мл безводного MeOH в атмосфере азота добавляли раствор 0,50 N метанолата натрия в метаноле (57 мл, 28 ммоль). После кратковременной обработки ультразвуком, полученный светло-оранжевый раствор перемешивали при температуре

окружающей среды в течение 15 минут и концентрировали досуха под вакуумом. Твердое вещество ресуспендировали в 200 мл эфира с помощью ультразвука и концентрировали (два раза). Полученное твердое вещество ресуспендировали в 500 мл эфира и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3 часов. Твердое вещество собирали вакуумной фильтрацией и промывали эфиром (3×100 мл). После сушки в течение ночи на фильтре, полученную соль сушили в вакуумном сушильном шкафу при 45°C в течение 5 дней с получением 5-фтор-2-(8-(2,5-дифторбензил)имидазо[1,2-а]пиразин-6-ил)пиримидин-4-олата натрия (11 г, 99% выход) в виде светлого желтовато-коричневого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, D_2O) δ (ppm) 8,90 (с, 1H), 7,98 (д, 1H), 7,95 (д, 1H), 7,70 (д, 1H), 7,10 (м, 1H), 6,98-6,89 (м, 2 H), 4,53 (с, 2 H).

РАЗДЕЛ ОЦЕНКИ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ

Оценка биологических свойств соединений из таблицы I

В настоящем изобретении также проводится оценка биологических свойств соединений из таблицы I. Типичные соединения по настоящему изобретению подвергали испытаниям in vitro на их активность в качестве стимуляторов sGC в различных клетках и анализах и in vivo на их способность снижать артериальное давление у животных. Снижение артериального давления используют как показатель способности соединений оказывать воздействие на целевой объект in vivo. Эти биологические свойства представляют еще один вариант осуществления настоящего изобретения.

Пример 2. Оценка биологической активности с использованием клеточного анализа cGMP GloSensor в 384-луночном формате

Эмбриональные клетки почек человека (HEK293), экспрессирующие GloSensor™ 40F cGMP (Part No: CS182801, Promega), использовали для оценки активности испытуемых соединений. Люминесцентные биосенсоры (созданная методами генной инженерии люцифераза), которые встроены в эти клетки, обнаруживают cGMP, образующийся под воздействием соединений, стимулирующих фермент sGC, и излучают люминесценцию.

Клетки cGMP GloSensor содержали в среде Игла, модифицированной по методу Дульбекко (DMEM), дополненной фетальной бычьей сывороткой (FBS, 10% конечная концентрация) и гигромицином (200 г/мл). За день до проведения анализа, клетки высевали в DMEM с 10% FBS в объеме 50 мкл при плотности 1,5 x 10^4 клеток/лунка в 384-луночном плоском планшете с белым дном (Corning Cat No 35661) с нанесенным слоем поли-D-лизина. Клетки инкубировали в течение ночи при 37°C в увлажненной камере с 5% CO_2. На следующий день, среду удаляли и заменяли клетки на GloSensorTM 40 мл/лунка, 2 мМ (Promega Cat No E1291). Клетки подвергали обработке в течение 90 минут при 25°C, для того чтобы субстрат в клетках мог достичь равновесного состояния. Испытуемые соединения и диэтилэтилентриамин-NONOate (DETA-NONOate) разбавляли до 3 мМ (20x) в бессывороточной CO_2-независимой среде и серийно разбавляли в 4-кратном разведении для построения 5-кратной кривой доз, из которой 10 мкл добавляли в лунки (x мкМ концентрация для раствора испытуемого соединения и 10 мкМ

концентрация для раствора DETA-NONOate; где x представляет собой одну из следующих конечных концентраций: 30 мкМ, 7,5 мкМ, 1,9 мкМ, 469 нМ, 117 нМ, 29,3 нМ, 7,3 нМ, 1,83 нМ, 0,46 нМ, 0,11 нМ, 0,03 нМ). Для исследования кинетики, люминесценцию измеряли сразу в течение 0,2 секунды на лунку на планшет-ридере Envision (Perkin Elmer). Для скрининга конечной точки SAR, данные собирали после 55 мин инкубации при комнатной температуре.

Данные по зависимости достигаемого эффекта от концентрации анализировали с использованием 4-параметрической кривой (зависимость эффекта от log (концентрация агониста) - переменный угол наклона). Величину EC_{50} интерполировали из аппроксимационной кривой и определяли как концентрацию, при которой соединение позволяет достигать 50% от максимального эффекта. Если эксперимент проводился несколько раз для данного соединения, то приводится среднее геометрическое значение для данных, полученных во всех экспериментов.

В таблице A ниже приведены величины EC_{50} для соединений по изобретению при проведении анализа Glo.

Таблица A.

Номер соединения	Glo EC_{50} (нМ)	Номер соединения	Glo EC_{50} (нМ)
I-19	B	I-5	A
I-2	B	I-14*	A
I-1	B	I-16	A
I-4	B	I-15	B
I-20*	A	I-17	A
I-11	B	I-18	A
I-13	B	I-12	B
I-10	B	I-3	A
I-6	A	I-8	C
I-7	B	I-9	B

Величины ферментативной активности sGC в клетках HEK, определяемые в анализе GloSensor. Определения условного обозначения для величин ферментативной активности sGC, выраженных в виде величин EC_{50}, которые определяются как концентрация, при которой соединение позволяет достигать 50% от максимального эффекта: $EC_{50} \leq 100$ нМ=A; 100 нМ < $EC_{50} \leq 1000$ нМ=B; 1000 нМ < EC_{50}=C. *В случае

соединений I-20 и I-14, использовали как соединение в свободной форме, так и в форме натриевой соли, и приведенные в таблице результаты являются средним значением для всех экспериментов, проведенных вне зависимости от формы.

Пример 3. Оценка биологической активности с использованием анализа cGMP в нейронных клетках

Первичные нейроны крыс выделяли из эмбрионов самок крыс линии Sprague-Dawley со сроком беременности 18 дней. Эмбрионы собирали в сбалансированный солевой раствор Хенкса (HBSS) и быстро извлекали мозг. Выделяли гиппокампы головного мозга и механически их измельчали. Затем проводили гидролитическое расщепление тканей 0,25% раствором трипсина в HBSS, не содержащим Ca^{2+} и Mg^{2+} в течение 15 минут при 37°C. После трипсинизации, клетки отмывали и повторно суспендировали в нейробазальной среде, дополненной 0,5 мМ L-глутамина, 12,5 мкМ глутаминовой кислоты, 2% B-27 и 100 ед/мл пенициллина, 100 мкг/мл стрептомицина. Клетки высевали при плотности 26 x 10^3 или 4 x 10^4 или 3 x 10^4 клеток/лунка в 384-луночном плоском планшете с прозрачным дном с нанесенным слоем поли-D-лизина (Corning Cat № 354662). Клетки инкубировали в течение 6-7 дней при 37°C в увлажненной камере с 5% CO_2. Среду удаляли, клетки промывали 1 раз HBSS, содержащим Ca^{2+} и Mg^{2+}, и заменяли на 40 мкл HBSS, содержащего 0,5 мМ IBMX, и инкубировали в течение 15 минут при 37°C. Добавляли 10 мкл 5-кратного разбавленного исходного раствора исследуемых соединений с помощью диэтилэтилентриамин-NONOat (DETA-NO). Конечная концентрация DETA-NO составляла 10 мкМ или 30 мкМ. Клетки инкубировали в течение 20 минут при 37°C. Среду удаляли, добавляли 50 мкл ледяной 10% уксусной кислоты и инкубировали в течение 60 минут при 4°C. После центрифугирования при 4°C в течение 5 минут при 1000 x g для осаждения клеточного дебриса, надосадочную жидкость отсасывали и переносили в чистый планшет, и анализировали образцы на содержание cGMP. Концентрации cGMP в каждом образце определяли методом жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией (LC-MS/MS).

Данные по зависимости достигаемого эффекта от концентрации анализировали с использованием 4-параметрической кривой (зависимость эффекта от log (концентрация агониста) - переменный угол наклона). Величину EC_{50} интерполировали из аппроксимационной кривой и определяли как концентрацию, при которой соединение позволяет достигать 50% от максимального эффекта. Если эксперимент проводился несколько раз для данного соединения, то приводится среднее геометрическое значение для данных, полученных во всех экспериментов.

В таблице B ниже приведены величины EC_{50} для соединений по изобретению при проведении анализа в нейронных клетках:

Таблица B.

Номер соединения	sGC нейрон EC_{50} (нМ)	Номер соединения	sGC нейрон EC_{50} (нМ)

I-5	A	I-3	A
I-2	B	I-15	B
I-1	B	I-9	A
I-4	A	I-19	A
I-20*	A	I-14*	A
I-16	A	I-12	A
I-6	A	I-7	A

Анализ в нейронных клетках. $EC_{50} \leq 100$ нМ=A; 100 нМ < $EC_{50} \leq 1000$ нМ=B; 1000 нМ < EC_{50}=C. *В случае соединений I-20 и I-14, использовали как соединение в свободной форме, так и в форме натриевой соли, и приведенные в таблице результаты являются средним значением для всех экспериментов, проведенных вне зависимости от формы.

Пример 4. Оценка биологической активности на изоферменте a2b1 sGC человека, стабильно экспрессирующегося в клетках CHO-K1.

Стимуляторы sGC растворяли в DMSO с получением 10 мМ раствора и хранили при температуре -20°C. Для достижения требуемых концентраций, исходные концентрации последовательно разбавляли в DMSO и затем разбавляли до соответствующей концентрации в буфере для анализа.

Клетки CHO-K1, стабильно трансфицированные с помощью изофермента α2β1 sGC человека (приготовлены компанией GenScript для Ironwood), культивировали в среде F-12K (ATCC catalog # 30-2004) с 10% фетальной телячьей сывороткой, 4 мкг/мл пуромицина (Gibco catalog # A11138-03) и 0,4 мг/мл генетицина (Gibco catalog # 10131-027) в 95% увлажненной атмосфере, содержащей 5% CO_2 в воздухе при 37°C. Для определения активности GC, клетки высевали в 384-луночных плоскодонных планшетах с нанесенным слоем поли-D-лизина (Fisher Scientific #08-774-311) в 50 мкл или 70 мкл среды при плотности 3×104 клеток/лунка или 15×103, соответственно. Клетки инкубировали в течение 24 часов при 37°C в увлажненной камере, дополненной 5% CO_2.

Для каждой испытуемой концентрации, соединение разбавляли в 100% DMSO до разбавленной в 100 раз конечной концентрации. Непосредственно перед проведением анализа, раствор разбавляли в 20 раз с помощью HBSS, содержащего кальций, магний и 50 мкМ DETA-NONOate (разбавленная 5 раз конечная концентрация при анализе). Среду удаляли, и клетки однократно промывали 40 мкл HBSS. Затем клетки инкубировали с 40 мкл раствора, содержащего 0,5 мМ IBMX в HBSS, в течение 15 минут при 37°C. Добавляли в клетки 10 мкл из планшета стимулятор sGC/HBSS/DETA-NONOate, которые

инкубировали в течение еще 20 мин при 37°C. Конечная концентрация DMSO составляла 1%, конечная концентрация DETA-NONOate составляла 10 мкМ; конечные концентрации соединений составляли 30000 нМ, 6000 нМ, 1200 нМ, 240 нМ, 48 нМ, 9,6 нМ, 1,92 нМ, 0,384 нМ, 0,077 нМ, 0,015 нМ или 0,003 нМ.

После инкубации с соединением, буфер для анализа удаляли, и в каждую лунку добавляли по 50 мкл ледяной 10% уксусной кислоты+150 нг/мл внутреннего стандарта (+3 cGMP). Образцы инкубировали на льду в течение 30-60 мин. После центрифугирования при 4°C в течение 5 мин при 1000 x g для осаждения клеточного дебриса, надосадочную жидкость отсасывали и переносили в чистый планшет и анализировали образцы на содержание cGMP.

Данные по зависимости достигаемого эффекта от концентрации анализировали с использованием 4-параметрической кривой (зависимость эффекта от log (концентрация агониста) - переменный угол наклона). Величину EC_{50} интерполировали из аппроксимационной кривой и определяли как концентрацию, при которой соединение позволяет достигать 50% от максимального эффекта. Если эксперимент проводился несколько раз для данного соединения, то приводится среднее геометрическое значение для данных, полученных во всех экспериментов.

В таблице C ниже приведены величины EC_{50} для соединений по изобретению при проведении анализа в клетках CHO.

Таблица C

Номер соединения	sGC CHO EC_{50} (нМ)	Номер соединения	sGC CHO EC_{50} (нМ)
I-14*	A	I-15	B
I-2	B	I-19	A
I-17	A	I-18	A
I-4	A	I-5	A
I-20*	A	I-16	A

Анализ в клетках CHO. $EC_{50} \leq 100$ нМ=A; 100 нМ < $EC_{50} \leq 1000$ нМ=B; 1000 нМ < EC_{50}=C. *В случае соединений I-20 и I-14, использовали как соединение в свободной форме, так и в форме натриевой соли, и приведенные в таблице результаты являются средним значением для всех экспериментов, проведенных вне зависимости от формы.

Пример 5. Влияние на артериальное давление у крыс с нормальным артериальным давлением после введения кратковременной дозы при нескольких концентрациях типичных соединений по изобретению

а) Соединение I-14

Самцов крыс линии Sprague Dawley с нормальным артериальным давлением приобретали в Charles River Laboratories. Этим крысам устанавливали постоянные катетеры на бедренной артерии. Животных пристегивали к ограничивающей их движение системе и подключали к измерительным датчикам давления для мониторинга параметров сердечно-сосудистой системы (CV), в частности среднего артериального давления (MAP) и частоты сердечных сокращений (HR). Животным давали возможность привыкнуть к этой системе в течение ночи и регистрировали исходные параметры CV. Затем бодрствующим и свободно двигающимся крысам вводили однократную пероральную дозу соединения I-14 (дозу, приготовленную из натриевой соли соединения 14) в воде Milli-Q с концентрациями 1, 3, 10 и 30 мг/кг. Для количественного определения концентрации соединения, у каждого животного через катетер брали пробу крови до введения дозы и через 2 часа после введения дозы. Гемодинамические показатели регистрировали в течение 10 часов после введения препарата. Для исследований использовали 54 самца крыс с массой тела 250-275 г. Их содержали в отдельных клетках при контролируемой температуре (21 ± 1°C), относительной влажности (36 ± 1%) и 12-часовом световом цикле (свет включали в 6:00 утра и выключали в 18:00 вечера) в виварии SmartLabs (21 Erie Street, Cambridge, MA) в соответствии с протоколом MIL-110. Животным предоставлялся свободный доступ к корму (LabDiet Prolab Isopro RMH 3000, St. Louis, MO) и воде. Было проведено два комплекса исследований. В случае первого комплекса исследований, соединение I-14 разводили в концентрации 0,3 и 1,0 мг/мл в воде Milli-Q и замораживали при -20°C. В случае второго комплекса исследований, взвешивали натриевую соль соединения I-14 в Cyclerion Therapeutics и растворяли в SmartLabs для получения 0,1, 0,3, 1,0 и 3,0 мг/мл растворов соединения I-14 в воде Milli-Q. Приготовленные составы размораживали менее чем за 4 часа до дозирования и хранили при комнатной температуре или приготавливали менее чем за 2 часа до дозирования и хранили при комнатной температуре.

Исследования проводили в течение 6 отдельных сессий. Общее количество испытуемых животных и их распределение по группам лечения приведены в таблице ниже. Животных использовали в течение 3 дней после введения доз, а если катетеры оставались проходимыми, то повторно использовали после 6-7 дней промывания. Ни одного животного не использовали более двух раз.

Группа	Число животных	Лечение	Объем дозы	Концентрация дозы
1	13	Среда для приготовления лекарственного средства	10 мл/кг	-

2	9	1 мг/кг соединение I-14	10 мл/кг	0,1 мг/мл
3	6	3 мг/кг соединение I-14	10 мл/кг	0,3 мг/мл
4	11	10 мг/кг соединение I-14	10 мл/кг	1,0 мг/мл
5	6	30 мг/кг соединение I-14	10 мл/кг	30 мг/мл

Измерение артериального давления

В данном исследовании использовали прибор ADInstruments LabChart (v8) для сбора гемодинамических данных у бодрствующих свободно перемещающихся крыс, привязанных к датчику артериального давления (Harvard Apparatus cat #APT300). После акклиматизации в течение ночи к привязи и датчику давления, животным вводили дозу соединения по изобретению после регистрации в течение 1 часа исходного уровня артериального давления. Животным однократно перорально вводили натриевую соль соединения I-14 или среда для приготовления лекарственного средства в дозе 10 мл/кг. Регистрацию данных продолжали в течение 10 часов после введения дозы.

Для мониторинга и передачи гемодинамических данных использовали программу ADInstruments LabChart (v8). Артериальное давление и частоту сердечных сокращений непрерывно мониторировали, данные регистрировали с частотой 1000 замеров в секунду и затем усредняли по накопленным за 10 минут данным для анализа. Изменения по сравнению с исходным уровнем среднего артериального давления MAP (Δ_BMAP) и частоты сердечных сокращений HR (Δ_BHR) рассчитывали относительно исходного уровня этих показателей до введения лекарственного средства, который представлял собой среднее значение данных, собранных в течение 1 часа до дозирования лекарственного средства, с использованием программы Microsoft Excel для Microsoft 365. Этот набор накопленных за 10 минут данных использовали для определения пикового значения Δ_VMAP, момента времени пикового значения Δ_VMAP, пикового значения Δ_VHR и момента времени пикового значения Δ_VHR. Затем набор данных объединяли в 1-часовые накопители данных для построения графических зависимостей MAP и HR и анализа Δ_BMAP, Δ_VMAP и Δ_BHR. Определения этих терминов/сокращений приведены ниже:

Δ_BMAP, dMAP	Изменение по сравнению с исходным уровнем среднего артериального давления
Δ_BHR, dHR	Изменение по сравнению с исходным уровнем частоты сердечных сокращений
Δ_VMAP	Скорректированный средний уровень артериального давления с учетом влияния среды для приготовления лекарственного средства
Δ_VHR	Скорректированный уровень частоты сердечных сокращений с учетом влияния среды для приготовления лекарственного средства
AOC	Площадь над кривой

Статистический анализ проводили с использованием программы Graphpad Prism (v8). Значимость данных Δ_BMAP и Δ_BHR по сравнению с крысами, которым вводили

среду для приготовления лекарственного средства, определяли с помощью двустороннего ANOVA с повторными измерениями с последующим тестом множественных сравнений Даннетта, в случае, если точка данных отсутствовала, использовали анализ со смешанными эффектами. Скорректированный средний уровень артериального давления с учетом влияния среды для приготовления лекарственного средства (Δ_VMAP) рассчитывали путем вычитания Δ_BMAP для группы, в которой вводили среду для приготовления лекарственного средства, из Δ_BMAP в каждой группе дозирования в каждый момент времени. Скорректированный уровень частоты сердечных сокращений с учетом влияния среды для приготовления лекарственного средства (Δ_VHR) рассчитывали аналогично Δ_VMAP.

Значимость данных по AOC определяли с помощью одностороннего ANOVA с последующим тестом множественных сравнений Даннетта по сравнению с введением среды для приготовления лекарственного средства.

Некоторые данные исследования были удалены до анализа. Данные, полученные через 130 и 140 мин после введения дозы, были удалены из-за 2-часового сбора образцов крови. Несколько временных точек для одной крысы при дозировании 1 мг/кг были исключены из-за потери сигнала в ходе эксперимента, начиная с 470-й минуты и до конца исследования (600 мин). Все временные периоды в случае 5 животных были исключены из всех наборов данных по разным причинам, в том числе из-за того, что они представляли собой резко отклоняющиеся значения для конкретного анализа или из-за потери сигнала, что приводило к аномальным результатам.

Изменения артериального давления

Изменение от исходного уровня MAP (Δ_BMAP) показано графически на фигуре 1. У крыс, которым вводили соединение I-14, наблюдалось большее снижение MAP (оцениваемое по изменению от исходного уровня MAP, Δ_BMAP), чем у крыс, которым вводили среду для приготовления лекарственного средства. Набор данных по Δ_BMAP был значимым по результатам двустороннего ANOVA ($p<0,0001$ для лечения и времени и $p=0,045$ для взаимодействия лечение x время). Тест Даннетта на множественное сравнение основного эффекта лечения давал значение p=незначимое для 1 мг/кг, $p=0,0034$ для 3 мг/кг и $p<0,0001$ для доз 10 и 30 мг/кг при сравнении с крысами, которым вводили среду для приготовления лекарственного средства. Отдельный тест множественного сравнения Даннетта для простых эффектов в каждой временной точке и для каждой дозы при сравнении с крысами, которым вводили среду для приготовления лекарственного средства, показал большее снижение Δ_BMAP в течение 6-часового периода после дозы у крыс, подвергнутых лечению с использованием дозы 10 и 30 мг/кг соединения I-14, через 1, 2 и 3 часа после введения дозы у крыс, получавших 3 мг/кг соединения I-14, но не у крыс, получавших 1 мг/кг соединения I-14.

Максимальное воздействие соединения I-14 на Δ_VMAP рассчитывали с использованием собранного в течение 10 минут набора данных, и оно представлено в таблице D.

Таблица D. Максимальное воздействие соединения I-14 на MAP (ΔVMAP) с учетом влияния среды для приготовления лекарственного средства

Соединение 14	Пиковое изменение Δ_VMAP (мм.рт.ст.)	Время пикового изменения (мин)
1 мг/кг	-6,2	90
3 мг/кг	-10,1	70
10 мг/кг	-22,3	30
30 мг/кг	-24,4	30

Доза, не оказывающая эффекта на Δ_BMAP, составляет 1 мг/кг, что оценивается с помощью анализа главных эффектов, анализа простых эффектов и AOC.

Выводы

Соединение I-14 снижало MAP по сравнению с исходным уровнем и с учетом влияния среды для приготовления лекарственного средства при дозе 3, 10 и 30 мг/кг.

b) Соединение I-20

Исследования, аналогичные описанным выше исследованиям, проводили с соединением I-20. Бодрствующим и свободно двигающимся крысам вводили однократно перорально дозу соединения I-20 (дозы, приготовленные из натриевой соли соединения I-20) в воде Milli-Q, составляющую 1, 3, 10 и 30 мг/кг. Для количественного определения концентрации соединения, у каждого животного через катетер брали пробу крови до введения дозы и через 2 часа после введения дозы. Гемодинамические показатели регистрировали в течение 10 часов после введения дозы.

Изменения артериального давления

Изменение от исходного уровня MAP (Δ_BMAP) показано графически на фигуре 2. У крыс, которым вводили соединение I-20, наблюдалось большее снижение MAP (оцениваемое по изменению от исходного уровня MAP, Δ_BMAP), чем у крыс, которым вводили среду для приготовления лекарственного средства. Набор данных по Δ_BMAP был значимым по результатам двустороннего ANOVA ($p<0,0001$ для лечения и времени и $p=0,022$ для взаимодействия лечение x время). Тест Даннетта на множественное сравнение основного эффекта лечения давал значение $p=0,055$ (незначимое) для 1 мг/кг, $p=0,0001$ для 3 мг/кг, и $p<0,0001$ для доз 10 и 30 мг/кг при сравнении с крысами, которым вводили среду для приготовления лекарственного средства. Отдельный тест множественного сравнения Даннетта для простых эффектов в каждой временной точке и для каждой дозы при сравнении с крысами, которым вводили среду для приготовления лекарственного средства, показал большее снижение Δ_BMAP в течение 6-часового периода после дозы у крыс, подвергнутых лечению с использованием дозы 3, 10 и 30 мг/кг соединение I-20, и через 1, 2, 3, 4 и 5 часов после введения дозы у крыс, получавших 1 мг/кг соединения I-20.

Максимальное воздействие соединения I-20 на Δ_VMAP (с учетом влияния среды для приготовления лекарственного средства) рассчитывали с использованием собранного в течение 10 минут набора данных, и оно представлено в таблице E ниже.

Таблица E. Максимальное воздействие соединения I-20 на MAP (ΔVMAP) с учетом влияния среды для приготовления лекарственного средства

Соединение 20	Пиковое изменение Δ_VMAP (мм.рт.ст.)	Время пикового изменения (мин)
1 мг/кг	-14,3	20
3 мг/кг	-19,2	20
10 мг/кг	-20,2	30
30 мг/кг	-38,1	30

Выводы

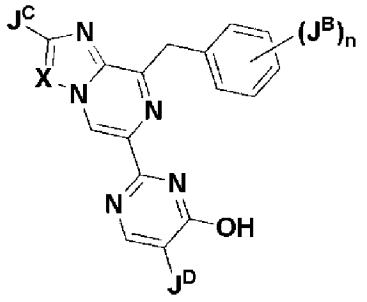
Соединение I-20 снижало MAP по сравнению с исходным уровнем и с учетом влияния среды для приготовления лекарственного средства при дозе 1, 3, 10 и 30 мг/кг.

Другие измерения артериального давления (BP)

При проведении исследований, аналогичных описанным выше исследованиям, соединение I-4, приготовленное в PEG400 и вводимое в дозе 10 мг/кг, демонстрировало максимальное снижение MAP от исходного уровня (Δ_BMAP), составляющее 20 мм.рт.ст., через 50 минут после дозирования. При проведении исследований, аналогичных описанным выше исследованиям, соединение I-20, приготовленное в PEG400 и вводимое в дозе 10 мг/кг, демонстрировало максимальное Δ_BMAP, составляющее 26 мм.рт.ст., через 42 минуты после дозирования. В еще одном исследовании, в котором испытывали соединение I-20 при дозах 1, 3 или 10 мг/кг и приготавливали его в метилцеллюлозе, соединение демонстрировало способность снижать MAP от исходного уровня при всех испытуемых дозах.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, представленное формулой I:



Формула I ;

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

J^C выбирают из группы, состоящей из водорода, галогена, C_{1-6} алкила и C_{1-6} фторалкила, замещенного с помощью от 1 до 3 атомов фтора;

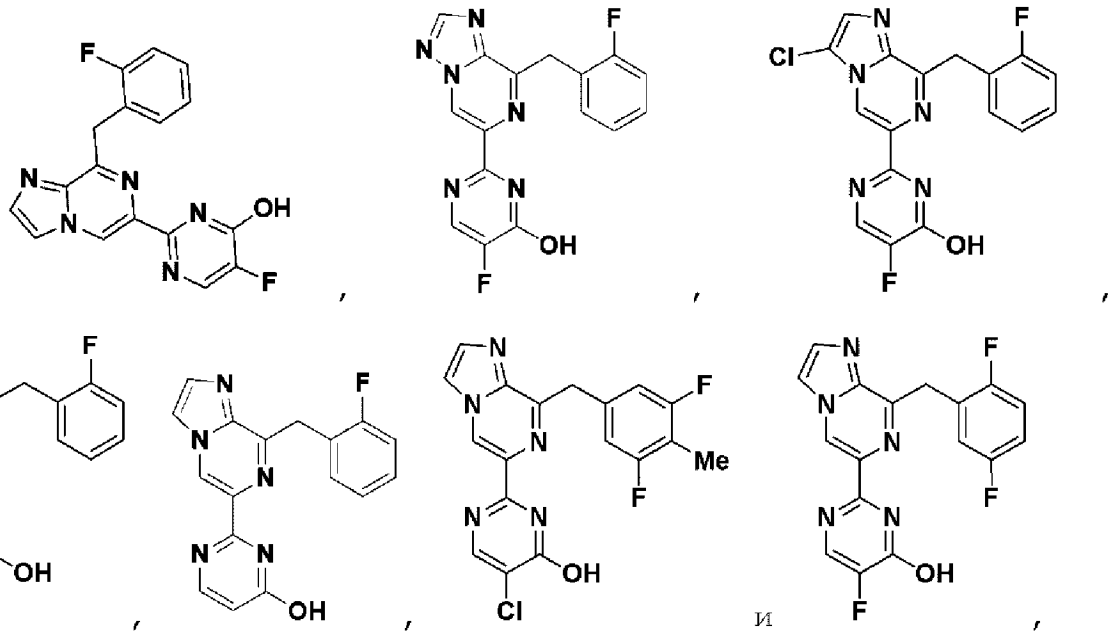
X представляет собой N или $C(J^{C1})$;

J^{C1} выбирают из группы, состоящей из водорода, галогена, C_{1-6} алкила и C_{1-6} фторалкила, замещенного с помощью от 1 до 3 атомов фтора;

каждый J^B независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, галогена, C_{1-6} алкила и C_{1-6} фторалкила, замещенного с помощью от 1 до 3 атомов фтора;

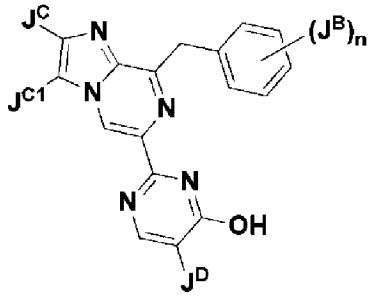
J^D выбирают из группы, состоящей из водорода, галогена, C_{1-6} алкила и C_{1-6} фторалкила, замещенного с помощью от 1 до 3 атомов фтора; и

n представляет собой целое число, выбранное из 0, 1, 2, 3 или 4, при условии, что соединение не является одним из следующих соединений:



или его фармацевтически приемлемой солью.

2. Соединение по п. 1, где соединение представлено формулой IA:



Формула IA

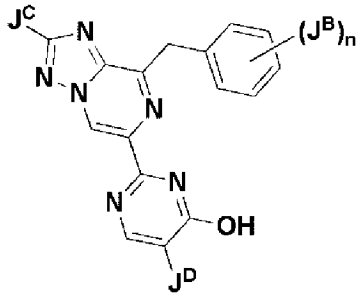
,

или его фармацевтически приемлемая соль.

3. Соединение по п. 1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где J^{C1} представляет собой H, F, Cl, C_{1-2} алкил или C_{1-2} фторалкил, замещенный с помощью от 1 до 3 атомов фтора.

4. Соединение по п. 3 или его фармацевтически приемлемая соль, где J^{C1} представляет собой H или F.

5. Соединение по п. 1, где соединение представлено формулой IB:



Формула IB

,

или его фармацевтически приемлемая соль.

6. Соединение по любому одному из пп. 1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, где n представляет собой 2 или 3.

7. Соединение по любому одному из пп. 1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, где n представляет собой 0.

8. Соединение по любому одному из пп. 1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, где n представляет собой 1.

9. Соединение по любому одному из пп. 1-8 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый J^B независимо представляет собой H, F или C_{1-4} алкил, или C_{1-4} фторалкил, замещенный с помощью от 1 до 3 атомов фтора.

10. Соединение по п. 9 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый J^B независимо представляет собой H, F или C_{1-4} алкил.

11. Соединение по любому одному из пп. 1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, где n представляет собой 2 или 3; и каждый J^B независимо представляет собой F, метил или фторметил, замещенный с помощью от 1 до 3 атомов фтора.

12. Соединение по любому одному из пп. 1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, где n представляет собой 2 или 3; и каждый J^B независимо представляет собой F или метил.

13. Соединение по любому одному из пп. 1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, где n представляет собой 2; и J^B представляют собой оба F, или один из J^B представляет собой F, а другой представляет собой метил.

14. Соединение по любому одному из пп. 1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, где n представляет собой 3; и два из J^B представляют собой оба F, а третий представляет собой метил.

15. Соединение по любому одному из пп. 1-14 или его фармацевтически приемлемая соль, где J^D представляет собой H, F, Cl, метил, этил, фторметил или фторэтил.

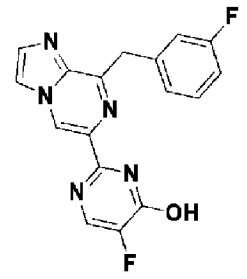
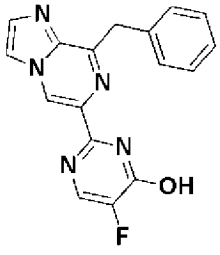
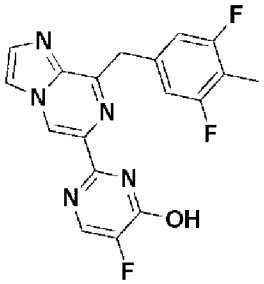
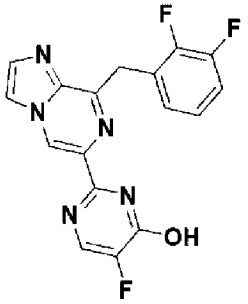
16. Соединение по любому одному из пп. 1-14 или его фармацевтически приемлемая соль, где J^D представляет собой H или F.

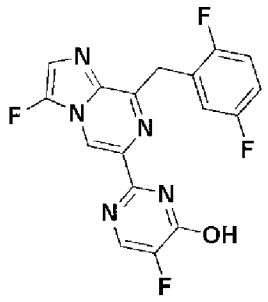
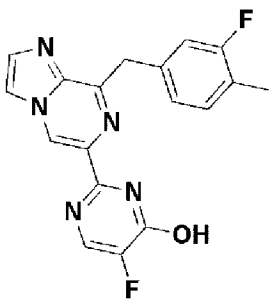
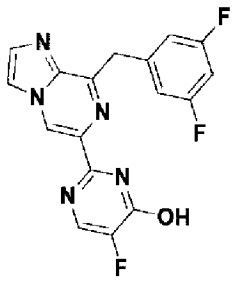
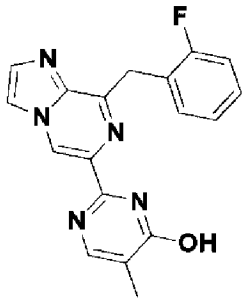
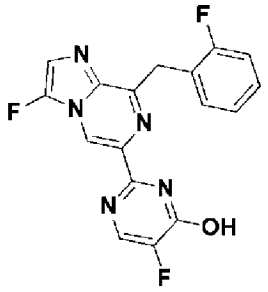
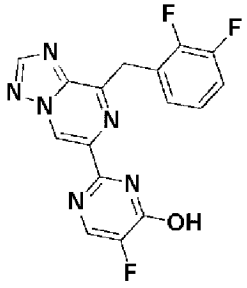
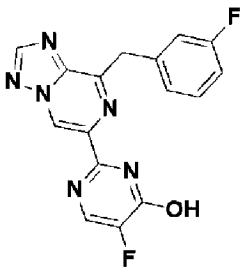
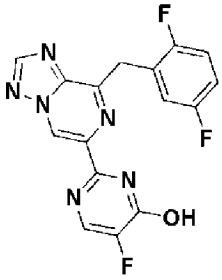
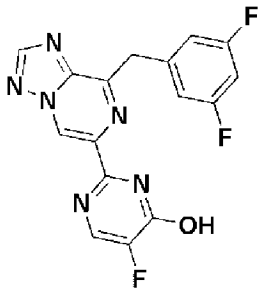
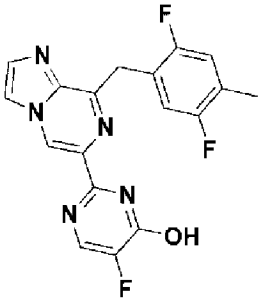
17. Соединение по любому одному из пп. 1-16 или его фармацевтически приемлемая соль, где J^C представляет собой H, Cl, F, метил, этил, фторметил или фторэтил.

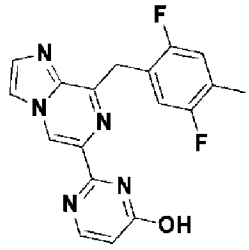
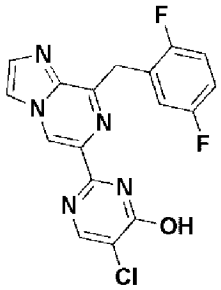
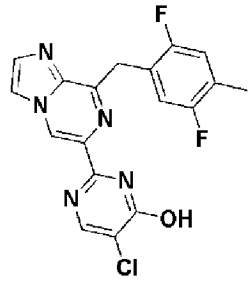
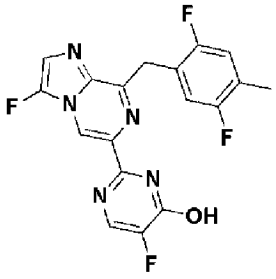
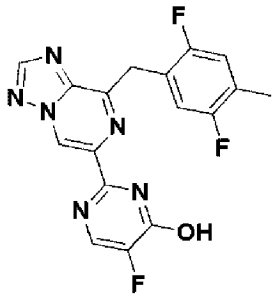
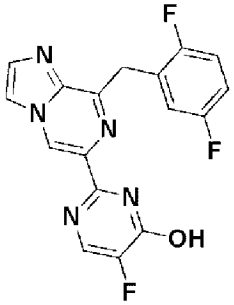
18. Соединение по п. 17 или его фармацевтически приемлемая соль, где J^C представляет собой H или F.

19. Соединение по п. 17 или его фармацевтически приемлемая соль, где J^C представляет собой H.

20. Соединение по п. 1, где соединение выбирают из:

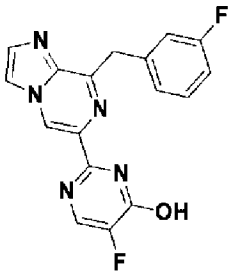
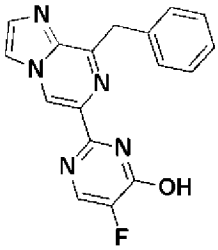
 I-1 ,	 I-2 ,
 I-3 ,	 I-4 ,

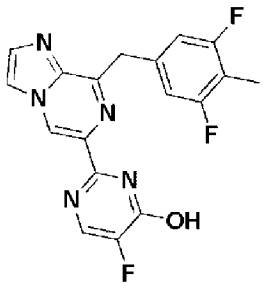
 I-5 ,	 I-6 ,
 I-7 ,	 I-8 ,
 I-9 ,	 I-10 ,
 I-11 ,	 I-12 ,
 I-13 ,	 I-14 . ,

 I-15 ,	 I-16 ,
 I-17 ,	 I-18 ,
 I-19 и	 I-20 ,

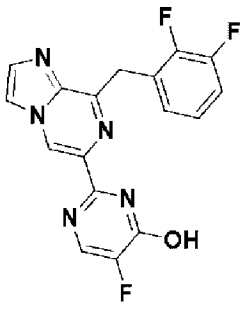
или его фармацевтически приемлемую соль.

21. Соединение по п. 20, где соединение выбирают из:

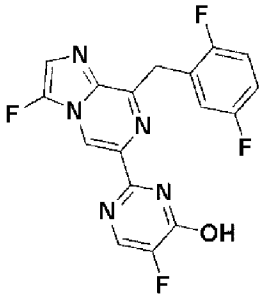
 I-1 ,	 I-2 ,



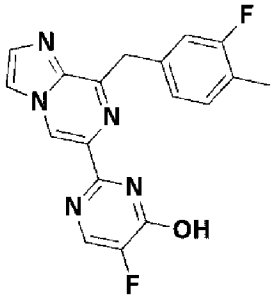
I-3 ,



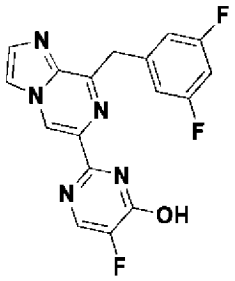
I-4 ,



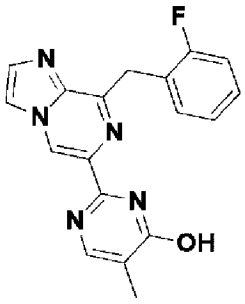
I-5 ,



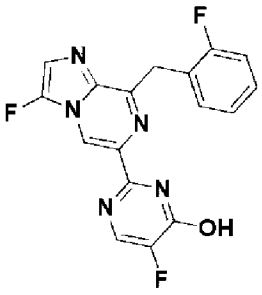
I-6 ,



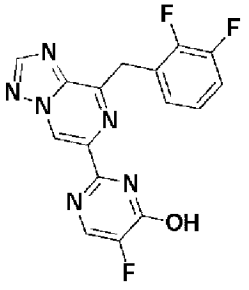
I-7 ,



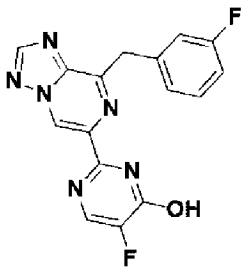
I-8 ,



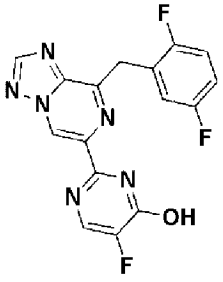
I-9 ,



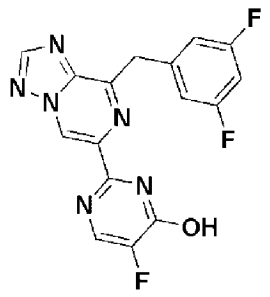
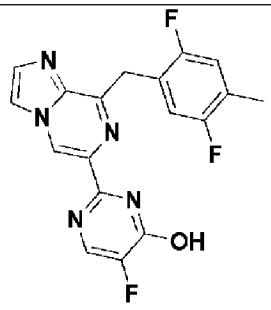
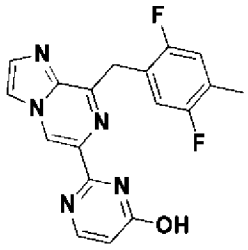
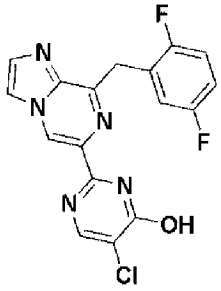
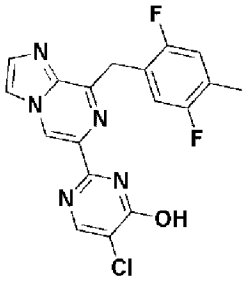
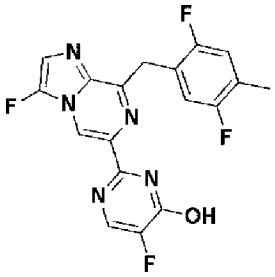
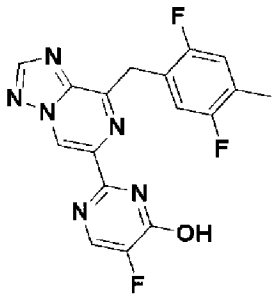
I-10 ,



I-11 ,

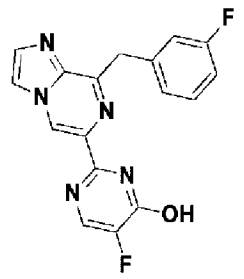
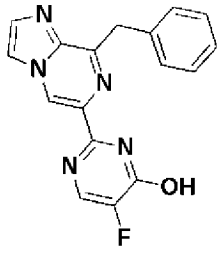
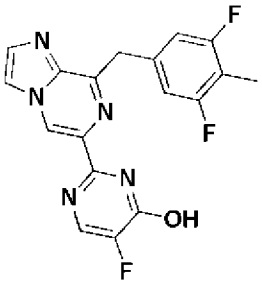
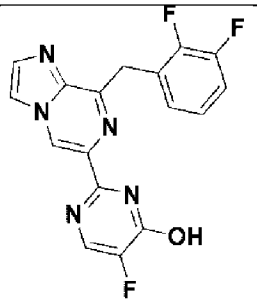
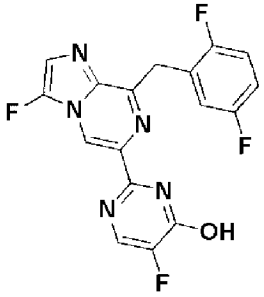
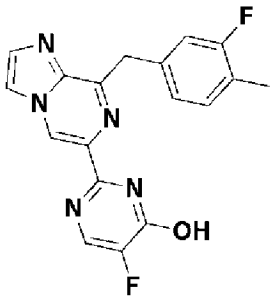
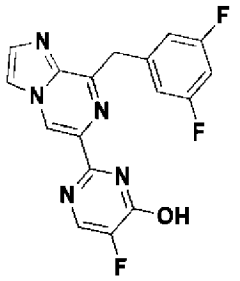
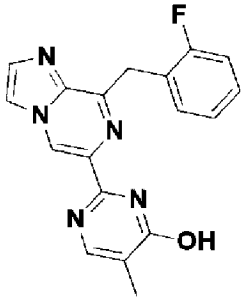
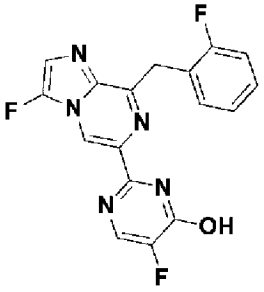
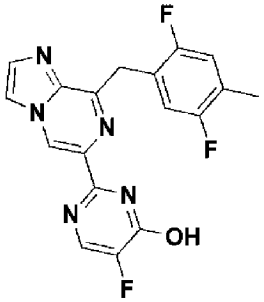


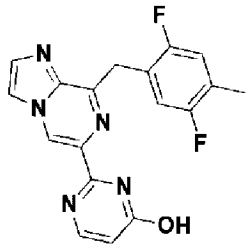
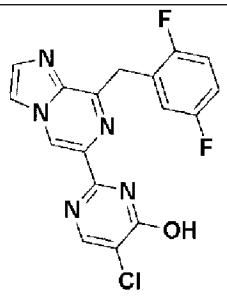
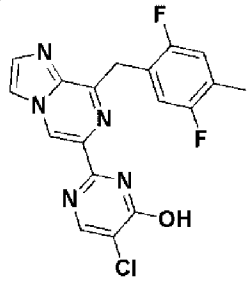
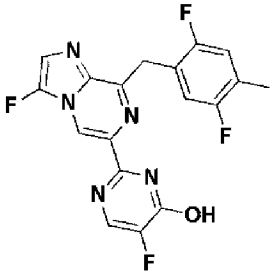
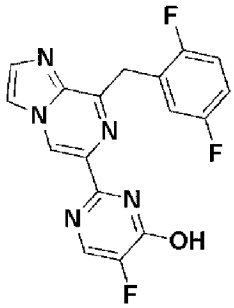
I-12 ,

 I-13 ,	 I-14 ,
 I-15 ,	 I-16 ,
 I-17 ,	 I-18 и
 I-19 ,	

или его фармацевтически приемлемую соль.

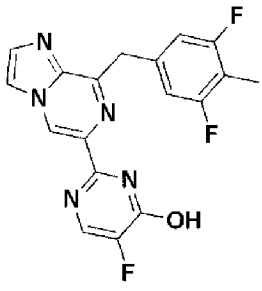
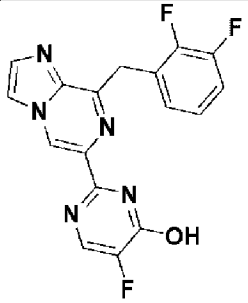
22. Соединение по п. 20, где соединение выбирают из:

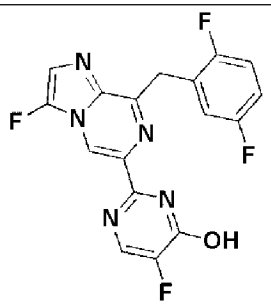
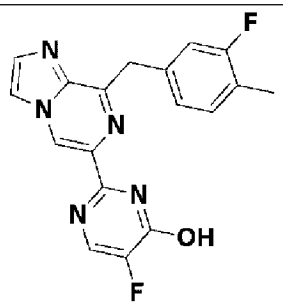
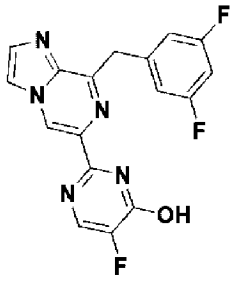
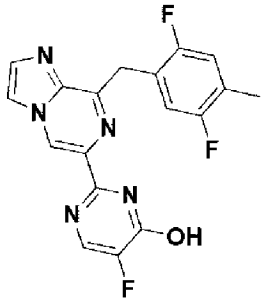
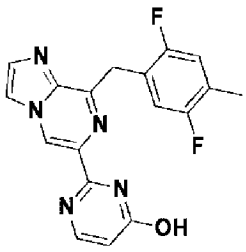
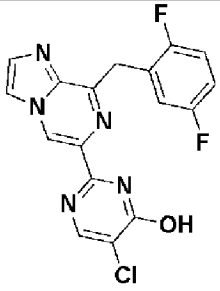
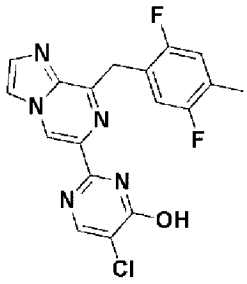
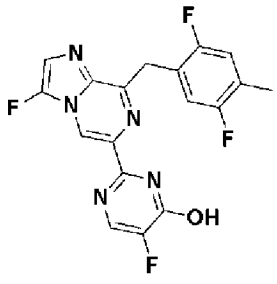
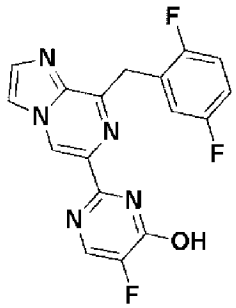
 I-1 ,	 I-2 ,
 I-3 ,	 I-4 ,
 I-5 ,	 I-6 ,
 I-7 ,	 I-8 ,
 I-9 ,	 I-14 ,

 I-15 ,	 I-16 ,
 I-17 ,	 I-18] И
 I-20 ,	

или его фармацевтически приемлемая соль.

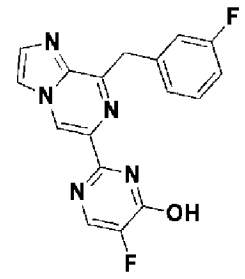
23. Соединение по п. 22, где соединение выбирают из:

 I-3 ,	 I-4 ,

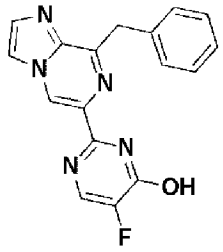
 I-5 .,	 I-6 ,
 I-7 ,	 I-14 . ,
 I-15 ,	 I-16 . ,
 I-17 ,	 I-18] И
 I-20 ,	

или его фармацевтически приемлемая соль.

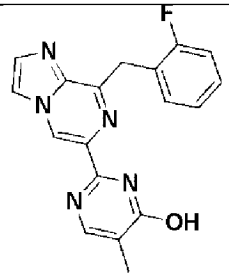
24. Соединение по п. 22, где соединение выбирают из:



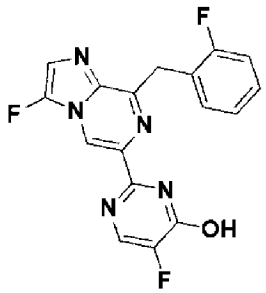
I-1 ,



I-2 ,



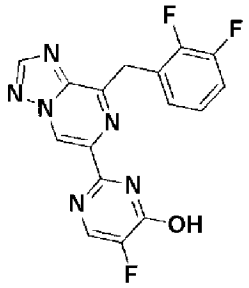
I-8 и



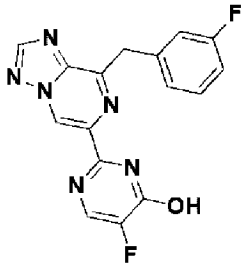
I-9 ,

или его фармацевтически приемлемую соль.

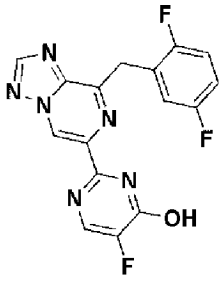
25. Соединение по п. 20, где соединение выбирают из:



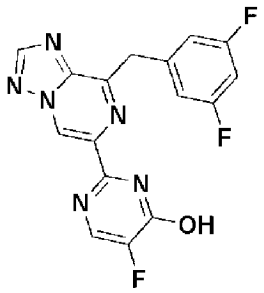
I-10 ,



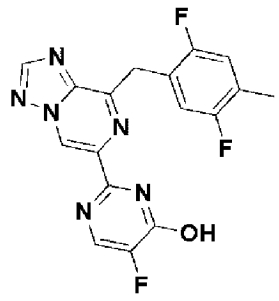
I-11 ,



I-12 ,



I-13 и

 I-19 ,	

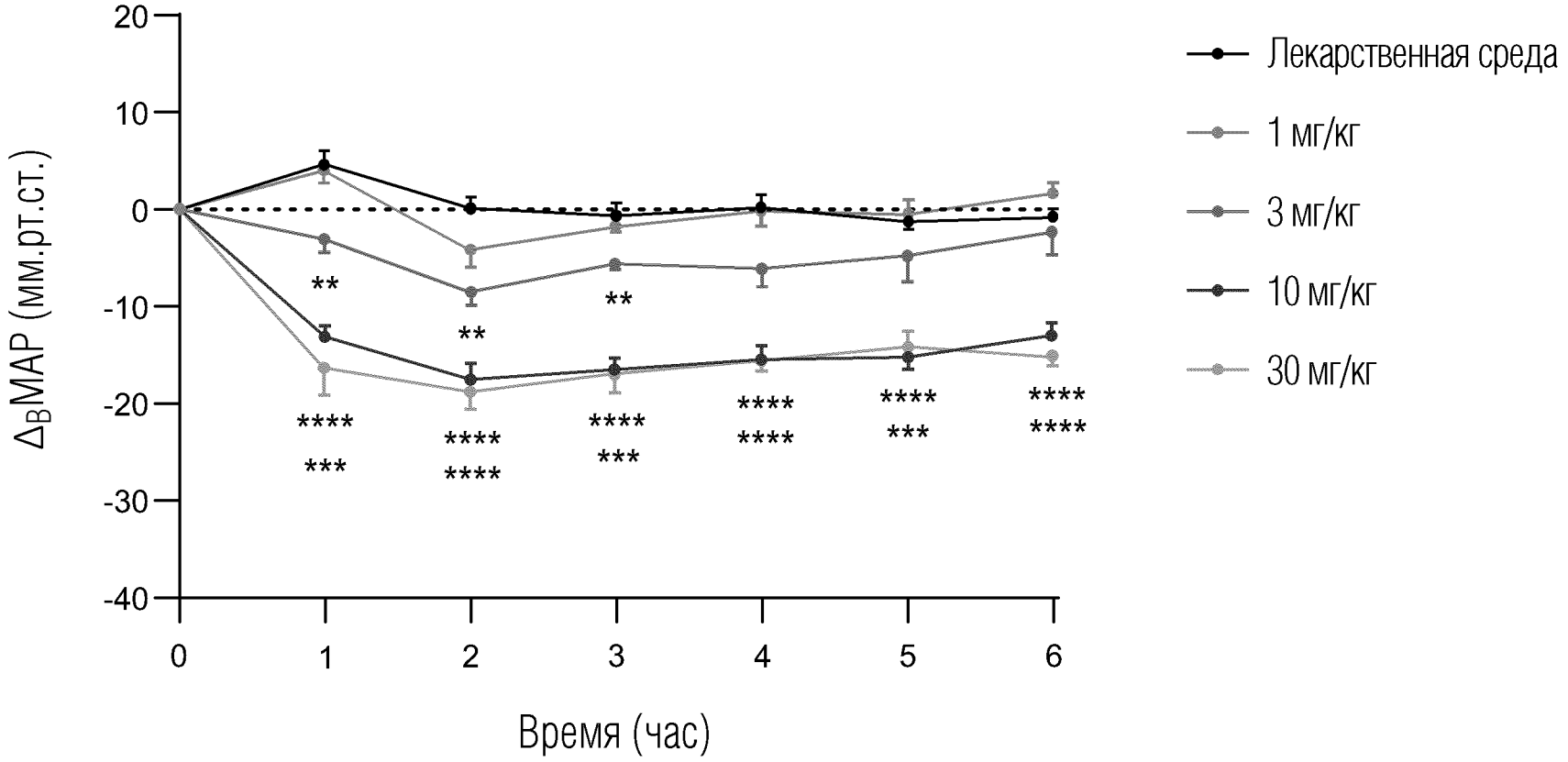
или его фармацевтически приемлемую соль.

26. Фармацевтическая композиция, включающая соединение по любому одному из пп. 1-25 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество или носитель.

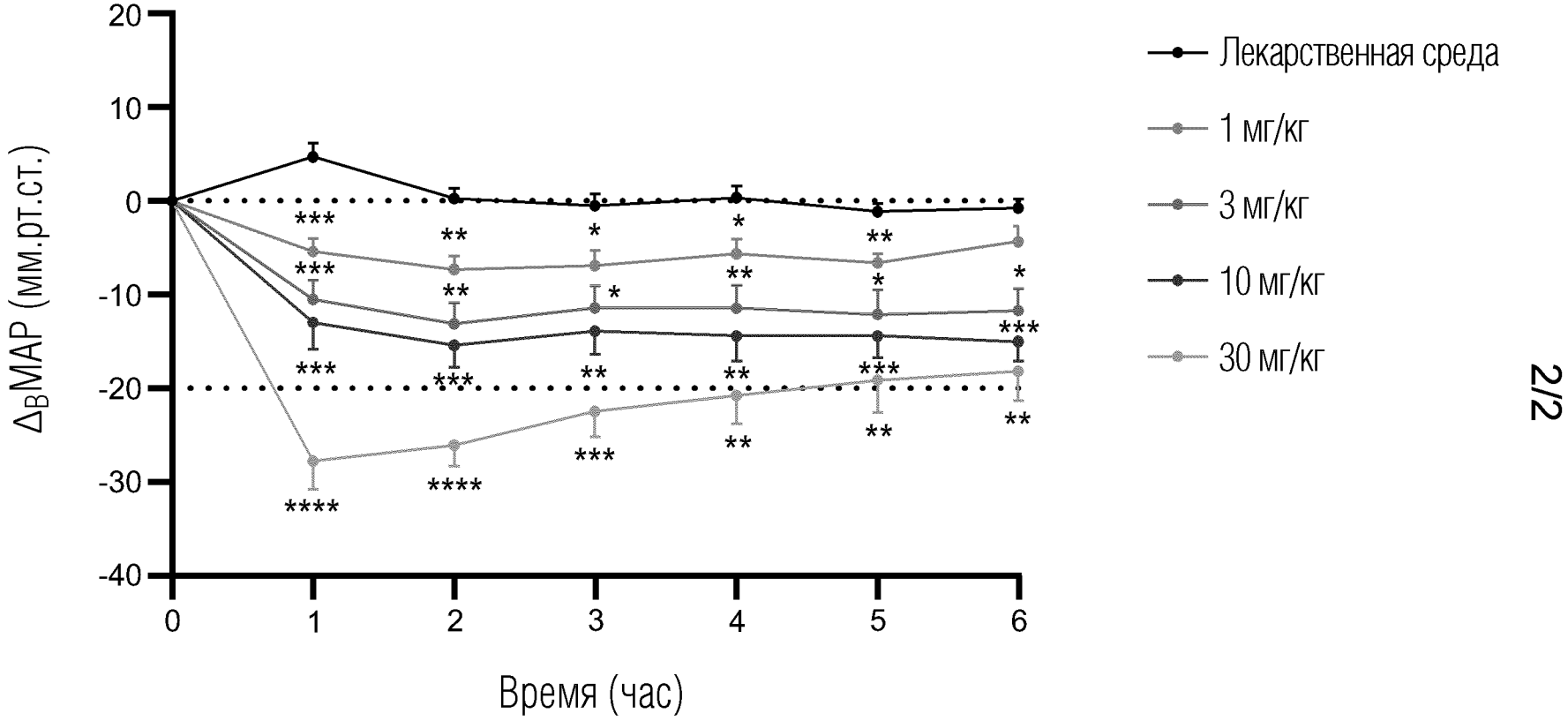
27. Способ лечения заболевания у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту, в форме монотерапии или комбинированной терапии, терапевтически эффективного количества соединения по любому одному из пп. 1-25 или его фармацевтически приемлемую соль, или фармацевтическую композицию по п. 26, где заболевание или расстройство представляет собой заболевание или расстройство, при котором достигается положительный эффект от стимуляции sGC или от повышения концентрации NO и/или cGMP.

28. Способ по п. 27, где способ дополнительно включает введение субъекту дополнительного терапевтического средства.

По доверенности


20
10
0
-10
-20
-30
-40
Δ_BMAP (мм.рт.ст.)
0
1
2
3
4
5
6
Время (час)
**
**
**
****
***
****
****
****
***
****
****
****
***
****
****
Лекарственная среда
1 мг/кг
3 мг/кг
10 мг/кг
30 мг/кг

ФИГ. 1


20
10
0
-10
-20
-30
-40
0
1
2
3
4
5
6
ΔBMAP (мм.рт.ст.)
Время (час)
Лекарственная среда
1 мг/кг
3 мг/кг
10 мг/кг
30 мг/кг

ФИГ. 2