

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202490919 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2024.06.18

(22) Дата подачи заявки  
2022.10.07

(51) Int. Cl. *C07D 471/04* (2006.01)  
*A61K 31/437* (2006.01)  
*A61K 31/4375* (2006.01)  
*A61K 31/4427* (2006.01)  
*A61K 31/4523* (2006.01)  
*A61K 31/4535* (2006.01)  
*A61K 31/5377* (2006.01)  
*A61P 9/00* (2006.01)  
*A61P 13/12* (2006.01)  
*A61P 1/16* (2006.01)  
*A61P 5/40* (2006.01)

(54) ИНГИБИТОРЫ АЛЬДОСТЕРОНСИНТАЗЫ ЧЕЛОВЕКА (CYP11B2)

(31) 2021129717; 2022103058; 2022103062

(32) 2021.10.13; 2022.02.08; 2022.02.08

(33) RU

(86) PCT/RU2022/050316

(87) WO 2023/063851 2023.04.20

(71) Заявитель:

ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ  
ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ "ТАРГЕТ  
МЕДИКАЛС" (RU)

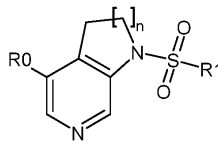
(72) Изобретатель:

Гилеп Андрей Александрович,  
Струшкевич Наталья Владимировна  
(BY), Джордж Паскаль (FR)

(74) Представитель:

Котлов Д.В. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к области органической химии, фармакологии, медицине, а именно изобретение касается соединений для использования в ингибировании активности цитохрома 11B2 (CYP11B2) человека и их применения для лечения и/или профилактики различных заболеваний и расстройств, которые опосредованы или поддерживаются активностью гормона альдостерона. Соединения характеризуются общей формулой (I)



Формула (I),

где R0, n, R1 имеют значения, указанные в описании. Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим соединения изобретения, и способам их получения.

A1

202490919

202490919

A1

## ИНГИБИТОРЫ АЛЬДОСТЕРОНСИНТАЗЫ ЧЕЛОВЕКА (CYP11B2)

### ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящее изобретение относится к области органической химии, фармакологии, медицине, а именно изобретение касается соединений для использования в ингибировании активности цитохрома 11B2 (CYP11B2) человека и их применения для лечения и/или профилактики различных заболеваний и расстройств, которые опосредованы или поддерживаются активностью гормона альдостерона. Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим соединения изобретения, и способам их получения.

### УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Альдостерон - стероидный гормон, основная физиологическая роль которого заключается в поддержании баланса натрия и калия путем регуляции катионного обмена (реабсорбции Na<sup>+</sup> и секреции K<sup>+</sup>) в дистальном нефроне, что в свою очередь приводит к повышению артериального давления. Помимо своей физиологической роли, альдостерон также участвует в патогенезе заболеваний или патологических состояний, вызванных (первичный гиперальдостеронизм) и/или сопровождающихся его гиперсинтезом (вторичный гиперальдостеронизм), включая ряд заболеваний сердечно-сосудистой системы, почек и метаболический синдром.

Современные подходы к лечению состояний, вызванных и/или сопровождающихся гиперсинтезом альдостерона, включают воздействие на различные уровни ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Современные стандарты медицинской помощи представлены такими классами препаратов, как ингибиторы ренина (ИР), блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и блокаторы минералокортикоидных рецепторов (МР). Однако у 50 % пациентов, получающих ИР, АРБ и ингибиторы АПФ по отдельности или в комбинации, уровень альдостерона в сыворотке крови в конечном итоге возвращается к уровню до лечения или выше (альдостероновый прорыв) (Bomback et al., 2007, Nature Clinical Practice. Nephrology, 3, 486–492; Bomback et al., 2012, J Am Soc Hypertens, 6(5):338-45), а введение блокаторов МР приводит к компенсаторному повышению уровня альдостерона в сыворотке крови (Pitt et al., 2013, Eur Heart J, 34:2453–2463; Calhoun et al., 2011, Circulation, 124, 1945–1955). В связи с этим на сегодняшний день все еще не существует решения, которое могло бы полностью охватить все патологические эффекты альдостерона у человека, включая как опосредованные МР, так и не опосредованные МР эффекты. К последним относятся следующие: а) действуя через рецепторы GPCR, альдостерон оказывает так называемый «быстрый эффект», приводя к апоптозу и препятствуя пролиферации эндотелиальных и гладкомышечных клеток сосудов [Namsolleck et al., 2014, Nephrology, Dialysis, Transplantation, 29 (Suppl. 1), i62–i68], impaired vasoconstriction (Feldman et al., 2013, Clinical and Experimental Pharmacology & Physiology,

40, 916–921), and endothelial inflammation [Ziwei Tang et al., 2021, International Journal of Endocrinology, Volume 2021, Article ID 5575927]. Кроме того, недавние исследования *in vitro* и *ex vivo* показали, что альдостерон, в том числе через активацию GPCR, усиливает экспрессию гена CYP11B2 и, следовательно, усиливает собственный биосинтез и высвобождение (Caroccia et al., 2019, The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, Volume 104, Issue 12, 6316–6324); b) повреждение панкреатических бета-клеток (Luther et al., 2011, Diabetologia, 54, 2152–2163; Fang Chen et al., 2015, Scientific Reports volume 5, Article number: 13215 (2015), что может привести к толерантности к глюкозе; c) взаимодействие с рецепторами IGF-I в гладкомышечных клетках сосудов со стимуляцией выработки эластина фибробластами (Mitts et al., 2010, Journal of Investigative Dermatology, Volume 130, Issue 10, 2396-2406), к ремоделированию сосудов и указывает на механизм, посредством которого альдостерон может ускорить развитие атеросклероза (Cascella et al., 2010, Endocrinology, 151(12):5851-64); d) индукция вазоконстрикции через зависимые от протеинкиназы C пути, возможно, через мембранные рецепторы, что приводит к ухудшению сократительной и метаболической функции сердца при ишемии сердца, поэтому повышение уровня альдостерона в плазме или сердечной ткани может оказывать неблагоприятное воздействие при ишемической болезни сердца (Fujita et al., 2005, Hypertension, 46(1):113-7); e) было показано, что независимая от МР активация калиевого тока (IK1) альдостероном является основным механизмом, объясняющим увеличение числа желудочковых аритмий и внезапной сердечной смерти при высоком уровне альдостерона во время инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (STEMI) (Alexandre et al., 2015, PLoS One v.10(7); f) димеризация рецептора ангиотензина II (AT1) под действием альдостерона может играть важную роль в патологических состояниях, включая гипертонию и атеросклероз (Sinphitukkul et al., 2019, Arch Med Sci, 15(6):1589–1598). Кроме того, альдостерон продемонстрировал негеномный эндотелий-независимый сосудосуживающий эффект, также опосредованный через рецептор AT1 (Yamada et al., 2008, Cardiovasc Res, 79(1):169-78).

Исходя из вышесказанного, следует, что ингибирование синтеза альдостерона будет иметь терапевтическое преимущество перед существующими методами лечения, а также позволит преодолеть ограничения существующих стандартов лечения.

Альдостерон синтезируется единственным ферментом CYP11B2 (альдостеронсинтаза), который катализирует трехступенчатое превращение 11-дезоксикортикостерона (11-DOC) в альдостерон через кортикостерон и 18-гидроксикортикостерон, поэтому CYP11B2 является потенциальной терапевтической мишенью для ингибирования синтеза альдостерона, что может иметь отличный фармакодинамический профиль, отличный от того, который наблюдается у других модуляторов РААС.

Из вышесказанного ясно следует, что агенты, способные ингибировать CYP11B2 (альдостеронсинтазу), могут быть использованы для лечения и/или профилактики заболеваний или состояний, которые опосредованы или поддерживаются гиперсинтезом альдостерона. Перевод данных исследований ингибирования альдостеронсинтазы *in vitro* в результаты *in vivo* как на грызунах, так и на приматах продемонстрирован как минимум для 7 соединений с разной химической структурой, причем 3 из них показали в клинических исследованиях альдостеронснижающий эффект: LC1699 (Novartis), RO6836191 (Roche) и LY3045697 (Ely Lilly) [Aldosterone synthase inhibitors for cardiovascular diseases: A comprehensive review of preclinical, clinical and in silico data. Lenzini L et. al. Pharmacol Res. 2021;163:105332. doi:10.1016/j.phrs.2020.105332; PMID: 33271294], [Inhibitors of Aldosterone Synthase. Weldon SM, Brown NF. Vitam Horm. 2019;109:211-239. doi: 10.1016/bs.vh.2018.10.002; PMID: 30678857; clinical trials: NCT00817635, NCT01995383, NCT01821703]. Поэтому ингибирование активности альдостеронсинтазы в условиях *in vitro* будет наблюдаться и *in vivo*.

Более того, было показано, что молекула, специфичная для CYP11B2, может использоваться в качестве диагностического маркера для различных заболеваний, связанных со сверхэкспрессией CYP11B2. [Development of [18F]AldoView as the First Highly Selective Aldosterone Synthase PET Tracer for Imaging of Primary Hyperaldosteronism. Sander K et al. J Med Chem. 2021; 8;64(13):9321-9329. doi: 10.1021/acs.jmedchem.1c00539. PMID: 34137616].

## **РАСКРЫТИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

### **КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

В многочисленных вариантах осуществления настоящее изобретение предоставляет новые химические соединения, способные ингибировать активность фермента CYP11B2 человека, и их биологическая активность была исследована. Таким образом, изобретение относится к соединениям, фармацевтическим композициям, содержащим эти соединения, применению соединений, способам их использования для лечения различных заболеваний и расстройств, а также способам получения этих соединений.

### **ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

Соединения, раскрытые в настоящем документе, ингибируют активность фермента CYP11B2 человека, и их биологическая активность была исследована.

Таким образом, изобретение относится к соединениям, фармацевтическим композициям, содержащим эти соединения, применению этих соединений, способам их использования для лечения различных заболеваний и расстройств, а также способам получения этих соединений.

В настоящем документе раскрыто соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соли, как определено далее.

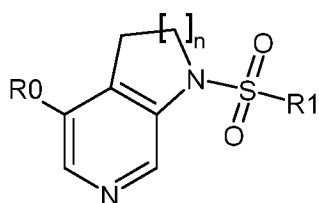
В настоящем документе раскрыто соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соли, как определено далее, для использования в качестве лекарственного средства.

5 Далее в настоящем документе раскрыто соединение формулы (I), как определено в настоящем документе, для применения для снижения уровня альдостерона у субъекта.

Далее в настоящем документе раскрыто соединение формулы (I), как определено в настоящем документе, для применения в лечении и/или профилактике заболевания или состояния, которое опосредовано или поддерживается гиперсинтезом альдостерона.

10 Далее в настоящем документе раскрыты соединения формулы (I), как определено в настоящем документе, для применения в лечении заболевания, выбранного из группы, состоящей из первичного гиперальдостеронизма (синдром Конна), хронической сердечной недостаточности, хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса, дисфункции левого желудочка, гипертрофии левого желудочка, артериальной гипертензии, резистентной артериальной гипертензии, легочной артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, цирроза печени, метаболического синдрома, хронической болезни почек, гломерулосклероза, гломерулонефрита, почечного синдрома, фокального сегментарного гломерулосклероза, диабетической нефропатии, ремоделирования сердца и сосудов, постинфарктного кардиосклероза, атеросклероза, повышенного образования коллагена, эндотелиальной дисфункции, гипокалиемии и  
15  
20 инсулинорезистентности.

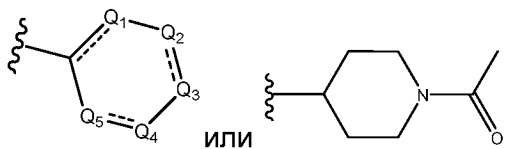
Далее в настоящем документе раскрыты соединения формулы (I):



Формула (I),

или фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат, где;

25 R0 представляет собой группу, выбранную из;



где;

30 Q1 независимо представляет собой атом углерода или азота, необязательно замещенный водородом, дейтерием, галогеном, (C1-C3)-алкилом, частично или полностью галогенированным (C1-C3)-алкилом или -C(=O)-CH<sub>3</sub>,

Q2 независимо представляет собой атом углерода или азота, необязательно замещенный водородом, дейтерием, галогеном, (C1-C3)-алкилом, частично или полностью

галогенированным (C1-C3)-алкилом или  
-C(=O)-CH<sub>3</sub>,

**Q3** независимо представляет собой атом углерода или азота, необязательно замещенный водородом, дейтерием, галогеном, (C1-C3)-алкилом, частично или полностью

5 галогенированным (C1-C3)-алкилом или  
-C(=O)-CH<sub>3</sub>,

**Q4** независимо представляет собой атом углерода или азота, необязательно замещенный водородом, дейтерием, галогеном, (C1-C3)-алкилом, частично или полностью

10 галогенированным (C1-C3)-алкилом или  
-C(=O)-CH<sub>3</sub> и

**Q5** независимо представляет собой атом углерода или азота, необязательно замещенный водородом, дейтерием, галогеном, (C1-C3)-алкилом, частично или полностью

галогенированным (C1-C3)-алкилом или  
-C(=O)-CH<sub>3</sub>,

15 **R1** представляет собой группу, выбранную из:

– (C1-C3)-алкил, частично или полностью галогенированный (C1-C5)-алкил, который может быть необязательно замещен нитрильной группой или (C1-C3)-алкилсульфонилем,

– (C2-C4)-алкенил, частично или полностью галогенированный и/или дейтерированный (C2-C4)-алкенил,

20 – (C2-C4)-алкинил, частично или полностью галогенированный и/или дейтерированный (C2-C4)-алкинил,

– (C1-C3)-алкокси-(C1-C3)-алкил, частично или полностью галогенированный и/или дейтерированный (C1-C3)-алкокси-(C1-C3)-алкил,

– (C3-C7)-циклоалкил, необязательно замещенный 1–3 заместителями **R2**,

25 – 5–7-членный гетероцикл, содержащий 0–2 атома кислорода, 0–2 атома серы и/или 0–3 атома азота, и необязательно замещенный 1–3 заместителями **R2**,

– 5–7-членный гетероарил, содержащий 0–2 атома кислорода, 0–2 атома серы и/или 0–3 атома азота, и необязательно замещенный 1–2 заместителями **R3**,

– фенил, необязательно замещенный 1–4 заместителями **R4**, и

30 – бициклическое кольцо, состоящее из фенильного кольца, соединенного с 5-членным гетероциклом, содержащим 1–2 атома азота, и необязательно замещенное 1–3 заместителями **R5**;

**R2** независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген, -C(=O)-CH<sub>3</sub>, (C1-C3)-алкил или частично или полностью галогенированный (C1-C3)-алкил;

35 **R3** независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген, (C1-C3)-алкил или частично или полностью галогенированный (C1-C3)-алкил;

**R4** независимо представляет собой дейтерий, галоген, (C1-C3)-алкил, частично или полностью галогенированный (C1-C3)-алкил, (C2-C3)-алкенил, (C2-C3)-алкинил, (C1-C3)-

алкокси,  $-C(=O)-CH_3$ , частично или полностью галогенированный (C1-C3)-алкокси,  $-SO_2NR6'R7'$ ,  $-CONR6''R7''$ , (C1-C3)-алкокси-(C1-C3)-алкил, 5–7-членный гетероцикл, содержащий один атом кислорода, (C3-C7)-циклоалкил-(C1-C3)-алкокси, 5–7-членный гетероцикл, содержащий 0–2 атома кислорода, 0–2 атома серы и/или 0–3 атома азота, и  
5 необязательно замещенный 1–2 заместителями, выбранными из (C1-C3)-алкила или 1–2 галогенов;

**R5** независимо представляет собой кетогруппу  $-C(=O)$ , водород, дейтерий, галоген, (C1-C3)-алкил, (C2-C3)-алкенил, (C2-C3)-алкинил или частично или полностью галогенированный (C1-C3)-алкил;

10 **R6'** независимо представляет собой водород, (C1-C3)-алкил или (C3-C7)-циклоалкил, или (C3-C7)-циклоалкил, замещенный одним (C1-C3)-алкилом;

**R7'** независимо представляет собой водород, (C1-C3)-алкил или (C3-C7)-циклоалкил, или (C3-C7)-циклоалкил, замещенный одним (C1-C3)-алкилом;

15 альтернативно, **R6'** и **R7'** вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5–7-членный гетероцикл, содержащий 1–3 гетероатома, выбранных из азота, кислорода и/или серы;

**R6''** независимо представляет собой водород, (C1-C3)-алкил или (C3-C7)-циклоалкил, или (C3-C7)-циклоалкил, замещенный одним (C1-C3)-алкилом;

20 **R7''** независимо представляет собой водород, (C1-C3)-алкил или (C3-C7)-циклоалкил, или (C3-C7)-циклоалкил, замещенный (C1-C3)-алкилом;

альтернативно, **R6''** и **R7''** вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5–7-членный гетероцикл, содержащий 1–3 гетероатома, выбранных из азота, кислорода и/или серы;

**n** представляет собой 1, 2 или 3; и

25 пунктирные связи означают, что кольцо ароматическое.

В других вариантах осуществления изобретения, в соединениях формулы (I), как определено выше:

если **R6'** является метилом, то **R7'** является водородом, (C2-C3)-алкилом, (C3-C7)-циклоалкилом или C3-C7-циклоалкилом, замещенным одним (C1-C3)-алкилом;

30 если **R6''** является метилом, то **R7''** является (C1-C3)-алкилом, (C3-C7)-циклоалкилом или (C3-C7)-циклоалкилом, замещенным одним (C1-C3)-алкилом.

В некоторых вариантах осуществления изобретения в соединениях формулы (I), как определено выше, **n** равно 1 или 2.

35 В другом варианте осуществления изобретения в соединениях формулы (I), как определено выше, **Q1** представляет собой азот или атом углерода, необязательно замещенный галогеном.

В другом варианте осуществления изобретения, в соединениях формулы (I), как определено выше, **Q2** представляет собой атом углерода.

В другом варианте осуществления изобретения в соединениях формулы (I), как определено выше, **Q3** представляет собой атом углерода, необязательно замещенный трифторметилом.

5 В другом варианте осуществления изобретения, в соединениях формулы (I), как определено выше, **Q4** представляет собой атом углерода.

В другом варианте осуществления изобретения, в соединениях формулы (I), как определено выше, **Q5** представляет собой атом углерода.

В некоторых вариантах осуществления изобретения в соединениях формулы (I), как определено выше:

10 **Q1** представляет собой атом азота или атом углерода, необязательно замещенный галогеном;

**Q2** представляет собой атом углерода;

**Q3** представляет собой атом углерода, необязательно замещенный трифторметилом;

15 **Q4** представляет собой атом углерода;

**Q5** представляет собой атом углерода;

В некоторых вариантах осуществления изобретения в соединениях формулы (I), как определено выше, **R1** представляет собой группу, выбранную из;

– (C1-C5)-алкил, необязательно замещенный нитрильной группой,

20 – (C1-C3)-алкокси-(C1-C3)-алкил,

– (C3-C7)-циклоалкил, необязательно замещенный одним заместителем **R2**, и

– 5–7-членный гетероцикл, содержащий один азот и, необязательно, один кислород (в частности, пиперидинил или морфолинил), необязательно замещенный одним заместителем **R2**, и

25 **R2** представляет собой галоген, -C(=O)-CH<sub>3</sub>, метил или трифторметил.

В другом варианте осуществления изобретения, в соединениях формулы (I), как определено выше:

**R1** представляет собой бициклическое кольцо, состоящее из фенильного кольца, соединенного с 5-членным гетероциклом, содержащим 1–2 атома азота (в частности, индолинильная группа), и необязательно замещенное 1–2 заместителями **R5**, и

30 **R5** независимо представляет собой кето-группу -C(=O), галоген, (C1-C3)-алкил или частично или полностью галогенированный (C1-C3)-алкил (в частности, кето-группу или метил).

В другом варианте осуществления изобретения, в соединениях формулы (I), как определено выше,

35 **R1** представляет собой фенил, необязательно замещенный 1–3 заместителями **R4**,

**R4** независимо представляет собой галоген, (C1-C3)-алкил, необязательно частично или полностью галогенированный (C1-C3)-алкил, -C(=O)-CH<sub>3</sub>, (C1-C3)-алкокси,



частично или полностью галогенированный (C1-C3)-алкокси, -SO<sub>2</sub>NR<sup>6'</sup>R<sup>7'</sup>, -CONR<sup>6''</sup>R<sup>7''</sup>, (C3-C7)-циклоалкил-(C1-C3)-алкокси, 5–7-членный гетероцикл, содержащий 0–2 атома кислорода, 0–2 атома серы и/или 0–3 атома азота, необязательно замещенный 1–2 заместителями, выбранными из (C1-C3)-алкила или 1-2 галогенов;

5 **R<sup>6'</sup>**, **R<sup>7'</sup>**, **R<sup>6''</sup>** и **R<sup>7''</sup>** являются такими, как определено выше.

В некоторых вариантах осуществления изобретения в соединениях формулы (I), как определено выше;

**n** равно 1, 2 или 3 (в частности, 1 или 2),

10 **R<sup>1</sup>** представляет собой 5–6-членный гетероарил, содержащий один или два атома азота или серы, необязательно замещенный 1–2 заместителями **R<sup>3</sup>**.

**R<sup>3</sup>** независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген, (C1-C3)-алкил или частично или полностью галогенированный (C1-C3)-алкил.

В некоторых вариантах осуществления изобретения в соединениях формулы (I), как определено выше, **R<sup>1</sup>** представляет собой группу, выбранную из:

15 – цианометил,

– циклопропил,

– (C1-C3)-алкокси-(C1-C3)-алкил (в частности, метоксиэтил),

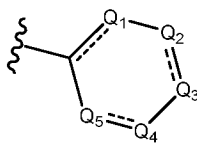
– пиперидинил, замещенный -C(=O)-CH<sub>3</sub>, морфолинил,

20 – пиридинил, тиофенил, пирозолил, необязательно замещенные одной или двумя группами, выбранными из метила и необязательно частично или полностью галогенированного (C1-C3)-алкила,

– фенил, необязательно замещенный одной–тремя группами, выбранными из метокси, метила, галогена, -C(=O)-CH<sub>3</sub>, метилпиперазина, -SO<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> и -C(=O)-морфолинила, и

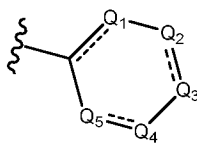
25 – оксоиндолинил, необязательно замещенный (C1-C3)-алкилом.

В другом варианте осуществления изобретения в соединениях формулы (I), как



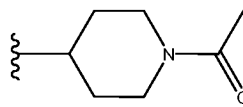
определено выше, **n** равно 1, **R<sup>0</sup>** является , как определено выше, и **R<sup>1</sup>** является соединением, определенным выше.

В другом варианте осуществления изобретения в соединениях формулы (I), как



30 определено выше, **n** равно 2, **R<sup>0</sup>** является , как определено выше, и **R<sup>1</sup>** является соединением, определенным выше.

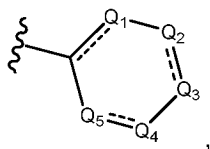
В другом варианте осуществления изобретения в соединениях формулы (I), как



определено выше,  $n$  равно 1,  $R_0$  является  $R_1$  является соединением, определенным выше.

В другом варианте осуществления изобретения, в соединениях формулы (I), как

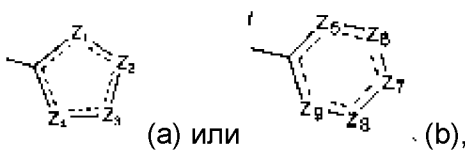
5 определено выше,



$R_0$  является

$n$  равно 1, 2 или 3, в частности 1 или 2,

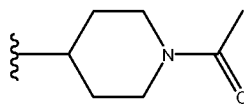
$R_1$  представляет собой группу (a) или (b)



10  $Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, Z_5, Z_6, Z_7, Z_8$  и  $Z_9$  независимо представляют собой азот, кислород, серу или углерод, причем указанный углерод может быть по выбору замещен одной-тремя группами, выбранными из дейтерия, галогена, (C1-C3)-алкила, частично или полностью галогенированного (C1-C3)-алкила,

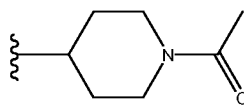
пунктирные связи означают, что кольцо ароматическое.

15 В другом варианте осуществления изобретения в соединениях формулы (I), как



определено выше,  $R_0$  является  $R_1$  является соединением, определенным выше.

В другом варианте осуществления изобретения, в соединениях формулы (I), как

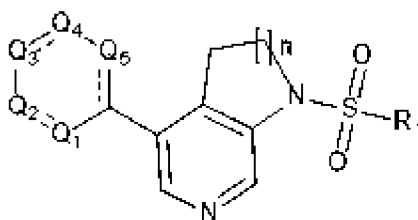


определено выше,  $R_0$  является  $R_1$  представляет собой группу, выбранную из:

- морфолинил,
- фенил, замещенный  $-SO_2-N(CH_3)_2$  или  $C(=O)$ -морфолинилом, и
- (C1-C3)-алокси-(C1-C3)-алкил, в частности, метоксиэтил.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение включает в себя

25 соединение формулы (Ia)



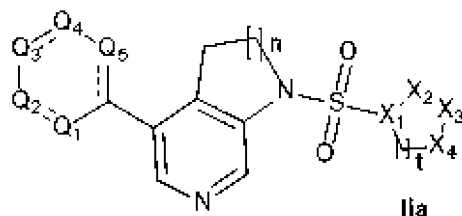
Формула (Ia)

или фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат, где:

**R1, n, Q1, Q2, Q3, Q4, Q5** являются соединениями, определенными выше.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение включает в себя

5 соединение формулы (IIa):



Формула (IIa).

или фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат, где:

**Q1, Q2, Q3, Q4, Q5** являются такими, как описано выше в описании формулы (I);

10 **n** независимо равно 1, 2 или 3;

**X1** независимо представляет собой атом углерода или атом азота, необязательно замещенный водородом, дейтерием, галогеном, (С1-С3)-алкилом, -C(=O)-CH<sub>3</sub>, частично или полностью галогенированным (С1-С3)-алкилом;

15 **X2** независимо представляет собой атом углерода или атом азота, необязательно замещенный водородом, дейтерием, галогеном, (С1-С3)-алкилом, -C(=O)-CH<sub>3</sub>, частично или полностью галогенированным (С1-С3)-алкилом;

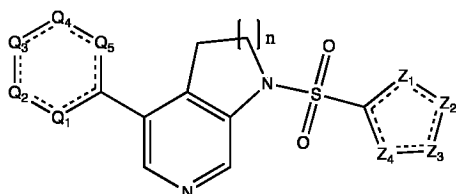
**X3** независимо выбран и представляет собой атом углерода или атом азота, необязательно замещенный водородом, дейтерием, галогеном, (С1-С3)-алкилом, -C(=O)-CH<sub>3</sub>, частично или полностью галогенированным (С1-С3)-алкилом;

20 **X4** независимо выбран и представляет собой атом углерода или атом азота, необязательно замещенный водородом, дейтерием, галогеном, (С1-С3)-алкилом, -C(=O)-CH<sub>3</sub>, частично или полностью галогенированным (С1-С3)-алкилом;

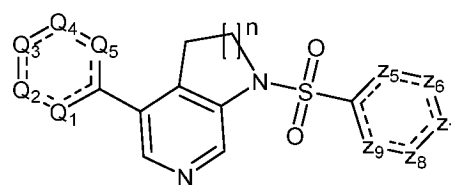
**t** независимо равно 1, 2 или 3.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение включает в себя

25 соединение формулы (IIb1) или формулы (IIb2):



Формула (IIb1),



Формула (IIb2),

или фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат, где:

**Q1, Q2, Q3, Q4, Q5** являются такими, как описано выше в описании формулы (I);

**n** независимо равно 1, 2 или 3;

пунктирные связи означают, что кольца ароматические;

**Z1** независимо представляет собой атом углерода, атом азота, атом кислорода или атом серы, необязательно замещенный водородом, дейтерием, галогеном, (C1-C3)-алкилом или частично или полностью галогенированным (C1-C3)-алкилом;

5 **Z2** независимо представляет собой атом углерода, атом азота, атом кислорода или атом серы, необязательно замещенный водородом, дейтерием, галогеном, (C1-C3)-алкилом или частично или полностью галогенированным (C1-C3)-алкилом;

**Z3** независимо представляет собой атом углерода, атом азота, атом кислорода или атом серы, необязательно замещенный водородом, дейтерием, галогеном, (C1-C3)-алкилом или частично или полностью галогенированным (C1-C3)-алкилом;

10 **Z4** независимо представляет собой атом углерода, атом азота, атом кислорода или атом серы, необязательно замещенный водородом, дейтерием, галогеном, (C1-C3)-алкилом или частично или полностью галогенированным (C1-C3)-алкилом;

15 **Z5** независимо представляет собой атом углерода, атом азота, атом кислорода или атом серы, необязательно замещенный водородом, дейтерием, галогеном, (C1-C3)-алкилом или частично или полностью галогенированным (C1-C3)-алкилом;

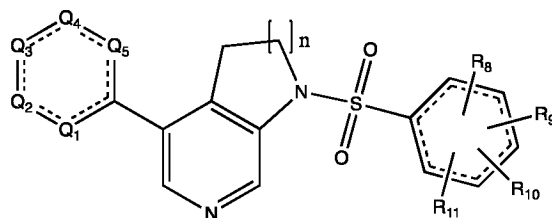
**Z6** независимо представляет собой атом углерода, атом азота, атом кислорода или атом серы, необязательно замещенный водородом, дейтерием, галогеном, (C1-C3)-алкилом или частично или полностью галогенированным (C1-C3)-алкилом;

20 **Z7** независимо представляет собой атом углерода, атом азота, атом кислорода или атом серы, необязательно замещенный водородом, дейтерием, галогеном, (C1-C3)-алкилом или частично или полностью галогенированным (C1-C3)-алкилом;

**Z8** независимо представляет собой атом углерода, атом азота, атом кислорода или атом серы, необязательно замещенный водородом, дейтерием, галогеном, (C1-C3)-алкилом или частично или полностью галогенированным (C1-C3)-алкилом;

25 **Z9** независимо представляет собой атом углерода, атом азота, атом кислорода или атом серы, необязательно замещенный водородом, дейтерием, галогеном, (C1-C3)-алкилом или частично или полностью галогенированным (C1-C3)-алкилом.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение включает в себя соединение формулы (IIc):



30 Формула (IIc),

или фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат, где:

**Q1, Q2, Q3, Q4, Q5** являются такими, как описано выше в описании формулы (I);

**n** независимо выбрано и равно 1, 2 или 3;

**R8** является независимо водородом, дейтерием, галогеном, (C1-C3)-алкилом, необязательно замещенным 1–7 галогенами, (C2-C3)-алкенилом, (C2-C3)-алкинилом, -O-(C1-C3)-алкилом, 5–7-членным гетероциклом, содержащим 0–2 атома кислорода, 0–2 атома серы и/или 0–3 атома азота, -SO<sub>2</sub>NR<sup>6'</sup>R<sup>7'</sup>,  
5 -CONR<sup>6''</sup>R<sup>7''</sup>, (C1-C3)-алкокси, (C3-C7)-циклоалкилокси, (C3-C7)-циклоалкил-(C1-C3)-алкилокси;

**R9** является независимо водородом, дейтерием, галогеном, (C1-C3)-алкилом, необязательно замещенным 1–7 галогенами, (C2-C3)-алкенилом, (C2-C3)-алкинилом, -O-(C1-C3)-алкилом, 5–7-членным гетероциклом, содержащим 0–2 атома кислорода, 0–2  
10 атома серы и/или 0–3 атома азота, -SO<sub>2</sub>NR<sup>6'</sup>R<sup>7'</sup>,  
-CONR<sup>6''</sup>R<sup>7''</sup>, (C1-C3)-алкокси, (C3-C7)-циклоалкилокси, (C3-C7)-циклоалкил-(C1-C3)-алкилокси;

**R10** является независимо водородом, дейтерием, галогеном, (C1-C3)-алкилом, необязательно замещенным 1–7 галогенами, (C2-C3)-алкенилом, (C2-C3)-алкинилом, -O-(C1-C3)-алкилом, 5–7-членным гетероциклом, содержащим 0–2 атома кислорода, 0–2  
15 атома серы и/или 0–3 атома азота, -SO<sub>2</sub>NR<sup>6'</sup>R<sup>7'</sup>,  
-CONR<sup>6''</sup>R<sup>7''</sup>, (C1-C3)-алкокси, (C3-C7)-циклоалкилокси, (C3-C7)-циклоалкил-(C1-C3)-алкилокси;

**R11** является независимо водородом, дейтерием, галогеном, (C1-C3)-алкилом, необязательно замещенным 1–7 галогенами, (C2-C3)-алкенилом, (C2-C3)-алкинилом, -O-(C1-C3)-алкилом, 5–7-членным гетероциклом, содержащим 0–2 атома кислорода, 0–2  
20 атома серы и/или 0–3 атома азота, -SO<sub>2</sub>NR<sup>6'</sup>R<sup>7'</sup>, -CONR<sup>6''</sup>R<sup>7''</sup>,  
(C1-C3)-алкокси, (C3-C7)-циклоалкилокси, (C3-C7)-циклоалкил-(C1-C3)-алкилокси;

**R6'** является независимо водородом, (C2-C3)-алкилом, (C3-C7)-циклоалкилом или  
25 (C3-C7)-циклоалкилом, замещенным одним (C1-C3)-алкилом;

**R7'** является независимо водородом, (C2-C3)-алкилом, (C3-C7)-циклоалкилом или C3-C7-циклоалкилом, замещенным одним (C1-C3)-алкилом;

альтернативно, если **R6'** является метилом, то **R7'** является водородом, (C2-C3)-алкилом, (C3-C7)-циклоалкилом или C3-C7-циклоалкилом, замещенным одним (C1-C3)-  
30 алкилом,

альтернативно, **R6'** и **R7'** вместе с атомом азота, к которому они присоединены, могут образовывать 5–7-членный гетероцикл, содержащий 1–3 гетероатома, выбранных из азота, кислорода и/или серы;

**R6''** является независимо водородом, (C2-C3)-алкилом, (C3-C7)-циклоалкилом или  
35 (C3-C7)-циклоалкилом, замещенным одним (C1-C3)-алкилом;

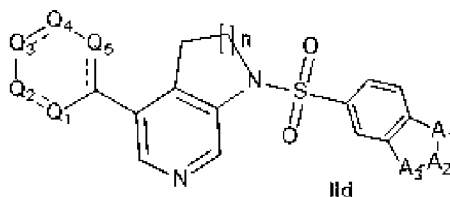
**R7''** является независимо водородом, (C2-C3)-алкилом, (C3-C7)-циклоалкилом или (C3-C7)-циклоалкилом, замещенным одним (C1-C3)-алкилом;

альтернативно, если  $R6''$  является водородом, тогда  $R7''$  является (C2-C3)-алкилом, (C3-C7)-циклоалкилом или (C3-C7)-циклоалкилом, замещенным одним (C1-C3)-алкилом;

альтернативно,  $R6''$  и  $R7''$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены, могут образовывать 5–7-членный гетероцикл, содержащий 1–3 гетероатома, выбранных из азота, кислорода и/или серы;

пунктирные связи означают, что кольца ароматические;

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение включает в себя соединение формулы (II d):



10

Формула (II d),

или фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат, где:

$Q1, Q2, Q3, Q4, Q5$  являются такими, как описано выше в описании формулы (I);

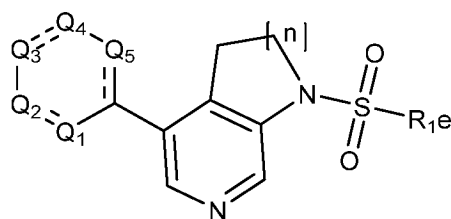
$n$  независимо равно 1, 2 или 3;

$A1$  является независимо -C(=O)-, углеродом или азотом, необязательно замещенным водородом, дейтерием, галогеном, (C1-C3)-алкилом, (C2-C3)-алкенилом, (C2-C3)-алкинилом, (C3-C7)-циклоалкилом или C3-C7-циклоалкилом, замещенным одним (C1-C3)-алкилом, где (C1-C3)-алкил может быть необязательно замещен 1–7 атомами галогена;

$A2$  является независимо -C(=O)-, углеродом или азотом, необязательно замещенным водородом, дейтерием, галогеном, (C1-C3)-алкилом, (C2-C3)-алкенилом, (C2-C3)-алкинилом, (C3-C7)-циклоалкилом или C3-C7-циклоалкилом, замещенным одним (C1-C3)-алкилом, где (C1-C3)-алкил может быть необязательно замещен 1–7 атомами галогена;

$A3$  является независимо -C(=O)-, углеродом или азотом, необязательно замещенным водородом, дейтерием, галогеном, (C1-C3)-алкилом, (C2-C3)-алкенилом, (C2-C3)-алкинилом, (C3-C7)-циклоалкилом или C3-C7-циклоалкилом, замещенным одним (C1-C3)-алкилом, где (C1-C3)-алкил может быть необязательно замещен 1–7 атомами галогена.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение включает в себя соединение формулы (II e):



Формула (IIe),

или фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат, где:

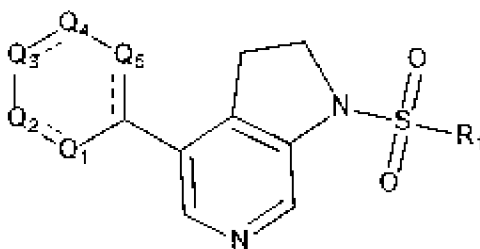
**R1e** независимо выбран из:

- 5 – (C1-C5)-алкил, необязательно замещенный нитрильной группой,
- C1-алкил или (C3-C5)-алкил, необязательно замещенный (C1-C3)-алкилсульфонильной группой,
- (C3-C7)-циклоалкильная группа;

**Q1, Q2, Q3, Q4, Q5** являются такими, как описано выше в описании формулы (I);

10 **n** независимо равно 1, 2 или 3.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение включает в себя соединение формулы (III):

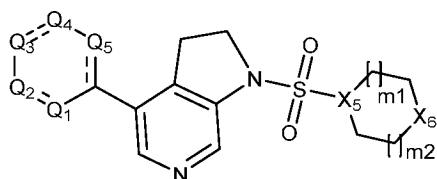


Формула (III),

15 или фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат, где:

**R1, Q1, Q2, Q3, Q4, Q5** являются такими, как описано выше в описании формулы (I).

В другом варианте осуществления настоящее изобретение включает в себя соединение формулы (IIIa):



Формула (IIIa),

или фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат, где:

**Q1, Q2, Q3, Q4, Q5** являются такими, как описано выше в описании формулы (I);

**X5** независимо выбран и представляет собой атом углерода или азота,

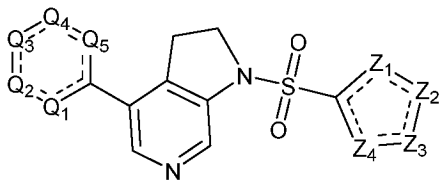
**X6** независимо выбран и представляет собой атом углерода, атом кислорода, атом

25 азота, атом серы, где **X5** и **X6** необязательно замещены водородом, дейтерием, галогеном, (C1-C3)-алкилом,

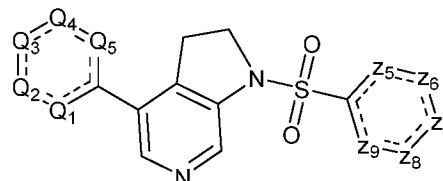
-C(=O)-CH<sub>3</sub>, (C1-C3)-алкилом, замещенным 1–7 атомами галогена,

$m_1$  и  $m_2$  независимо выбраны из 0, 1, 2, при этом  $m_1 + m_2 < 4$ .

В другом варианте осуществления настоящее изобретение включает в себя соединение формулы (IIIb1) или формулы (IIIb2):



Формула (IIIb1),



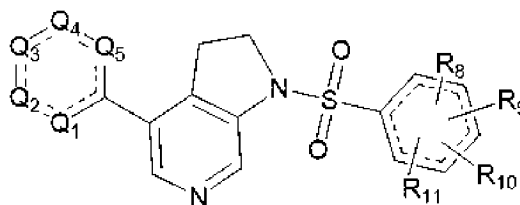
Формула (IIIb2),

или фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат, где:

- 5  $Q_1, Q_2, Q_3, Q_4, Q_5$  являются такими, как определено выше в описании формулы (I);  
 $Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, Z_5, Z_6, Z_7, Z_8, Z_9$  являются такими, как определено выше в описании формулы (IIb1) и формулы (IIb2);

пунктирные связи означают, что кольца ароматические;

- 10 В другом варианте осуществления настоящее изобретение включает в себя соединение формулы (IIIc):

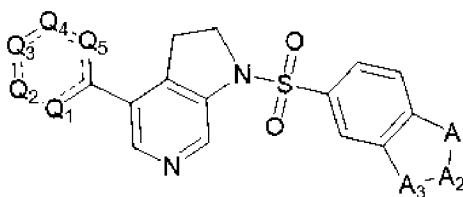


Формула (IIIc),

или фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат, где:

- 15  $R_8, R_9, R_{10}, R_{11}$  являются такими, как определено выше в описании формулы (IIc);  
 $Q_1, Q_2, Q_3, Q_4, Q_5$  являются такими, как описано выше в описании формулы (I);  
пунктирные связи означают, что кольца ароматические;

В другом варианте осуществления настоящее изобретение включает в себя соединение формулы (IIIId):



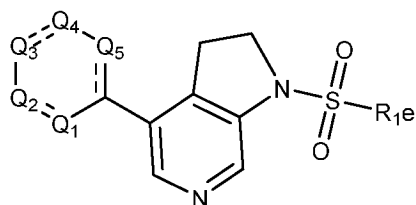
- 20 Формула (IIIId),

или фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат, где:

- $Q_1, Q_2, Q_3, Q_4, Q_5$  являются такими, как описано выше в описании формулы (I);  
 $A_1, A_2, A_3$  являются такими, как описано выше в описании формулы (IIId).

- 25 В другом варианте осуществления настоящее изобретение включает в себя соединение формулы (IIIe):





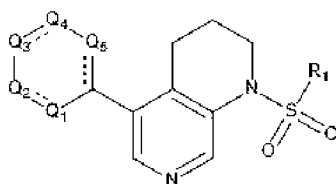
Формула (IIIe),

или фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат, где:

**R1e** является таким, как описано выше в описании формулы (IIe);

5 **Q1, Q2, Q3, Q4, Q5** являются такими, как описано выше в описании формулы (I);  
**n** равно 1, 2 или 3.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение включает в себя соединение формулы (IV):

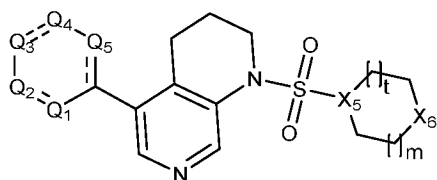


Формула (IV),

или фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат, где:

**R1, Q1, Q2, Q3, Q4, Q5** являются такими, как описано выше в описании формулы (I).

В другом варианте осуществления настоящее изобретение включает в себя соединение формулы (IVa):



Формула (IVa),

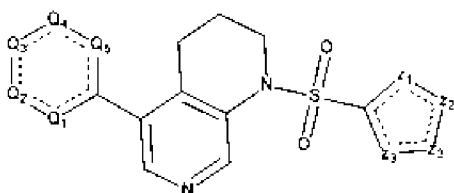
или фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат, где:

**Q1, Q2, Q3, Q4, Q5** являются такими, как описано выше в описании формулы (I);

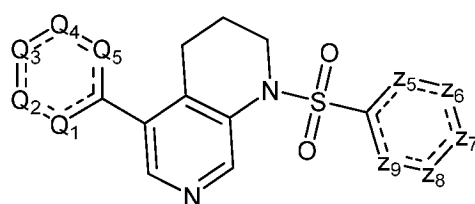
**X5** и **X6** являются такими, как описано выше в описании формулы (IIIa);

20 **t** и **m** независимо выбраны из 0, 1, 2, при этом  $t + m < 4$ .

В другом варианте осуществления настоящее изобретение включает в себя соединение формулы (IVb1) или формулы (IVb2):



Формула (IVb1),

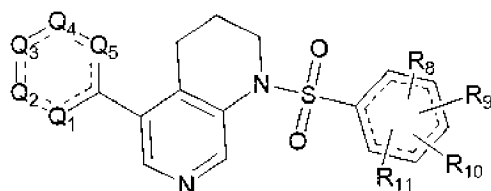


Формула (IVb2),

или фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат, где:

пунктирные связи означают, что кольца ароматические;  
**Q1, Q2, Q3, Q4, Q5** являются такими, как описано выше в описании формулы (I);  
**Z1, Z2, Z3, Z4, Z5, Z6, Z7, Z8, Z9** являются такими, как описано выше в описании формулы (IIb1) и формулы (IIb2).

5 В другом варианте осуществления настоящее изобретение включает в себя соединение формулы (IVc):

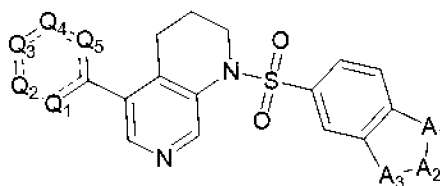


Формула (IVc),

или фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат, где:

10 **R8, R9, R10, R11** являются такими, как определено выше в описании формулы (IIc);  
**Q1, Q2, Q3, Q4, Q5** являются такими, как определено выше в описании формулы (I);  
пунктирные связи означают, что кольца ароматические;

В другом варианте осуществления настоящее изобретение включает в себя соединение формулы (IVd):



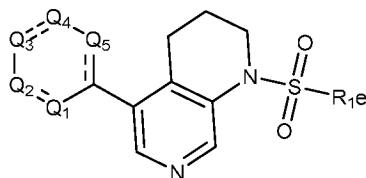
15

Формула (IVd),

или фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат, где:

**Q1, Q2, Q3, Q4, Q5** являются такими, как определено выше в описании формулы (I);  
**A1, A2, A3** являются такими, как определено выше в описании формулы (II d).

20 В другом варианте осуществления настоящее изобретение включает в себя соединение формулы (IVe):

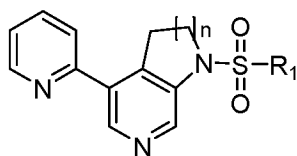


Формула (IVe),

или фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат, где:

25 **R1e** является таким, как определено выше в описании формулы (IIe);  
**Q1, Q2, Q3, Q4, Q5** являются такими, как определено выше в описании формулы (I);

В другом варианте осуществления настоящее изобретение включает в себя соединение формулы (V-1):



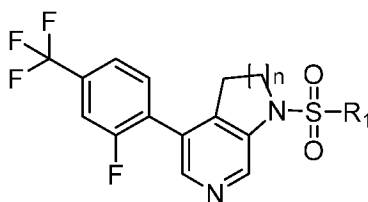
Формула (V-1),

или фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат, где:

**R1** является таким, как описано выше в описании формулы (I);

5 **n** независимо выбрано из 1, 2 или 3.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение включает в себя соединение формулы (V-2):



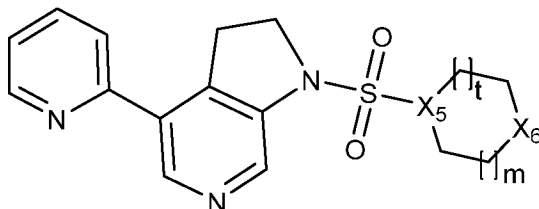
Формула (V-2),

10 или фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат, где:

**R1** является таким, как описано выше в описании формулы (I);

**n** независимо выбрано из 1, 2 или 3.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение включает в себя соединение формулы (Va-1):



15

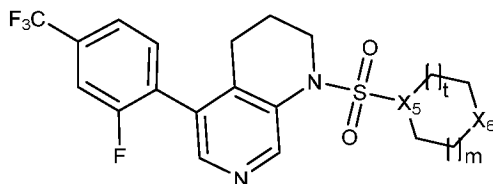
Формула (Va-1),

или фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат, где:

**X5** и **X6** являются такими, как описано выше в описании формулы (IIIa);

**t** и **m** независимо выбраны из 0, 1, 2, при этом  $t + m < 4$ .

20 В другом варианте осуществления настоящее изобретение включает в себя соединение формулы (Va-2):



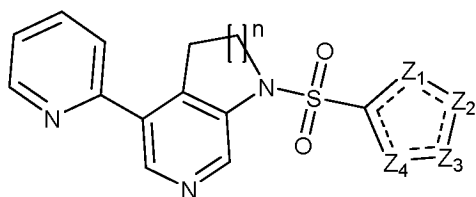
Формула (Va-2),

или фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат, где:

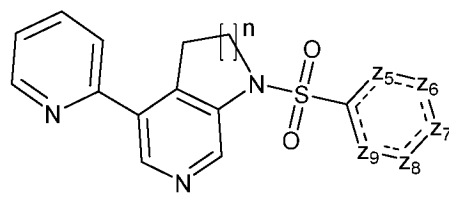
25 **X5** и **X6** являются такими, как описано выше в описании формулы (IIIa);

**t** и **m** независимо выбраны и равны 0, 1, 2, при этом  $t + m < 4$ .

В другом варианте осуществления настоящее изобретение включает в себя соединение формулы (Vb-1-1) или формулы (Vb-1-2):



Формула (Vb-1-1),



Формула (Vb-1-2),

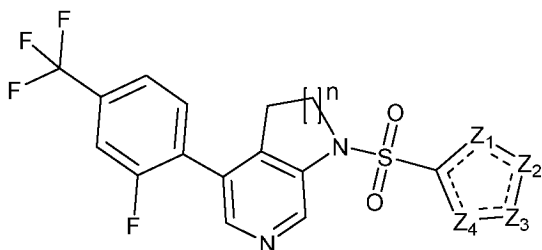
или фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат, где:

пунктирные связи означают, что кольца ароматические;

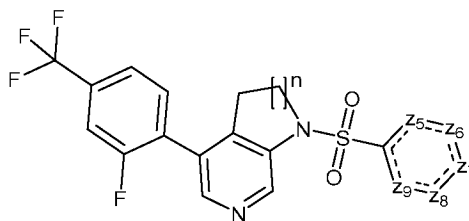
5 **Z1, Z2, Z3, Z4, Z5, Z6, Z7, Z8, Z9** являются такими, как описано выше в описании формулы IIb1 и формулы IIb2;

**n** независимо выбрано из 1, 2 или 3.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение включает в себя соединение формулы Vb-2-1 или формулы Vb-2-2:



Формула (Vb-2-1),



Формула (Vb-2-2),

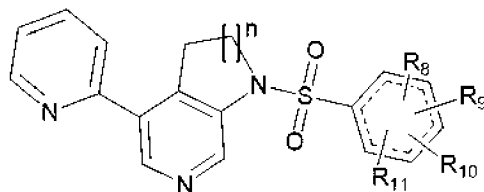
10 или фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат, где:

пунктирные связи означают, что кольца ароматические;

**Z1, Z2, Z3, Z4, Z5, Z6, Z7, Z8, Z9** являются такими, как описано выше в описании формулы IIb1 и формулы IIb2;

**n** независимо выбрано и равно 1, 2 или 3.

15 В другом варианте осуществления настоящее изобретение включает в себя соединение формулы (Vc-1):



Формула (Vc-1),

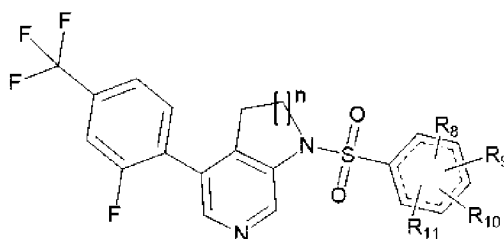
или фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат, где:

20 **R8, R9, R10, R11** являются такими, как описано выше в описании формулы (IIc);

**n** независимо выбрано из 1, 2 или 3;

пунктирные связи означают, что кольцо ароматическое.

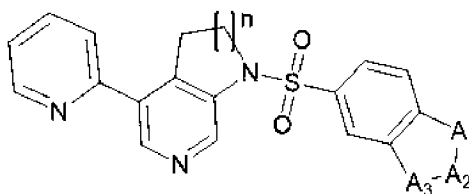
В другом варианте осуществления настоящее изобретение включает в себя соединение формулы (Vc-2):



Формула (Vc-2),

- 5 или фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат, где:  
**R8, R9, R10, R11** являются такими, как описано выше в описании формулы (IIC);  
**n** независимо выбрано и равно 1, 2 или 3;  
пунктирные связи означают, что кольцо ароматическое.

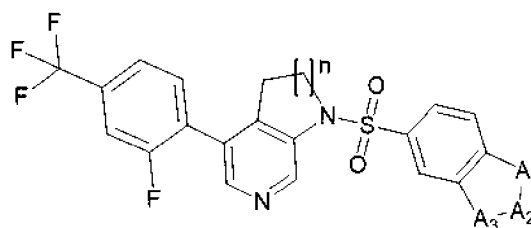
10 В другом варианте осуществления настоящее изобретение включает в себя соединение формулы (Vd-1):



Формула (Vd-1),

- или фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат, где:  
**A1, A2, A3** являются такими, как описано выше в описании формулы (IIId);  
15 **n** независимо выбрано из 1, 2 или 3.

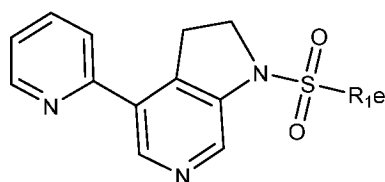
В другом варианте осуществления настоящее изобретение включает в себя соединение формулы (Vd-2):



Формула (Vd-2),

- 20 или фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат, где:  
**A1, A2, A3** являются такими, как описано выше в описании формулы (IIId);  
**n** независимо выбрано из 1, 2 или 3.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение включает в себя соединение формулы (Ve-1):

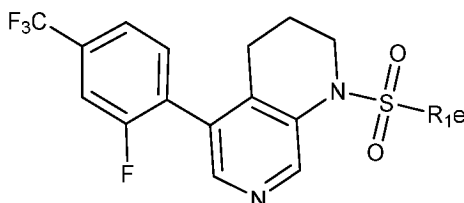


Формула (Ve-1),

или фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат, где:

**R1e** является таким, как описано выше в описании формулы (Ile).

5 В другом варианте осуществления настоящее изобретение включает в себя соединение формулы (Ve-2):

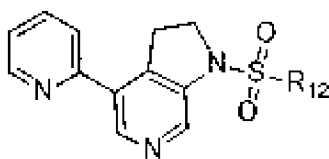


Формула (Ve-2),

или фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат, где:

10 **R1e** является таким, как описано выше в описании формулы (Ile).

В другом варианте осуществления настоящее изобретение включает в себя соединение формулы (VI):



Формула (VI),

15 или фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат, где:

**R12** выбрано независимо и является следующим соединением:

1-ацетилпиперидин-3-ил;

4-морфолинил;

1-(2,2-дифторэтил)-3-метил-1H-пиразол-4-ил;

20 1-метил-1H-пиразол-4-ил;

3,5-дифтор-4-метокси-фенил;

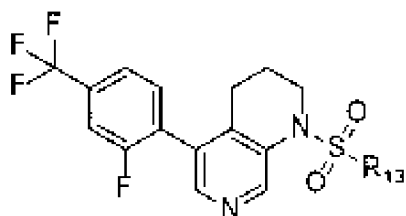
4-(4-морфолинокарбонил)фенил;

2-оксо-индолин-5-ил;

1-метил-2-оксо-индолин-5-ил;

25 или 4-ацетилфенил.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение включает в себя соединение формулы (VII):



Формула (VII),

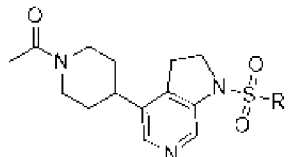
или фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат, где:

**R13** независимо выбран из:

- 5 циклопропил;  
 2,5-дифторфенил;  
 2,4-дифторфенил;  
 1-(2,2-дифторэтил)-3-метил-1H-пиразол-4-ил;  
 4-фтор-3-метилфенил;  
 10 4-фторфенил;  
 3-пиридил;  
 тиофен-2-ил;  
 или цианометил.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение включает в себя

- 15 соединение формулы (II-I);



Формула (II-I),

или фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат, где:

**R1** выбрано независимо из:

- 20 – (C1-C4)-алкил, частично или полностью галогенированный C1 или (C3-C4)-алкил, C2-алкил, необязательно замещенный одним или тремя галогенами, 2 атомами хлора, 2 атомами брома или 2 атомами йода;  
 – (C2-C4)-алкенил, необязательно частично или полностью замещенный дейтерием и/или галогеном;  
 25 – (C2-C4)-алкинил, необязательно частично или полностью замещенный дейтерием и/или галогеном;  
 – (C1-C3)-алкил-O-(C1-C3)-алкил, необязательно частично или полностью замещенный дейтерием и/или галогеном;  
 – 5–7-членный гетероцикл, содержащий 0–2 атома кислорода, 0–2 атома серы и/или  
 30 0–3 атома азота, и необязательно замещенный 1–3 заместителями **R2**,  
 – C6-арил, необязательно замещенный 1–4 заместителями **R4**,

**R2** независимо выбран и представляет собой водород, дейтерий, галоген, (C1-C3)-алкил, -C(=O)-CH<sub>3</sub>, частично или полностью галогенированный (C1-C3)-алкил;

**R4** является независимо дейтерием, галогеном, (C1-C3)-алкилом, необязательно замещенным 1–7 галогенами, (C2-C3)-алкенилом, (C2-C3)-алкинилом, -(C1-C3)-алкокси, 5–7-членным гетероциклом, содержащим 0–2 атома кислорода, 0–2 атома серы и/или 0–3 атома азота, -SO<sub>2</sub>NR<sub>6'</sub>R<sub>7'</sub>, -CONR<sub>6''</sub>R<sub>7''</sub>, (C1-C3)-алкокси-(C1-C3)-алкилом, (C3-C7)-циклоалкилокси, (C3-C7)-циклоалкил-(C1-C3)-алкилокси;

**R6'** является независимо водородом, (C1-C3)-алкилом, (C3-C7)-циклоалкилом или (C3-C7)-циклоалкилом, замещенным одним (C1-C3)-алкилом;

**R7'** является независимо водородом, (C1-C3)-алкилом, (C3-C7)-циклоалкилом или C3-C7-циклоалкилом, замещенным одним (C1-C3)-алкилом;

альтернативно, **R6'** и **R7'** вместе с атомом азота, к которому они присоединены, могут образовывать 5–7-членный гетероцикл, содержащий 1–3 гетероатома, выбранных из азота, кислорода и/или серы;

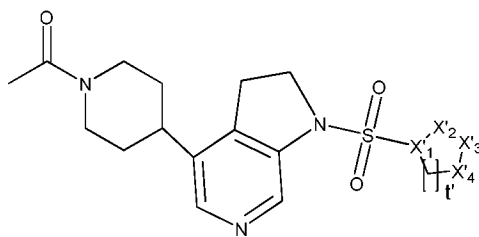
**R6''** является независимо водородом, (C2-C3)-алкилом, (C3-C7)-циклоалкилом или (C3-C7)-циклоалкилом, замещенным одним (C1-C3)-алкилом;

**R7''** является независимо водородом, (C2-C3)-алкилом, (C3-C7)-циклоалкилом или (C3-C7)-циклоалкилом, замещенным одним (C1-C3)-алкилом;

альтернативно, если **R6''** представляет собой метил, то **R7''** представляет собой (C1-C3)-алкил, (C3-C7)-циклоалкил или (C3-C7)-циклоалкил, замещенный одним (C1-C3)-алкилом;

альтернативно, **R6''** и **R7''** вместе с атомом азота, к которому они присоединены, могут образовывать 5–7-членный гетероцикл, содержащий 1–3 гетероатома, выбранных из азота, кислорода и/или серы.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение включает в себя соединение формулы (II-IIa):



Формула (II-IIa),

или фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат, где:

**X'1** является независимо атомом углерода или атомом азота, необязательно замещенным водородом, дейтерием или галогеном;

**X'2** является независимо атомом углерода или атомом азота, необязательно замещенным водородом, дейтерием, галогеном, (C1-C3)-алкилом, -C(=O)-CH<sub>3</sub>, (C1-C3)-алкилом, необязательно частично или полностью галогенированным;

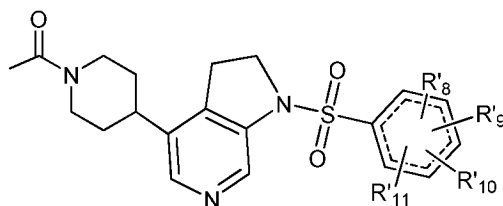


X<sup>3</sup> является независимо атомом углерода или атомом азота, необязательно замещенным водородом, дейтерием, галогеном, (C1-C3)-алкилом, -C(=O)-CH<sub>3</sub>, (C1-C3)-алкилом, необязательно частично или полностью галогенированным;

X<sup>4</sup> является независимо атомом углерода или атомом азота, необязательно замещенным водородом, дейтерием, галогеном, (C1-C3)-алкилом, -C(=O)-CH<sub>3</sub>, а также частично или полностью галогенированным (C1-C3)-алкилом;

t' независимо равно 1, 2 или 3.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение включает в себя соединение формулы (II-IIb):



10

Формула (II-IIb),

или фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат, где:

R<sup>8</sup> является независимо водородом, дейтерием, галогеном, (C1-C3)-алкилом, необязательно замещенным 1–7 галогенами, (C2-C3)-алкенилом, (C2-C3)-алкинилом, -O-(C1-C3)-алкилом, 5–7-членным гетероциклом, содержащим 0–2 атома кислорода, 0–2 атома серы и/или 0–3 атома азота, -SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, (C1-C3)-алкил-O-(C1-C3)-алкилом, (C3-C7)-циклоалкилокси, (C3-C7)-циклоалкил-(C1-C3)-алкилокси;

R<sup>9</sup> является независимо водородом, дейтерием, галогеном, (C1-C3)-алкилом, необязательно замещенным 1–7 галогенами, (C2-C3)-алкенилом, (C2-C3)-алкинилом, -O-(C1-C3)-алкилом, 5–7-членным гетероциклом, содержащим 0–2 атома кислорода, 0–2 атома серы и/или 0–3 атома азота, -SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, (C1-C3)-алкокси-(C1-C3)-алкилом, (C3-C7)-циклоалкилокси, (C3-C7)-циклоалкил-(C1-C3)-алкилокси;

R<sup>10</sup> является независимо водородом, дейтерием, галогеном, (C1-C3)-алкилом, необязательно замещенным 1–7 атомами галогена, (C2-C3)-алкенилом, (C2-C3)-алкинилом, -O-(C1-C3)-алкилом, 5–7-членным гетероциклом, содержащим 0–2 атома кислорода, 0–2 атома серы и/или 0–3 атома азота, -SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, (C1-C3)-алкил-O-(C1-C3)-алкилом, (C3-C7)-циклоалкилокси, (C3-C7)-циклоалкил-(C1-C3)-алкилокси;

R<sup>11</sup> является независимо водородом, дейтерием, галогеном, (C1-C3)-алкилом, необязательно замещенным 1–7 атомами галогена, (C2-C3)-алкенилом, (C2-C3)-алкинилом, -O-(C1-C3)-алкилом, 5–7-членным гетероциклом, содержащим 0–2 атома кислорода, 0–2 атома серы и/или 0–3 атома азота, -SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, (C1-C3)-алкокси-(C1-C3)-алкилом, (C3-C7)-циклоалкилокси, (C3-C7)-циклоалкил-(C1-C3)-алкилокси;

**R6'** является независимо водородом, (C1-C3)-алкилом, (C3-C7)-циклоалкилом или (C3-C7)-циклоалкилом, замещенным одним (C1-C3)-алкилом;

**R7'** является независимо водородом, (C1-C3)-алкилом, (C3-C7)-циклоалкилом или C3-C7-циклоалкилом, замещенным одним (C1-C3)-алкилом;

5 альтернативно, **R6'** и **R7'** вместе с атомом азота, к которому они присоединены, могут образовывать 5–7-членный гетероцикл, содержащий 1–3 гетероатома, выбранных из азота, кислорода и/или серы;

**R6''** является независимо водородом, (C2-C3)-алкилом, (C3-C7)-циклоалкилом или (C3-C7)-циклоалкилом, замещенным одним (C1-C3)-алкилом;

10 **R7''** является независимо водородом, (C2-C3)-алкилом, (C3-C7)-циклоалкилом или (C3-C7)-циклоалкилом, замещенным одним (C1-C3)-алкилом;

альтернативно, если **R6''** является метилом, то **R7''** является (C1-C3)-алкилом, (C3-C7)-циклоалкилом или (C3-C7)-циклоалкилом, замещенным одним (C1-C3)-алкилом;

15 альтернативно, **R6''** и **R7''** вместе с атомом азота, к которому они присоединены, могут образовывать 5–7-членный гетероцикл, содержащий 1–3 гетероатома, выбранных из азота, кислорода и/или серы;

пунктирные связи означают, что кольца ароматические;

В другом варианте осуществления настоящее изобретение включает соединение формулы (II-I) или фармацевтически приемлемую соль, сольват или гидрат этого соединения, где:

**R1** независимо выбрано из:

– (C1-C4)-алкил, C1- или (C3-C4)-алкил, необязательно частично или полностью замещенный галогенами, C2-алкил, необязательно замещенный одним или тремя галогенами, 2 атомами хлора, 2 атомами брома, 2 атомами йода,

25 – (C2-C4)-алкенил, необязательно частично или полностью замещенный дейтерием, галогенами,

– (C2-C4)-алкинил, необязательно частично или полностью замещенный дейтерием, галогенами,

30 – (C1-C3)-алкокси, необязательно частично или полностью замещенный дейтерием, галогенами.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение включает соединение формулы (II-I) или фармацевтически приемлемую соль, сольват или гидрат этого соединения, где:

**R1** независимо выбрано из:

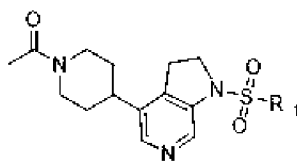
35 4-морфолинил;

N,N-диметилбензолсульфонамид-4-ил;

2-(метокси)этил;

4-(4-морфолинилкарбонил)фенил.

В одном из вариантов осуществления настоящее изобретение предоставляет собой соединение общей формулы (III-I):



Формула (III-I),

5 или фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат, где:

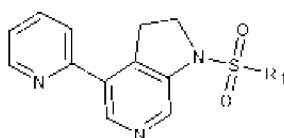
**R1** независимо выбрано из:

1-этил-2-метил-4-имидазолил;

4-(N-метиламинокарбонил)-фенил;

2,2-дифторэтил.

10 В другом варианте осуществления настоящее изобретение включает в себя соединение общей формулы (III-II):



Формула (III-II),

или фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат, где:

15 **R1** независимо выбрано из:

4-(N,N-диметиламиносульфонил)фенил;

2-(метилсульфонил)этил;

4-(N-метиламинокарбонил)фенил.

20 В частном варианте осуществления настоящее изобретение включает в себя соединения, выбранные из группы (названия приведены в соответствии с ИЮПАК):

1.1. 5-((4-(пиридин-2-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)сульфонил)индолин-2-он;

1.2. 2-((5-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)-3,4-дигидро-1,7-нафтиридин-1(2H)-ил)сульфонил)ацетонитрил;

25 1.3. 1-(циклопропилсульфонил)-5-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)-1,2,3,4-тетрагидро-1,7-нафтиридин;

1.4. 1-(3-((4-(пиридин-2-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)сульфонил)пиперидин-1-ил)этан-1-он;

30 1.5. 4-((4-(пиридин-2-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)сульфонил)морфолин;

1.6. 1-(((1-(2,2-дифторэтил)-3-метил-1H-пирразол-4-ил)сульфонил)-4-(пиридин-2-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[2,3-с]пиридин);

- 1.7. 1-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)сульфонил)-4-(пиридин-2-ил)-2,3-дигидро-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин;
- 1.8. 1-((1-(2,2-дифторэтил)-3-метил-1Н-пиразол-4-ил)сульфонил)-5-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)-1,2,3,4-тетрагидро-1,7-нафтиридин;
- 5 1.9. 5-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)-1-(пиридин-3-илсульфонил)-1,2,3,4-тетрагидро-1,7-нафтиридин;
- 1.10. 5-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)-1-(тиофен-2-илсульфонил)-1,2,3,4-тетрагидро-1,7-нафтиридин;
- 1.11. 1-(4-((4-(пиридин-2-ил)-2,3-дигидро-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-1-  
10 ил)сульфонил)фенил)этан-1-он;
- 1.12. 1-((2,5-дифторфенил)сульфонил)-5-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)-1,2,3,4-тетрагидро-1,7-нафтиридин;
- 1.13. 1-((2,4-дифторфенил)сульфонил)-5-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)-1,2,3,4-тетрагидро-1,7-нафтиридин;
- 15 1.14. 1-((4-фтор-3-метилфенил)сульфонил)-5-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)-1,2,3,4-тетрагидро-1,7-нафтиридин;
- 1.15. 4-(1-(2-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)ацетил)-1,2,3,4-тетрагидро-1,7-нафтиридин-5-ил)бензонитрил;
- 1.16. 1-((3,5-дифтор-4-метоксифенил)сульфонил)-4-(пиридин-2-ил)-2,3-дигидро-  
20 1Н-пирроло[2,3-с]пиридин;
- 1.17. 1-метил-5-((4-(пиридин-2-ил)-2,3-дигидро-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)сульфонил)индолин-2-он;
- 1.18. морфолино(4-((4-(пиридин-2-ил)-2,3-дигидро-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)сульфонил)фенил)метанон;
- 25 2.1. 1-(4-(1-(морфолиносulьфонил)-2,3-дигидро-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-4-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он;
- 2.2. 4-((4-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-2,3-дигидро-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)сульфонил)-N,N-диметилбензолсульфонамид;
- 2.3. 1-(4-(1-((2-метоксиэтил)сульфонил)-2,3-дигидро-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-  
30 4-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он;
- 2.4. 1-(4-(1-((4-(морфолин-4-карбонил)фенил)сульфонил)-2,3-дигидро-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-4-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он.
- 3.1 1-(4-(1-((1-этил-2-метил-1Н-имидазол-4-ил)сульфонил)-2,3-дигидро-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-4-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он,
- 35 3.2 4-((4-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-2,3-дигидро-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)сульфонил)-N-метилбензамид,
- 3.3 1-(4-(1-((2,2-дифторэтил)сульфонил)-2,3-дигидро-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-4-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он,

3.4 N,N-диметил-4-((4-(пиридин-2-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)сульфонил)бензенсульфонамид,

3.5 1-((2-(метилсульфонил)этил)сульфонил)-4-(пиридин-2-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[2,3-с]пиридин,

5 3.6 N-метил-4-((4-(пиридин-2-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)сульфонил)бензамид.

Соединения настоящего изобретения могут существовать в виде различных стереоизомеров, диастереомеров, энантиомеров или их смесей. Все эти формы являются частью настоящего изобретения.

10 Настоящее изобретение также относится к применению соединений изобретения для ингибирования CYP11B2.

Настоящее изобретение также относится к применению соединений изобретения для снижения уровня альдостерона у человека.

В частных вариантах осуществления изобретения субъектом является человек.

15 Настоящее изобретение также относится к применению соединений изобретения в производстве ингибитора CYP11B2.

Настоящее изобретение также относится к применению соединений изобретения для получения препаратов для снижения уровня альдостерона у человека.

20 Настоящее изобретение также относится к применению соединений изобретения для получения фармацевтической композиции для лечения и/или профилактики заболевания или состояния, опосредованного или поддерживаемого гиперсинтезом альдостерона, включающей терапевтически или профилактически эффективное количество соединения изобретения и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

25 Настоящее изобретение также включает в себя фармацевтическую композицию для лечения и/или профилактики заболеваний или состояний, опосредованных или поддерживаемых гиперсинтезом альдостерона, включающую терапевтически или профилактически эффективное количество соединения изобретения и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

30 В частных вариантах осуществления изобретения фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество представляет собой носитель, адъювант и/или растворитель.

35 В частных вариантах осуществления изобретения заболевание выбрано из группы, включающей первичный гиперальдостеронизм (синдром Конна), хроническую сердечную недостаточность, хроническую сердечную недостаточность с сохраненной фракцией выброса, дисфункцию левого желудочка, гипертрофию левого желудочка, артериальную гипертензию, резистентную артериальную гипертензию, легочную артериальную гипертензию, ишемическую болезнь сердца, цирроз печени, метаболический синдром, хроническую болезнь почек, гломерулосклероз, гломерулонефрит, нефритический

синдром, фокальный сегментарный гломерулосклероз, диабетическую нефропатию, ремоделирование сердца и сосудов, постинфарктный кардиосклероз, атеросклероз, повышенное образование коллагена, эндотелиальную дисфункцию, гипокалиемию или инсулинорезистентность.

5 В частных вариантах осуществления изобретения первичный гиперальдостеронизм представляет собой синдром Конна, включая следующие заболевания или состояния: альдостерон-продуцирующая аденома, идиопатический гиперальдостеронизм, односторонняя или двусторонняя гиперплазия надпочечников, семейный гиперальдостеронизм первого и второго типа, альдостерон-продуцирующая карцинома и  
10 альдостеронэктопический синдром.

Настоящее изобретение также относится к способу снижения уровня альдостерона у субъекта, включающему введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения изобретения.

15 Настоящее изобретение также включает в себя способ лечения и/или профилактики заболевания или состояния, опосредованного или поддерживаемого гиперсинтезом альдостерона у субъекта, включающий введение терапевтически или профилактически эффективного количества соединения изобретения.

В частных вариантах осуществления изобретения заболевание или состояние  
20 выбрано из группы, включающей первичный гиперальдостеронизм (синдром Конна), хроническую сердечную недостаточность, хроническую сердечную недостаточность с сохраненной фракцией выброса, дисфункцию левого желудочка, гипертрофию левого желудочка, артериальную гипертензию, резистентную артериальную гипертензию, легочную артериальную гипертензию, ишемическую болезнь сердца, цирроз печени, метаболический синдром, хроническую болезнь почек, гломерулосклероз,  
25 гломерулонефрит, нефритический синдром, фокальный сегментарный гломерулосклероз, диабетическую нефропатию, ремоделирование сердца и сосудов, постинфарктный кардиосклероз, атеросклероз, повышенное образование коллагена, эндотелиальную дисфункцию, гипокалиемию или инсулинорезистентность.

30 В частных вариантах осуществления изобретения первичный гиперальдостеронизм представляет собой синдром Конна, включая следующие заболевания или состояния: альдостерон-продуцирующая аденома, идиопатический гиперальдостеронизм, односторонняя или двусторонняя гиперплазия надпочечников, семейный гиперальдостеронизм первого и второго типа, альдостерон-продуцирующая карцинома и альдостеронэктопический синдром.

35 В частных вариантах осуществления изобретения субъектом является человек.

Техническим результатом настоящего изобретения является разработка химических соединений, которые высокоэффективно ингибируют активность цитохрома 11B2 (CYP11B2) человека. Эти соединения перспективны для профилактики и/или терапии

заболеваний или патологических состояний или нарушений, которые опосредованы или поддерживаются гиперсинтезом альдостерона.

## **Подробное раскрытие изобретения**

### **Определения (термины)**

5 Для лучшего понимания настоящего изобретения ниже приведены некоторые термины, используемые в настоящем описании изобретения. В данном документе применяются следующие определения, если не указано иное. Кроме того, если не указано иное, все включения функциональных групп выбираются независимо, что может быть  
10 обозначено с помощью косой черты для определения того, что два включения могут быть как одинаковыми, так и разными (R2 и т.д.). В описании настоящего изобретения термины **«содержит»** и **«содержащий»** интерпретируются как «включающий, помимо прочего» Эти термины не должны толковаться как «состоящие только из».

Термин **«алкил»**, используемый в настоящем документе, сам по себе или в составе другого заместителя, относится к насыщенным углеводородным группам с прямой или  
15 разветвленной цепью, включая углеводородные группы, имеющие указанное количество атомов углерода, относится к группам, обычно имеющим от одного до десяти атомов углерода. Например, термин (C1-3)-алкил означает метил, этил, пропил и т.д.

Термин **«алкенил»**, используемый в настоящем документе, относится к линейной или разветвленной углеводородной алифатической группе, содержащей, если не указано  
20 иное, от 1 до 6 атомов углерода и по меньшей мере ненасыщенность. В качестве примера можно привести, помимо прочего, виниловую группу и т.п.

Термин **«алкинил»**, используемый в настоящем документе, относится к линейной или разветвленной алифатической группе на основе углеводорода, содержащей, если не  
25 указано иное, от 1 до 6 атомов углерода и по меньшей мере тройную связь. В качестве примера можно привести, помимо прочего, ацетиленильную группу и т.п.

Термин **«частично или полностью галогенированный»** включает разветвленные или прямые углеводородные цепи, в которых один или несколько атомов водорода  
30 заменены на галоген. Примеры галоалкильных групп включают в себя, помимо прочего, следующие группы: трифторметил, трихлорметил,  $-C(CF_3)_2CH_3$  и т.п.

Термин **«(C1-C3)-алкилсульфонил»** означает  $-SO_2$ -алкил, где алкильная группа является такой, как определено выше. В качестве примера можно упомянуть, помимо  
35 прочего,  $SO_2CH_3$ ,  $SO_2CH_2CH_3$  и т.п;

Термин **«галоген»** сам по себе или в составе другого термина относится к атому фтора, хлора, брома или йода.

35 Термин **«арил»**, если не указано иное, означает моно- или бициклические ароматические кольца, содержащие 5–12 атомов углерода, в соответствии с правилом ароматичности Хюккеля: циклическая, планарная молекула имеет  $4n+2$   $\pi$  (Pi) электронов. Примеры арилов включают в себя фенил, нафтил.

Термин «алкокси» относится к алкильным группам, как определено выше, которые присоединены к молекуле через мостиковый атом кислорода. Например, термин «алкокси» означает -О-алкил, где алкильная группа содержит от 1 до 3 атомов углерода в виде линейной (прямой) или разветвленной цепи. В качестве примера, алкоксигруппы включают, помимо прочего, следующие группы: метокси, этокси, н-пропокси и т.д.

Термин «бициклическое кольцо» или «бициклический», используемый здесь, означает мостиковую, конденсированную или спироконденсированную бициклическую кольцевую систему. Бициклические гетероциклы содержат от 9 до 11 атомов, предпочтительно от 9 до 10 атомов. Бициклическое кольцо может содержать от одного до четырех гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и/или серы. Среди бициклических колец можно выделить фенильное кольцо, соединенное с 5-членным гетероциклом.

Термин «гетероарил», используемый в настоящем документе, означает 5- или 7-членное ароматическое кольцо в соответствии с правилом ароматичности Хюккеля: циклическая, планарная молекула имеет  $4n+2$  π (Pi) электронов и содержит от одного до 5 гетероатомов, выбранных из атомов азота, кислорода и/или серы. Примеры гетероариллов включают в себя пиридинил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил, пиразолил, триазинил, тиофенил, фуранил, имидазолил, оксазолил, тиазолил, изоксазолил, истиотиазолил, триазолил, тетразолил и т.п.

Используемый здесь термин «гетероцикл» в смысле изобретения означает 3–7-членное неароматическое кольцо, содержащее от одного до 4 гетероатомов, выбранных из атомов азота, кислорода и/или серы. Это определение также включает частично насыщенные кольца. Примеры гетероциклов включают в себя азепин, пирролидин, пиперидин, оксиран, тетрагидрофуран, тетрагидропиран, оксепан, пиперазин, морфолин, тиоморфолин, диазепин, оксазепан, тиазепин, гомопиперазин, гомоморфолин и т.п. Термин «гетероцикл», «гетероциклил» или «гетероциклический» также относится к насыщенным или частично ненасыщенным кольцам, которые могут быть замещены.

Настоящее изобретение содержит только такие комбинации заместителей и производных, которые образуют стабильное или химически возможное соединение. Стабильное или химически возможное соединение представляет собой соединение, стабильность которого достаточна для его синтеза и аналитического обнаружения. Предпочтительные соединения настоящего изобретения достаточно стабильны и не распадаются при температуре до 40 °С в отсутствие реакционных условий, по меньшей мере, в течение одной недели.

Если не указано иное, структуры соединений, приведенные в материалах заявки, также подразумевают все стереоизомеры, то есть R- и S-изомеры для каждого центра асимметрии. Кроме того, предметом настоящего изобретения также являются отдельные стереохимические изомеры, а также энантиомеры и диастереомерные смеси настоящих



соединений. Таким образом, настоящее изобретение охватывает каждый диастереомер или энантиомер, практически не содержащий других изомеров (> 90 %; более предпочтительно > 95 % молярной чистоты), а также смесь таких изомеров.

5 Тот или иной оптический изомер может быть получен путем разделения рацемической смеси с использованием стандартной методики, например, путем получения диастереомерных солей обработкой оптически активной кислотой или основанием с последующим разделением смеси диастереомеров кристаллизацией с последующим выделением оптически активных оснований из этих солей. Примерами подходящих кислот являются винная, диацетилвинная, дибензоилвинная, дитолуоилвинная и камфорсульфоновая кислоты. Другой метод разделения оптических изомеров заключается в использовании хиральной хроматографической колонки. Кроме того, другой метод разделения включает в себя синтез ковалентных диастереомерных молекул путем реакции соединений изобретения с оптически чистой кислотой в активированной форме или оптически чистым изоцианатом. Полученные диастереомеры можно разделить обычными способами, такими как хроматография, дистилляция, кристаллизация или сублимация, а затем гидролизовать, чтобы получить энантиомерно чистое соединение.

10 Оптически активные соединения настоящего изобретения могут быть получены с использованием оптически активных исходных материалов. Такие изомеры могут находиться в форме свободной кислоты, свободного основания, сложного эфира или соли.

20 Термин «**сольват**» относится к ассоциации или комплексу одной или нескольких молекул растворителя и соединения изобретения. Примеры растворителей, образующих сольваты, включают, помимо прочего, воду, изопропанол, этанол, метанол, ДМСО, этилацетат, уксусную кислоту и этаноламин.

25 Термин «**гидрат**» относится к комплексу, в котором молекулы растворителя представляют собой воду.

30 Соединения изобретения могут существовать в форме, меченной радиоактивным изотопами, т.е. эти соединения могут содержать один или несколько атомов, атомная масса или массовое число которых отличается от атомной массы или массового числа наиболее распространенных природных изотопов. Радиоизотопы водорода, углерода, фосфора и хлора включают  $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$  и  $^{36}\text{Cl}$ , соответственно. Соединения настоящего изобретения, содержащие такие радиоизотопы и/или другие радиоизотопы других атомов, входят в объем настоящего изобретения. Радиоизотопы трития, т.е.  $^3\text{H}$ , и углерода, т.е.  $^{14}\text{C}$ , особенно предпочтительны из-за простоты их получения и обнаружения.

35 Соединения настоящего изобретения, меченные радиоактивными изотопами, могут быть получены методами, хорошо известными специалистам в данной области техники. Меченые соединения можно получить с использованием описанных здесь процедур, просто заменяя немеченые реактивы соответствующими мечеными реактивами.

Соединения настоящего изобретения могут существовать в свободной форме или, если требуется, в форме фармацевтически приемлемой соли или другого производного. Термин «**фармацевтически приемлемая соль**», используемый в настоящем документе, относится к тем солям, которые, в пределах медицинской оценки, подходят для использования в контакте с тканями человека и животных без излишней токсичности, раздражения, аллергической реакции и т.д., и отвечают разумному соотношению пользы и риска. Фармацевтически приемлемые соли аминов, карбоновых кислот, фосфонатов и других типов соединений хорошо известны в медицине. Соли могут быть получены *in situ* во время выделения или очистки соединений изобретения, а также могут быть получены отдельно путем реакции свободной кислоты или свободного основания соединения изобретения с подходящим основанием или кислотой, соответственно. Примерами фармацевтически приемлемых, нетоксичных солей кислот являются соли аминокислот, образованные с неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная, бромистоводородная, фосфорная, серная и хлорная кислоты, или органическими кислотами, такими как уксусная, щавелевая, малеиновая, винная, янтарная или малоновая кислоты, или полученные другими методами, используемыми в данной области, например, с помощью ионного обмена. Другие фармацевтически приемлемые соли включают адипат, альгинат, аскорбат, аспартат, бензенсульфонат, бензоат, бисульфат, борат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, цитрат, циклопентан-пропионат, диглюконат, додецилсульфат, этансульфонат, формиат, фумарат, глюкогептонат, глицерофосфат, глюконат, гемисульфат, гептан, гексанат, гидроиодид, 2-гидрокси-этансульфонат, лактобионат, лактат, лаурат, лаурилсульфат, малат, малеат, малонат, метансульфонат, 2-нафталинсульфонат, никотинат, нитрат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат, пектинат, персульфат, 3-фенилпропионат, фосфат, пикрат, пивалат, пропионат, стеарат, сукцинат, сульфат, тартрат, тиоцианат, п-толуенсульфонат, ундеканат, валериат и т.п. Типичные соли щелочных и щелочноземельных металлов содержат натрий, литий, калий, кальций, магний и другие. Кроме того, фармацевтически приемлемые соли могут содержать, при необходимости, нетоксичные катионы аммония, четвертичного аммония и амина, полученные из противоионов, таких как галогениды, гидроксиды, карбоксилаты, сульфаты, фосфаты, нитраты, сульфонаты низших алкилов и арилсульфонаты.

Под «**терапевтически эффективным количеством**» подразумевается такое количество соединения, вводимого или доставляемого пациенту, которое с наибольшей вероятностью приведет к желаемому ответу на лечение (профилактику) у пациента. Точное необходимое количество может варьироваться в зависимости от возраста, массы тела и общего состояния пациента, тяжести заболевания, способа введения препарата, комбинированного лечения с другими препаратами и т.п.

Термин «**пациент**» (или «**субъект**») охватывает все виды млекопитающих, предпочтительно человека, которые используют соединения настоящего изобретения,

либо путем самостоятельного введения, либо путем введения пациенту другим человеком для лечения и/или профилактики заболевания или медицинского состояния.

5 Термины «лечение», «терапия» охватывают лечение патологических состояний у млекопитающих, предпочтительно у человека, и включают: а) блокирование (приостановление) течения заболевания; б) облегчение тяжести заболевания, т.е. индукцию регресса заболевания.

10 Термин «профилактика», «превентивная терапия» охватывает устранение факторов риска, а также профилактическое лечение субклинических стадий заболевания у человека, направленное на снижение вероятности развития клинических стадий  
15 заболевания. Пациентов для профилактической терапии отбирают на основе факторов, которые, исходя из известных данных, влекут за собой повышенный риск развития клинических стадий заболевания по сравнению с общей популяцией. Профилактическая терапия включает: а) первичную профилактику и б) вторичную профилактику. Первичная профилактика определяется как профилактическое лечение пациентов, которые еще не  
20 достигли клинической стадии заболевания. Вторичная профилактика заключается в предотвращении рецидивов того же или близкого по клиническим проявлениям заболевания.

Термин «снижение рисков» включает в себя терапию, которая снижает частоту развития клинической стадии заболевания. Примерами снижения риска заболеваний  
25 являются первичная и вторичная профилактика заболеваний.

### **Осуществление изобретения**

#### **Примеры**

Конкретные соединения изобретения, раскрытые в настоящем документе, приведены для иллюстрации настоящего изобретения с целью его более полного  
25 понимания. В таблице 1 приведены конкретные примеры соединений изобретения, которые могут быть получены способами, описанными в общих схемах синтеза, примерах и известных в данной области методах. Перечисленные способы не являются исчерпывающими и могут быть разумно изменены. Эти реакции должны проводиться с использованием подходящих растворителей и материалов. При осуществлении этих  
30 общих процедур синтеза конкретных веществ необходимо учитывать функциональные группы, присутствующие в веществах, и их влияние на ход реакции. Для получения некоторых веществ необходимо изменить порядок стадий или отдать предпочтение одной из нескольких альтернативных схем синтеза. Приведенные ниже соединения не являются единственными примерами в рамках объема настоящего изобретения и ни в коей мере не  
35 ограничивают изобретение.

В конкретных вариантах осуществления изобретения соединениями общей формулы I являются соединения №№ 1.1–1.18, перечисленные в таблице 1 ниже, а также их фармацевтически приемлемые соли и/или стереоизомеры.

В конкретных вариантах осуществления изобретения соединениями общей формулы Ia являются соединения №№ 1.4–1.5, перечисленные в таблице 1 ниже, а также их фармацевтически приемлемые соли и/или стереоизомеры.

5 В конкретных вариантах осуществления изобретения соединениями общей формулы IIb1 и IIb2 являются соединения №№ 1.6–1.10, перечисленные в таблице 1 ниже, а также их фармацевтически приемлемые соли и/или стереоизомеры.

В конкретных вариантах осуществления изобретения соединениями общей формулы IIc являются соединения №№ 1.11–1.16 и 1.18, перечисленные в таблице 1 ниже, а также их фармацевтически приемлемые соли и/или стереоизомеры.

10 В конкретных вариантах осуществления изобретения соединениями общей формулы IId являются соединения № 1.1 и № 1.17, перечисленные в таблице 1 ниже, а также их фармацевтически приемлемые соли и/или стереоизомеры.

15 В конкретных вариантах осуществления изобретения соединениями общей формулы II-I являются соединения №№ 2.1–2.4, перечисленные в таблице 1 ниже, а также их фармацевтически приемлемые соли и/или стереоизомеры.

В конкретных вариантах осуществления изобретения соединениями общей формулы II-IIa является соединение № 2.1, перечисленное в таблице 1 ниже, а также его фармацевтически приемлемые соли и/или стереоизомеры.

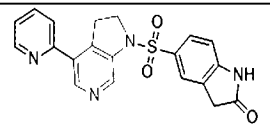
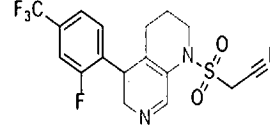
20 В конкретных вариантах осуществления изобретения соединениями общей формулы II-IIb являются соединения № 2.2 и № 2.4, перечисленные в таблице 1 ниже, а также их фармацевтически приемлемые соли и/или стереоизомеры.

В конкретных вариантах осуществления изобретения соединениями общей формулы II-I является соединение № 2.3, перечисленное в таблице 1 ниже, а также его фармацевтически приемлемые соли и/или стереоизомеры.

25 В конкретных вариантах осуществления изобретения соединениями общей формулы III-I являются соединения №№ 3.1–3.3, перечисленные в таблице 1 ниже, а также их фармацевтически приемлемые соли и/или стереоизомеры.

30 В конкретных вариантах осуществления изобретения соединениями общей формулы III-II являются соединения №№ 3.4–3.6, перечисленные в таблице 1 ниже, а также их фармацевтически приемлемые соли и/или стереоизомеры.

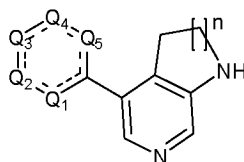
**Таблица 1.**

№	Структура	Название
1.1		5-((4-(пиридин-2-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)сульфонил)индолин-2-он
1.2		2-((5-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)-3,4-дигидро-1,7-нафтиридин-1(2H)-ил)сульфонил)ацетонитрил

1.3		1-(циклопропилсульфонил)-5-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)-1,2,3,4-тетрагидро-1,7-нафтиридин
1.4		1-(3-((4-(пиридин-2-ил)-2,3-дигидро-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)сульфонил)пиперидин-1-ил)этан-1-он
1.5		4-((4-(пиридин-2-ил)-2,3-дигидро-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)сульфонил)морфолин
1.6		1-((1-(2,2-дифторэтил)-3-метил-1Н-пиразол-4-ил)сульфонил)-4-(пиридин-2-ил)-2,3-дигидро-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин
1.7		1-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)сульфонил)-4-(пиридин-2-ил)-2,3-дигидро-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин
1.8		1-((1-(2,2-дифторэтил)-3-метил-1Н-пиразол-4-ил)сульфонил)-5-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)-1,2,3,4-тетрагидро-1,7-нафтиридин
1.9		5-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)-1-(пиридин-3-илсульфонил)-1,2,3,4-тетрагидро-1,7-нафтиридин
1.10		5-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)-1-(тиофен-2-илсульфонил)-1,2,3,4-тетрагидро-1,7-нафтиридин
1.11		1-(4-((4-(пиридин-2-ил)-2,3-дигидро-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)сульфонил)фенил)этан-1-он
1.12		1-((2,5-дифторфенил)сульфонил)-5-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)-1,2,3,4-тетрагидро-1,7-нафтиридин
1.13		1-((2,4-дифторфенил)сульфонил)-5-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)-1,2,3,4-тетрагидро-1,7-нафтиридин
1.14		1-((4-фтор-3-метилфенил)сульфонил)-5-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)-1,2,3,4-тетрагидро-1,7-нафтиридин
1.15		4-(1-(2-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)ацетил)-1,2,3,4-тетрагидро-1,7-нафтиридин-5-ил)бензонитрил
1.16		1-((3,5-дифтор-4-метоксифенил)сульфонил)-4-(пиридин-2-ил)-2,3-дигидро-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин
1.17		1-метил-5-((4-(пиридин-2-ил)-2,3-дигидро-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)сульфонил)индолин-2-он

1.18		морфолино(4-((4-(пиридин-2-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)сульфонил)фенил)метанон
2.1		1-(4-(1-(морфолиносульфонил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-4-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он
2.2		4-((4-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)сульфонил)-N,N-диметилбензолсульфонамид
2.3		1-(4-(1-((2-метоксиэтил)сульфонил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-4-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он
2.4		1-(4-(1-((4-(морфолин-4-карбонил)фенил)сульфонил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-4-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он
3.1		1-(4-(1-((1-этил-2-метил-1H-имидазол-4-ил)сульфонил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-4-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он
3.2		4-((4-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)сульфонил)-N-метилбензамид
3.3		1-(4-(1-((2,2-дифторэтил)сульфонил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-4-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он
3.4		N,N-диметил-4-((4-(пиридин-2-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)сульфонил)бензенсульфонамид
3.5		1-((2-(метилсульфонил)этил)сульфонил)-4-(пиридин-2-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[2,3-с]пиридин
3.6		N-метил-4-((4-(пиридин-2-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)сульфонил)бензамид

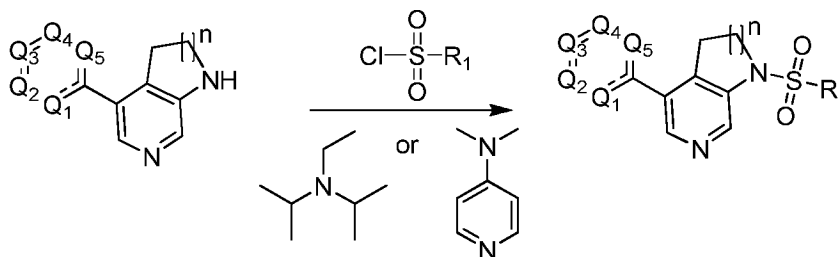
Общая формула промежуточных продуктов синтеза (n, R1 и Q1–Q5 определены как указано выше):



Промежуточный продукт А

5 Промежуточные продукты синтеза (общая структура) и производные сульфонилхлорида либо коммерчески доступны, либо легко производятся методами, известными специалистам в данной области техники.

Например, к раствору промежуточного продукта (1 экв.) в дихлорметане или бензоле добавляют диметиламинопиридин или диизопропилэтиламин (1,0–4,4 экв.), перемешивают в течение 15 мин и добавляют сульфонилхлорид (1–1,2 экв.). Перемешивают реакционную смесь при комнатной температуре в течение 18–24 ч. После завершения добавляют H<sub>2</sub>O и экстрагируют реакционную смесь. Объединенные органические слои промывают насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> и высушивают над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Фильтрация и удаление растворителя позволяют получить неочищенные продукты, которые очищают жидкостной хроматографией на силикагеле для получения соответствующих продуктов реакции.

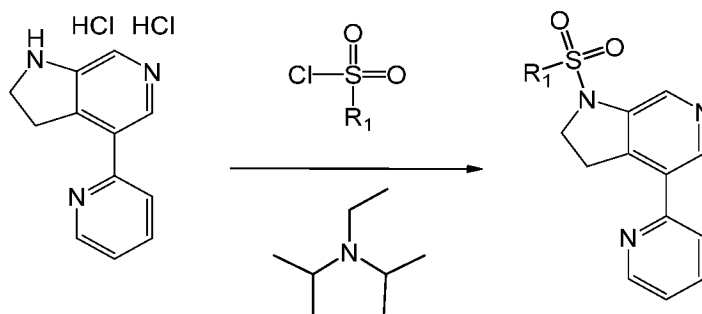


10

Схема 1. Общая схема синтеза целевых соединений.

Специфичные процедуры синтеза соединений изобретения приведены ниже.

**Синтез соединений 1.1, 1.4–1.7, 1.11, 1.16–1.18 в соответствии с изобретением.**



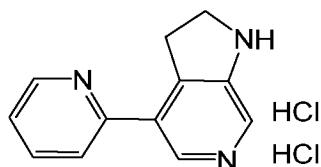
15

Схема 2. Схема синтеза целевых соединений 1.1, 1.4–1.7, 1.11, 1.16–1.18 в соответствии с изобретением.

**Промежуточный продукт А1**

2-{1H,2H,3H-пирроло[2,3-с]пиридин-4-ил}пиридина дигидрохлорид (промежуточный продукт А1) либо коммерчески доступен, либо легко производится методами, известными специалистам в данной области техники.

20



Промежуточный продукт А1

К раствору 2-{1H,2H,3H-пирроло[2,3-с]пиридин-4-ил}пиридина дигидрохлорида (промежуточного продукта А1) (1 экв.) в дихлорметане (концентрация: 0,1 ммоль/л) добавляют диизопропилэтиламин (4,4 экв.) при температуре 0 °С, перемешивают в

25

течение 15 мин и затем добавляют производное сульфонилхлорида (1,2 экв.) в дихлорметане (концентрация: 0,5 ммоль/мл). Перемешивают реакционную смесь при комнатной температуре в течение 18 ч. По завершении добавляют H<sub>2</sub>O и экстрагируют реакционную смесь дихлорметаном. Объединенные органические слои промывают насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> и высушивают над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Фильтрация и удаление растворителя позволяют получить неочищенные продукты, которые очищают методом ВЭЖХ (силикагель, CHCl<sub>3</sub>:iPrOH = 4:1) с получением соответствующих продуктов.

**Ключевые промежуточные продукты синтеза соединений 1.1, 1.4–1.7, 1.11, 1.16–1.18 в соответствии с изобретением. Получение 2-{1H,2H,3H-пирроло[2,3-с]пиридин-4-ил}пиридина дигидрохлорида – промежуточный продукт А1**

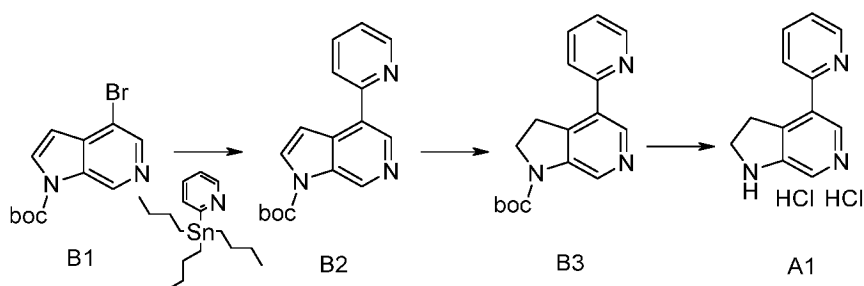


Схема 3. Схема синтеза ключевых промежуточных продуктов синтеза соединений 1.1, 1.4–1.7, 1.11, 1.16–1.18 в соответствии с изобретением.

Смесь 1,1-диметилэтил-4-бром-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-карбоксилата (CAS № 850892-97-6) (промежуточного продукта В1) (2 г, 6,7 ммоль), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,4 г, 0,34 ммоль, 0,05 экв.) и 2-(трибутилстаннил)-пиридина (5 г, 13,5 ммоль, 2 экв.) в диоксане (50 мл) нагревают до 100 °С в атмосфере аргона. После перемешивания в течение ночи реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и концентрируют. Полученный остаток очищают посредством хроматографии на колонке с силикагелем (гексан:этилацетат, 30–70) с получением желаемого *tert*-бутил-4-(пиридин-2-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-карбоксилата (промежуточного продукта В2) (0,45 г, выход: 22,5 %) в виде масла бледно-желтого цвета.

К смеси *tert*-бутил-4-(пиридин-2-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-карбоксилата (промежуточного продукта В2) (0,45 г, 1,5 ммоль) в MeOH (метаноле) (50 мл) добавляют Pt/C (0,06 г, с содержанием Pt 10 %). Полученную смесь перемешивают при температуре 40 °С в течение ночи в атмосфере водорода (50 атм). Далее смесь фильтруют, а фильтрат концентрируют в вакууме. Полученный остаток очищают методом ВЭЖХ (MeOH/H<sub>2</sub>O, 15–40 %) с получением *tert*-бутил-4-(пиридин-2-ил)-1H,2H,3H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-карбоксилата (промежуточного продукта В3) (0,216 г, 50 %) в виде твердого вещества белого цвета.

К раствору *tert*-бутил-4-(пиридин-2-ил)-1H,2H,3H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-карбоксилата (промежуточного продукта В3) (0,216 г, 1 экв.) в тетрагидрофуране (0,25 М) добавляют 10 мл раствора HCl в диоксане (10 %) и перемешивают в течение ночи при



комнатной температуре. Реакционную смесь концентрируют и обрабатывают остаток метил-*трет*-бутиловым эфиром (20 мл). Полученное твердое вещество фильтруют, промывают метил-*трет*-бутиловым эфиром, затем гексаном и высушивают в вакууме, получая 2-{1H,2H,3H-пирроло[2,3-с]пиридин-4-ил}пиридина дигидрохлорид (промежуточный продукт A1) (0,19 г, 96 %) в виде твердого вещества белого цвета.

**Синтез соединений 1.2, 1.3, 1.8–1.10, 1.12–1.15 в соответствии с изобретением.**

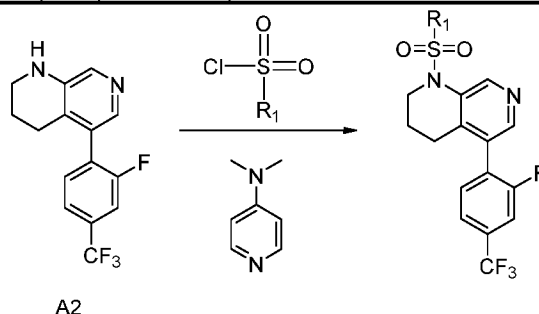
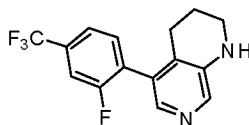


Схема 4. Схема предлагаемого синтеза соединений 1.2, 1.3, 1.8–1.10, 1.12–1.15 в соответствии с изобретением.

Промежуточный продукт A2 (5-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)-1,2,3,4-тетрагидро-1,7-нафтиридин) либо коммерчески доступен, либо легко производится методами, известными специалистам в данной области техники.



Промежуточный продукт A2

К раствору 5-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)-1,2,3,4-тетрагидро-1,7-нафтиридина (промежуточный продукт A2) (1 экв.) в бензоле (концентрация: 0,041 ммоль/мл) добавляют диметиламинопиридин (1 экв.), перемешивают в течение 15 мин, а затем добавляют производное сульфонилхлорида (1 экв.). Перемешивают реакционную смесь при комнатной температуре в течение 24 ч. В течение 48 ч еще 4 раза добавляют алиquotы диметиламинопиридина (0,6 экв.) и сульфонилхлорида (0,5 экв.). Перемешивают реакционную смесь при комнатной температуре в течение 4 ч. По окончании раствор разводят в 9 раз. Далее раствор промывают H<sub>2</sub>O. Объединенные органические слои высушивают над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Фильтрация и удаление растворителя позволяют получить неочищенные продукты, которые очищают хроматографией (силикагель, дихлорметан:метанол = 99,5:0,5) с получением соответствующих продуктов.

**Ключевые промежуточные продукты синтеза соединений 1.2, 1.3, 1.8–1.10, 1.12–1.15 в соответствии с изобретением.** Получение (5-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)-1,2,3,4-тетрагидро-1,7-нафтиридина) промежуточного продукта A2.

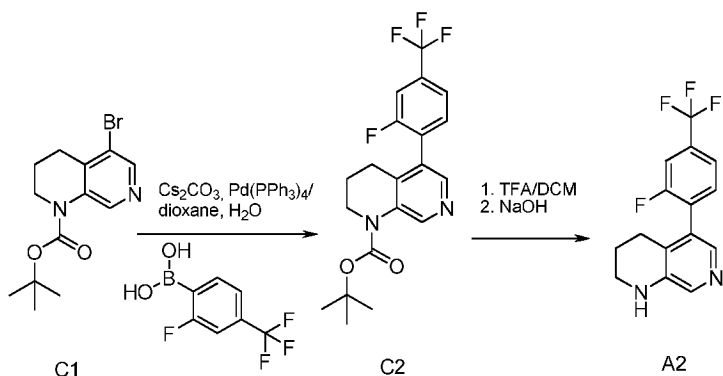


Схема 5. Схема синтеза ключевых промежуточных продуктов синтеза соединений 1.2, 1.3, 1.8–1.10, 1.12–1.15 в соответствии с изобретением.

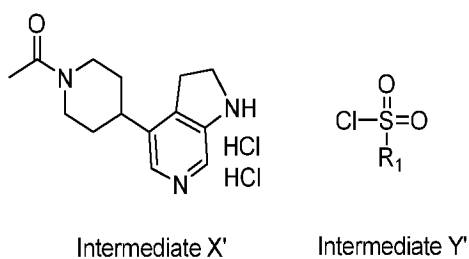
К перемешиваемому раствору 1,7-нафтиридин-1(2H)-карбоновой кислоты, 5-бром-3,4-дигидро-, 1,1-диметилэтилового эфира (CAS № 2167382-76-3) (промежуточного продукта C1) (1,1 г, 3,5 ммоль), 2-фтор-4-(трифторметил)фенилбороновой кислоты (880 мг, 4,2 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,7 г, 5,2 ммоль) в смеси диоксана (10 мл) и воды (3 мл) добавляют Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (200 мг, 0,15 ммоль) в атмосфере аргона. Полученную смесь перемешивают при температуре 100 °С в течение ночи. После завершения реакции реакционную смесь разводят водой и дихлорметаном. Органический слой отделяют, промывают солевым раствором, высушивают над сульфатом натрия, фильтруют и выпаривают фильтрат. Выпаренный остаток очищают посредством хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя дихлорметаном/этилацетатом (8:2) и получая соединение 7 (1,2 г, 94 %) изобретения.

К перемешиваемому раствору промежуточного продукта C2 (1,2 г, 3,0 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляют трифторуксусную кислоту (1,8 мл, 22,7 ммоль) и перемешивают реакционную смесь при комнатной температуре в течение 12 ч. Выпаривают растворитель и смешивают остаток с дихлорметаном (50 мл) и насыщенным водным раствором NaOH (конечный pH 10). Органический слой отделяют и фильтруют через сульфат натрия безводный. Выпаривают фильтрат при пониженном давлении и очищают полученный остаток перекристаллизацией из раствора Et<sub>2</sub>O(диэтиловый эфир)/гексана с получением промежуточного продукта A2 (800 мг, 90 %).

#### Общие методы синтеза соединений 2.1–2.4 в соответствии с изобретением

Оптимальные условия и время реакции могут варьироваться в зависимости от используемых реактивов. Если не указано иное, растворители, температура, давление и другие условия реакции могут быть свободно выбраны специалистом в данной области техники.

Общая формула промежуточных продуктов синтеза соединений 2.1–2.4 в соответствии с изобретением (R'1 определено как указано выше):



### Промежуточные продукты

Промежуточный продукт X' (общая структура) синтеза и производные сульфонилхлорида (промежуточные продукты Y') либо коммерчески доступны, либо легко производятся методами, известными специалистам в данной области техники.

### Синтез соединений 2.1–2.4 в соответствии с изобретением.

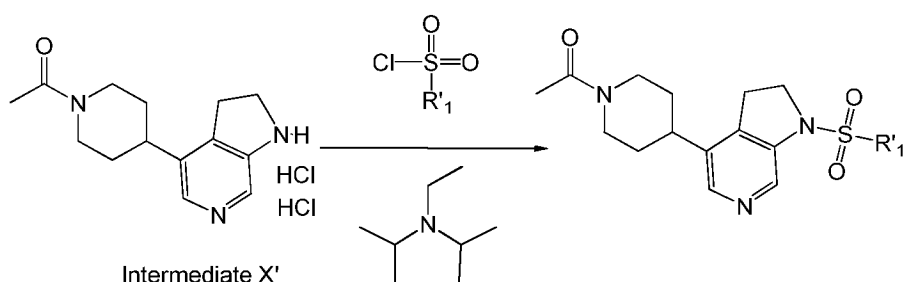


Схема 6. Общая схема синтеза целевых соединений 2.1–2.4 в соответствии с изобретением.

К раствору 1-(4-(2,3-дигидро-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-4-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-она дигидрохлорида (промежуточного продукта X') (1 экв.) в дихлорметане (концентрация: 0,1 ммоль/мл) при температуре 0 °С добавляют диизопропилэтиламин (4,4 экв.), перемешивают в течение 15 мин и затем добавляют производное сульфонилхлорида (1,2 экв.) в дихлорметане (концентрация: 0,5 ммоль/мл). Перемешивают реакционную смесь при комнатной температуре в течение 18 ч. По завершении добавляют H<sub>2</sub>O и экстрагируют реакционную смесь дихлорметаном. Объединенные органические слои промывают насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> и высушивают над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Фильтрация и удаление растворителя позволяют получить неочищенные продукты, которые очищают методом ВЭЖХ (силикагель, CHCl<sub>3</sub>:iPrOH = 4:1) с получением соответствующих продуктов.

Соединение 2.1 получают аналогично описанной выше процедуре, но с использованием α-морфолин-4-сульфонилхлорида в качестве производного сульфонилхлорида.

Соединение 2.2 получают аналогично описанной выше процедуре, но с использованием 4-(N,N-диметилсульфамоил)бензенсульфанилхлорида в качестве производного сульфонилхлорида.

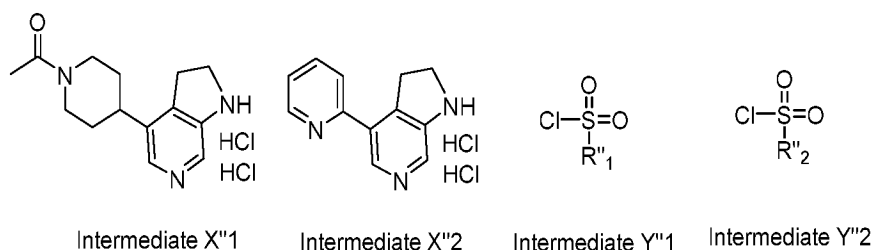
Соединение 2.3 получают аналогично описанной выше процедуре, но с использованием 2-метоксиэтан-1-сульфонилхлорида в качестве производного сульфонилхлорида.

Соединение 2.4 получают аналогично описанной выше процедуре, но с использованием 4(морфолин-4-карбонил)бензенсульфонилхлорида в качестве производного сульфонилхлорида.

#### Общие методы синтеза соединений 3.1–3.6 в соответствии с изобретением

Оптимальные условия и время реакции могут варьироваться в зависимости от используемых реактивов. Если не указано иное, растворители, температура, давление и другие условия реакции могут быть свободно выбраны специалистом в данной области техники.

Общая формула промежуточных продуктов синтеза ( $R''_1$  и  $R''_2$  определены как указано выше):



#### Промежуточные продукты

Промежуточные продукты  $X''_1$  и  $X''_2$  (общая структура) синтеза и производные сульфонилхлорида (промежуточные продукты  $Y''_1$  и  $Y''_2$ ) либо коммерчески доступны, либо легко производятся методами, известными специалистам в данной области техники.

#### Синтез соединений 3.1–3.3 в соответствии с изобретением.

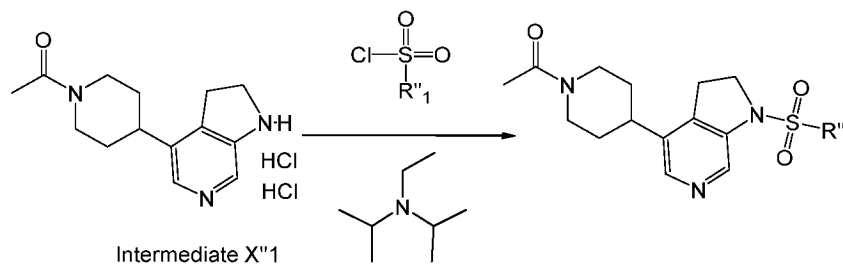


Схема 7. Схема синтеза целевых соединений 3.1–3.3 в соответствии с изобретением.

#### Промежуточный продукт X'1

Промежуточный продукт  $X''_1$  либо коммерчески доступен, либо легко производится методами, известными специалистам в данной области техники.



К раствору 1-(4-(2,3-дигидро-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-4-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-она дигидрохлорида (промежуточного продукта X1) (1 экв.) в дихлорметане (концентрация: 0,1 ммоль/мл) при температуре 0 °С добавляют диизопропилэтиламин (4,4 экв.), перемешивают в течение 15 мин и затем добавляют соответствующее производное сульфонилхлорида (1,2 экв.) в дихлорметане (концентрация: 0,5 ммоль/мл). Перемешивают реакцию смесь при комнатной температуре в течение 18 ч. По завершении добавляют H<sub>2</sub>O и экстрагируют реакцию смесь дихлорметаном. Объединенные органические фракции промывают насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> и высушивают над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Фильтрация и удаление растворителя позволяют получить неочищенные продукты, которые очищают методом ВЭЖХ (силикагель, CHCl<sub>3</sub>:iPrOH = 4:1) с получением соответствующих продуктов.

### Синтез соединений 3.4–3.6 в соответствии с изобретением.

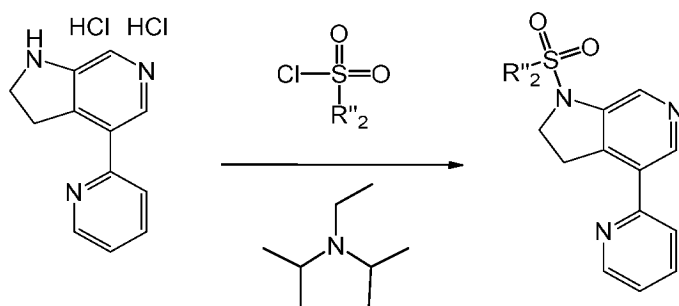
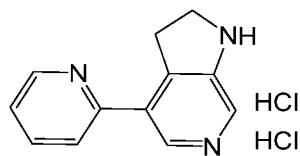


Схема 8. Схема синтеза целевых соединений 3.4–3.6 в соответствии с изобретением.

### Промежуточный продукт X''2

Промежуточный продукт X''2 2-{1Н,2Н,3Н-пирроло[2,3-с]пиридин-4-ил}пиридина дигидрохлорид либо коммерчески доступен, либо легко производится методами, известными специалистам в данной области техники.



Промежуточный продукт X''2

К раствору 2-{1Н,2Н,3Н-пирроло[2,3-с]пиридин-4-ил}пиридина дигидрохлорида (промежуточного продукта X''2) (1 экв.) в дихлорметане (концентрация: 0,1 ммоль/мл) при температуре 0 °С добавляют диизопропилэтиламин (4,4 экв.), перемешивают в течение 15 мин и затем добавляют соответствующее производное сульфонилхлорида (1,2 экв.) в дихлорметане (концентрация: 0,5 ммоль/мл). Перемешивают реакцию смесь при комнатной температуре в течение 18 ч. По завершении добавляют H<sub>2</sub>O и экстрагируют реакцию смесь дихлорметаном. Объединенные органические фракции промывают насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> и высушивают над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Фильтрация и

удаление растворителя позволяют получить неочищенные продукты, которые очищают методом ВЭЖХ (силикагель,  $\text{CHCl}_3:\text{iPrOH} = 4:1$ ) с получением соответствующих продуктов.

#### Экспериментальный анализ

5 Анализ методом ЖХ-МС соединений 1.1, 1.6, 1.8, 1.14, 1.16, 1.17 в соответствии с изобретением.

Масс-спектры (ЖХ-МС, ИЭР, режим электрораспыления положительно заряженных ионов) регистрировали в системе ВЭЖХ Accela в комбинации с масс-детектором LCQ Fleet, отношение массы к заряду ( $m/z$ ) и относительная интенсивность (%) указаны для доминирующих пиков. ВЭЖХ проводили с использованием обращенно-фазовой колонки 10 C18 HYPERSIL Gold (50 мм × 2,1 мм × 1,9 мкм). В качестве подвижной фазы использовали раствор ацетонитрила (растворитель А) в воде (растворитель В).

Анализ методом ЖХ-МС соединений 1.2, 1.3, 1.9, 1.10, 1.12, 1.13, 1.15 в соответствии с изобретением.

15 Масс-спектры (ЖХ-МС) регистрировали в аналитической системе для ВЭЖХ Shimadzu серии 10Avr с масс-детектором PE SCIEX API 165, отношение массы к заряду ( $m/z$ ) и относительная интенсивность (%) указаны для основных пиков. ВЭЖХ проводили с использованием обращенно-фазовой колонки Waters XBridge C18 3,5 мкм, 4,6 × 100 мм (100 мм × 4,6 мм × 3,5 мкм). В качестве подвижной фазы использовали раствор ацетонитрила и трифторуксусной кислоты в воде.

20 Анализ методом ЖХ-МС соединений 1.4, 1.5, 1.7, 1.11, 1.17, 1.18, 2.1–2.4 и 3.1–3.6 в соответствии с изобретением.

Масс-спектры (ЖХ-МС) соединений регистрировали в системе ВЭЖХ Agilent серии 1260 с ДМД\ELSD с масс-спектрометром Agilent LC\MSD (G6120B), доминирующие пики представлены в виде отношения массы к заряду ( $m/z$ ) и относительной интенсивности (%). 25 Все данные ЖХ/МС получены с использованием переключения режимов электрораспыления положительно/отрицательно заряженных ионов. ВЭЖХ проводили с использованием обращенно-фазовой колонки Agilent Poroshell 120 SB-C18 4, 6 × 30 мм 2,7 мкм и СВЭЖХ-колонки Guard Infinity Lab Poroshell 120 SB-C18 4,6 × 5 мм 2,7 мкм. В качестве подвижной фазы использовали раствор ацетонитрила в воде, содержащий 30 муравьиную кислоту.

#### Пример 1.

Соединение 1.1: 5-((4-(пиридин-2-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)сульфонил)индолин-2-он; ММ = 392,43; чистота (методом ВЭЖХ) > 95 %, АРСІ [МН]<sup>+</sup>,  $m/z$  392,95 [М+Н]<sup>+</sup> (следует отметить наличие примеси с  $m/z$  391 [М+Н]<sup>+</sup>).

#### 35 Пример 2.

Соединение 1.2: 2-((5-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)-3,4-дигидро-1,7-нафтиридин-1(2H)-ил)сульфонил)ацетонитрил; ММ = 399,36; чистота (методом ВЭЖХ) > 95 %, MS (TIS<sup>+</sup>),  $m/z$  400,3 [М+Н]<sup>+</sup>.

Пример 3.

Соединение 1.3: 1-(циклопропилсульфонил)-5-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)-1,2,3,4-тетрагидро-1,7-нафтиридин; ММ = 400,39; чистота (методом ВЭЖХ) > 95 %, MS (TIS+), m/z 401,4 [M+H]+.

5 Пример 4.

Соединение 1.4: 1-(3-((4-(пиридин-2-ил)-2,3-дигидро-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)сульфонил)пиперидин-1-ил)этан-1-он; ММ = 386,47; чистота (методом ВЭЖХ) > 95 %, MS (ESI+), m/z 387,0 [M+H]+.

Пример 5.

10 Соединение 1.5: 4-((4-(пиридин-2-ил)-2,3-дигидро-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)сульфонил)морфолин; ММ = 346,41; чистота (методом ВЭЖХ) > 95 %, MS (ESI+), m/z 347,2 [M+H]+.

Пример 6.

15 Соединение 1.6: 1-((1-(2,2-дифторэтил)-3-метил-1Н-пиразол-4-ил)сульфонил)-4-(пиридин-2-ил)-2,3-дигидро-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин; ММ = 405,42; АРСІ [MН]+, m/z 406,00 [M+H]+ (следует отметить наличие примеси с m/z 403,98 [M+H]+).

Пример 7.

20 Соединение 1.7: 1-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)сульфонил)-4-(пиридин-2-ил)-2,3-дигидро-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин; ММ = 341,39; чистота (методом ВЭЖХ) > 95 %, MS (ESI+), m/z 342,2 [M+H]+.

Пример 8.

Соединение 1.8: 1-((1-(2,2-дифторэтил)-3-метил-1Н-пиразол-4-ил)сульфонил)-5-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)-1,2,3,4-тетрагидро-1,7-нафтиридин; ММ = 504,45; чистота (методом ВЭЖХ) > 95 %, АРСІ [MН]+, m/z 505,05 [M+H]+.

25 Пример 9.

Соединение 1.9: 5-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)-1-(пиридин-3-илсульфонил)-1,2,3,4-тетрагидро-1,7-нафтиридин; ММ = 437,41; чистота (методом ВЭЖХ) > 95 %, MS (TIS+), m/z 438,3 [M+H]+.

Пример 10.

30 Соединение 1.10: 5-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)-1-(тиофен-2-илсульфонил)-1,2,3,4-тетрагидро-1,7-нафтиридин; ММ = 442,45; чистота (методом ВЭЖХ) > 95 %, MS (TIS+), m/z 443,2 [M+H]+.

Пример 11.

35 Соединение 1.11: 1-(4-((4-(пиридин-2-ил)-2,3-дигидро-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)сульфонил)фенил)этан-1-он; ММ = 379,43; чистота (методом ВЭЖХ) > 95 %, MS (ESI+), m/z 380,2 [M+H]+.

Пример 12.

Соединение 1.12: 1-((2,5-дифторфенил)сульфонил)-5-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)-1,2,3,4-тетрагидро-1,7-нафтиридин; ММ = 472,41; чистота (методом ВЭЖХ) > 95 %, MS (TIS+), m/z 473,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 13.

5 Соединение 1.13: 1-((2,4-дифторфенил)сульфонил)-5-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)-1,2,3,4-тетрагидро-1,7-нафтиридин; ММ = 472,41; чистота (методом ВЭЖХ) > 95 %, MS (TIS+), m/z 473,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 14.

10 Соединение 1.14: 1-((4-фтор-3-метилфенил)сульфонил)-5-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)-1,2,3,4-тетрагидро-1,7-нафтиридин; ММ = 468,44; чистота (методом ВЭЖХ) > 95 %, АРСІ [MН]<sup>+</sup>, m/z 469,01 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 15.

15 Соединение 1.15: 5-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)-1-((4-фторфенил)сульфонил)-1,2,3,4-тетрагидро-1,7-нафтиридин; ММ = 454,42; чистота (методом ВЭЖХ) > 95 %, MS (TIS+), m/z 455,4 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 16.

Соединение 1.16: 1-((3,5-дифтор-4-метоксифенил)сульфонил)-4-(пиридин-2-ил)-2,3-дигидро-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин; ММ = 403,40; чистота (методом ВЭЖХ) > 95 %, АРСІ [MН]<sup>+</sup>, m/z 403,98 [M+H]<sup>+</sup> (следует отметить наличие примеси с m/z 402,24 [M+H]<sup>+</sup>).

20 Пример 17.

Соединение 1.17: 1-метил-5-((4-(пиридин-2-ил)-2,3-дигидро-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)сульфонил)индолин-2-он; ММ = 406,46; чистота (методом ВЭЖХ) > 95 %, АРСІ [MН]<sup>+</sup>, m/z 407,01 [M+H]<sup>+</sup> (следует отметить наличие примеси с m/z 404,98 [M+H]<sup>+</sup>).

Пример 18.

25 Соединение 1.18: морфолино(4-((4-(пиридин-2-ил)-2,3-дигидро-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)сульфонил)фенил)метанон; ММ = 450,51; чистота (методом ВЭЖХ) > 95 %, МС (ESI<sup>+</sup>), m/z 451,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 19.

30 Соединение 2.1: 1-(4-(1-(морфолиносульфонил)-2,3-дигидро-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-4-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он; ММ = 394,49; чистота (методом ВЭЖХ) > 95 %, МС (ESI<sup>+</sup>), m/z 395,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 20.

35 Соединение 2.2: 4-((4-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-2,3-дигидро-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)сульфонил)-N,N-диметилбензолсульфонамид; ММ = 492,61; чистота (методом ВЭЖХ) > 95 %, МС (ESI<sup>+</sup>), m/z 493,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 21.



Соединение 2.3: 1-(4-(1-((2-метоксиэтил)сульфонил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-4-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он; ММ = 367,46; чистота (методом ВЭЖХ) > 95 %, МС (ESI+), m/z 368,0 [M+H]+.

Пример 22.

5 Соединение 2.4: 1-(4-(1-((4-(морфолин-4-карбонил)фенил)сульфонил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-4-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он; ММ = 498,60; чистота (методом ВЭЖХ) > 95 %, МС (ESI+), МС (ESI+), m/z 499,4 [M+H]+.

Пример 23.

10 Соединение 3.1: 1-(4-(1-((1-этил-2-метил-1H-имидазол-4-ил)сульфонил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-4-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он; ММ = 417,52; чистота (методом ВЭЖХ) > 95 %, МС (ESI+), m/z 418,0 [M+H]+.

Пример 24.

15 Соединение 3.2: 4-((4-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)сульфонил)-N-метилбензамид; ММ = 442,53; чистота (методом ВЭЖХ) > 95 %, МС (ESI+), m/z 443,2 [M+H]+.

Пример 25.

Соединение 3.3: 1-(4-(1-((2,2-дифторэтил)сульфонил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-4-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он; ММ = 373,42; чистота (методом ВЭЖХ) > 95 %, МС (ESI+), m/z 374,2 [M+H]+.

20 Пример 26.

Соединение 3.4: N,N-диметил-4-((4-(пиридин-2-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)сульфонил)бензенсульфонамид; ММ = 444,52; чистота (методом ВЭЖХ) > 95 %, МС (ESI+), m/z 445,0 [M+H]+.

Пример 27.

25 Соединение 3.5: 1-((2-(метилсульфонил)этил)сульфонил)-4-(пиридин-2-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[2,3-с]пиридин; ММ = 367,44; чистота (методом ВЭЖХ) > 95 %, МС (ESI+), m/z 368,0 [M+H]+.

Пример 28.

30 Соединение 3.6: N-метил-4-((4-(пиридин-2-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)сульфонил)бензамид; ММ = 394,45; чистота (методом ВЭЖХ) > 95 %, МС (ESI+), m/z 395,0 [M+H]+.

## **ХАРАКТЕРИСТИКИ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ СОЕДИНЕНИЙ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

35 Авторы настоящего изобретения исследовали активность соединений в соответствии с изобретением в качестве ингибиторов CYP11B2 при анализе в реконструированной системе, содержащей 0,5 мкМ рекомбинантного CYP11B2, 0,3 мкМ аденодоксин-редуктазы человека, 2 мкМ аденодоксина человека, 100 мкМ кортикостерона в качестве контрольной реакции для обнаружения образования продукта с

использованием системы ВЭЖХ с УФ-детектором. Исследуемое соединение добавляют в реакционную смесь до конечной концентрации  $\leq 2$  мкМ. Концентрированную белковую смесь разводят буферным раствором до конечного объема 0,5 мл, предварительно инкубируют в течение 10 мин при температуре 37 °С, после чего добавляют субстрат.

5 Реакции инициируют добавлением НАДФН (никотинамидадениндинуклеотидфосфат) до конечной концентрации 0,25 мМ с восстанавливающей системой (глюкозо-6-фосфат и глюкозо-6-фосфат дегидрогеназа) в 25 мМ калий-фосфатном буферном растворе, рН 7,4, содержащем 0,1 мМ ДТТ (дитиотреитол), 0,1 % Tween-20, 4 мМ  $MgCl_2$  и инкубируют при температуре 37 °С. Через 30 мин инкубации реакцию останавливают добавлением 5 мл  
10 дихлорметана. Выделяют органическую фазу центрифугированием, выпаривают, растворяют в этаноле и переносят в пробирку для анализа методом ВЭЖХ. Колонку C18 Luna 100 Å 250 × 4,6 мм используют на приборе Agilent Technologies 1200 series (США) с этанолом в качестве подвижной фазы.

Активность (а) рассчитывают как количество продукта в нмоль в минуту на 1 нмоль  
15 СУР.

$$a = \frac{k \times A_p \times c_s}{(A_p + A_s) \times c_e \times t}$$

где  $k$  – поправочный коэффициент (используют значение  $k = 1$ , поскольку коэффициенты молярной экстинкции стероидных субстратов и продуктов одинаковы при длине волны детектирования 254 нм),  $A_s$  – площадь пика субстрата,  $c_s$  – концентрация субстрата,  $A_p$  –  
20 площадь пика продукта,  $c_e$  – концентрация СУР (цитохрома Р450),  $t$  – время реакции.

Уровень ингибирования активности СУР11В2 выражают в процентах, где 0 % определяется как отсутствие ингибирования в реакциях без исследуемого соединения, а 100 % – как абсолютное ингибирование исследуемым соединением. Соединения всех вариантов осуществления изобретения подходят для ингибирования активности СУР11В2,  
25 и предпочтительная подгруппа включает соединения с ингибированием активности СУР11В2 в диапазоне 1–100 % (+). Внутри этой подгруппы существует еще одна подгруппа более предпочтительных соединений с ингибированием активности СУР11В2 в диапазоне 20–100 % (++) . В последнем случае существует еще одна подгруппа более предпочтительных соединений с ингибированием активности СУР11В2 в диапазоне 35–  
30 100 % для соединений 2.1–2.4 и 3.1–3.6 (+++) или 50–100 % (+++) для соединений 1.1–1.18. См. таблицу 2. Номера кодов соединений соответствуют более ранним кодам, приведенным в таблице 1.

35 **Таблица 2**

Соединение №	Уровень ингибирования активности CYP11B2
1.1	+++
1.2	++
1.3	+
1.4	++
1.5	+++
1.6	+++
1.7	+++
1.8	+++
1.9	++
1.10	+
1.11	+++
1.12	+
1.13	+
1.14	++
1.15	+
1.16	+++
1.17	+++
1.18	+++
2.1	++
2.2	++
2.3	+
2.4	+++
3.1	++
3.2	+++
3.3	++
3.4	+++
3.5	+++
3.6	+++

### ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ

Изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим соединение общей формулы I, Ia, IIa, IIb1, IIb2, IIc, IId, IIe, III, IIIa, IIIb1, IIIb2, IIIc, IIId, IIIe, IV, IVa, IVb1, IVb2, IVc, IVd, IVe, V-1, V-2, Va-1, Va-2, Vb-1-1, Vb-2-1, Vb-2-2, Vc-1, Vc-2, Vd-1, Vd-2, Ve-1, Ve-2, VI, VII, II-I, II-IIa, II-IIb, III-I, III-II (или пролекарство, фармацевтически приемлемая соль, или другое фармацевтически приемлемое производное) и один или

несколько фармацевтически приемлемых носителей, адъювантов, разбавителей и/или вспомогательных веществ, таких, которые могут быть введены в организм пациента вместе с соединением, составляющим сущность настоящего изобретения, и которые не нарушают фармакологическую активность этого соединения, и нетоксичны при введении в дозах,  
5 достаточных для доставки терапевтического количества соединения.

Фармацевтические композиции настоящего изобретения содержат соединения изобретения вместе с фармацевтически приемлемыми носителями, которые могут включать любые растворители, разбавители, дисперсии или суспензии, поверхностно-активные вещества, изотонические агенты, загустители и эмульгаторы, консерванты,  
10 связывающие вещества, смазывающие вещества и т.д., подходящие для конкретной лекарственной формы. В качестве фармацевтически приемлемых носителей могут использоваться, помимо прочего, моно- и олигосахариды, а также их производные; желатин; тальк; вспомогательные вещества, такие как масло какао и воск для суппозиторий; масла, такие как арахисовое, хлопковое, кунжутное, оливковое, кукурузное,  
15 соевое и др.; гликоли, такие как пропиленгликоль; эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; агар; буферные вещества, такие как магния гидроксид и алюминия гидроксид; альгиновая кислота; депирогенизированная вода; изотонический раствор, раствор Рингера; спиртовые и фосфатные буферные растворы. В композицию также могут быть включены другие нетоксичные совместимые смазывающие вещества, такие как натрия  
20 лаурилсульфат и магния стеарат, а также красители, антиадгезивные вещества, пленкообразователи, подсластители, вкусовые и ароматические добавки, консерванты и антиоксиданты.

Объектом настоящего изобретения также являются лекарственные формы – класс фармацевтических композиций, структура которых оптимизирована для определенного  
25 способа введения в организм в терапевтически эффективной дозе, например, для введения в организм внутривенно, внутримышечно, перорально, подкожно, интраокулярно, ингаляционно, интраназально и сублингвально, в рекомендуемых дозах.

Лекарственные формы настоящего изобретения могут содержать структуры, полученные липосомальными методами, методами микрокапсулирования, методами  
30 получения наночастиц лекарственного средства или другими методами, известными в фармацевтической области техники.

При приготовлении композиции, например, в форме таблеток, действующее вещество смешивают с одним или несколькими фармацевтическими вспомогательными веществами, такими как желатин, крахмал, лактоза, магния стеарат, тальк, кремния  
35 диоксид, гуммиарабик, маннит, целлюлоза микрокристаллическая, гипромеллоза или подобные соединения.

Таблетки могут быть покрыты сахарозой, производными целлюлозы или другими подходящими агентами для нанесения оболочки. Таблетки могут быть произведены

различными способами, такими как прямое прессование, сухая или влажная грануляция или горячее легирование.

5 Фармацевтическая композиция в форме желатиновых капсул может быть получена путем смешивания действующего вещества с растворителем и заполнения полученной смеси в мягкие или твердые капсулы.

Для парентерального введения используются водные суспензии, изотонические солевые растворы или стерильные инъекционные растворы, совместимые вещества которых содержат фармакологические агенты, такие как пропиленгликоль или бутиленгликоль.

10 Хотя изобретение было описано со ссылкой на раскрытые варианты осуществления, специалистам в данной области техники должно быть очевидно, что конкретные эксперименты, описанные подробно, предназначены только для иллюстрации настоящего изобретения и не должны рассматриваться как ограничивающие объем изобретения каким-либо образом. Должно быть понятно, что возможны различные модификации, не  
15 отступающие от сути настоящего изобретения.

#### **ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ**

Соединения настоящего изобретения являются ингибиторами CYP11B2 (альдостеронсинтазы), и поэтому они представляют собой полезные агенты для терапии и/или профилактики заболеваний или состояний, которые могут быть облегчены путем  
20 снижения уровня альдостерона. Благодаря способности ингибировать альдостеронсинтазу, соединения настоящего изобретения полезны для лечения и/или снижения риска развития: первичного гиперальдостеронизма (синдром Конна), хронической сердечной недостаточности, хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса, дисфункции левого желудочка, гипертрофии левого  
25 желудочка, артериальной гипертензии, резистентной артериальной гипертензии, легочной артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, цирроза печени, метаболического синдрома, хронической болезни почек, гломерулосклероза, гломерулонефрита, нефритического синдрома, фокального сегментарного гломерулосклероза, диабетической нефропатии, ремоделирования сердца и сосудов,  
30 постинфарктного кардиосклероза, атеросклероза, повышенного образования коллагена, эндотелиальной дисфункции, гипокалиемии и инсулинорезистентности.

Эти расстройства хорошо описаны у людей, но встречаются и у других млекопитающих с аналогичной этиологией и для их лечения могут применяться фармацевтические композиции настоящего изобретения.

35 Для терапевтического применения соединения изобретения могут быть введены в виде фармацевтической композиции в любой лекарственной форме посредством любого пути введения. Лекарственные формы обычно включают в себя фармацевтически приемлемый носитель, подходящий для конкретной выбранной лекарственной формы. В

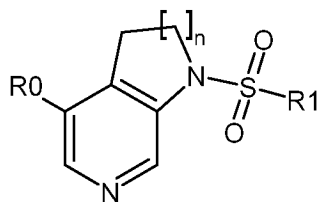
частности, соединение изобретения можно вводить ежедневно в течение периода времени, необходимого для лечения и/или профилактики заболеваний, относящихся к пациенту, включая курс терапии, длящийся несколько дней, месяцев, лет или всю жизнь пациента. Пути введения включают в себя, помимо прочего, внутривенный, 5 внутримышечный, пероральный, подкожный, интраокулярный, ингаляционный, интраназальный и сублингвальный. Предпочтительными способами введения являются пероральный и внутривенный.

Изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей суточную дозу указанного соединения в виде фиксированной дозировки, и к комбинации, 10 содержащей указанную фармацевтическую композицию или указанное соединение. В предпочтительном варианте осуществления изобретения композицию для применения согласно изобретению вводят один раз в день в дозе 1 мг или более выбранного соединения изобретения. Предпочтительная дозировка составляет 1–500 мг. Наиболее предпочтительная дозировка составляет 10–200 мг.

15 Один или несколько дополнительных фармакологически активных агентов могут быть назначены в комбинации с соединением формулы I, Ia, IIa, IIb1, IIb2, IIc, IId, IIe, III, IIIa, IIIb1, IIIb2, IIIc, IIId, IIIe, IV, IVa, IVb1, IVb2, IVc, IVd, IVe, V-1, V-2, Va-1, Va-2, Vb-1-1, Vb-2-1, Vb-2-2, Vc-1, Vc-2, Vd-1, Vd-2, Ve-1, Ve-2, VI, VII, II-I, II-IIa, II-IIb, III-I, III-II. Как правило, любые дополнительные одиночные или множественные действующие вещества, отличные от 20 соединения формулы I, Ia, IIa, IIb1, IIb2, IIc, IId, IIe, III, IIIa, IIIb1, IIIb2, IIIc, IIId, IIIe, IV, IVa, IVb1, IVb2, IVc, IVd, IVe, V-1, V-2, Va-1, Va-2, Vb-1-1, Vb-2-1, Vb-2-2, Vc-1, Vc-2, Vd-1, Vd-2, Ve-1, Ve-2, VI, VII, II-I, II-IIa, II-IIb, III-I, III-II, включая, помимо прочего, антигипертензивные средства, противодиабетические средства и/или средства против ожирения, могут быть использованы в любой комбинации с соединением формулы I, Ia, IIa, IIb1, IIb2, IIc, IId, IIe, 25 III, IIIa, IIIb1, IIIb2, IIIc, IIId, IIIe, IV, IVa, IVb1, IVb2, IVc, IVd, IVe, V-1, V-2, Va-1, Va-2, Vb-1-1, Vb-2-1, Vb-2-2, Vc-1, Vc-2, Vd-1, Vd-2, Ve-1, Ve-2, VI, VII, II-I, II-IIa, II-IIb, III-I, III-II в одной или отдельных лекарственных формах, позволяющих одновременно или последовательно оказывать терапевтическое действие действующих веществ.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

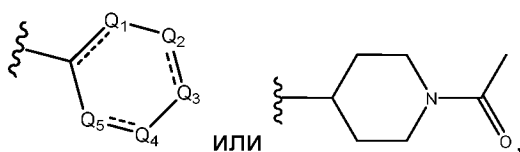
1. Соединение формулы (I), как определено далее, или сольват, или гидрат, или фармацевтически приемлемые соли этого соединения:



Формула (I),

где;

**R0** представляет собой группу, выбранную из:



где:

**Q1** независимо представляет собой атом углерода или азота, необязательно замещенный водородом, дейтерием, галогеном, (C1-C3)-алкилом, частично или полностью галогенированным (C1-C3)-алкилом или -C(=O)-CH<sub>3</sub>,

**Q2** независимо представляет собой атом углерода или азота, необязательно замещенный водородом, дейтерием, галогеном, (C1-C3)-алкилом, частично или полностью галогенированным (C1-C3)-алкилом или -C(=O)-CH<sub>3</sub>,

**Q3** независимо представляет собой атом углерода или азота, необязательно замещенный водородом, дейтерием, галогеном, (C1-C3)-алкилом, частично или полностью галогенированным (C1-C3)-алкилом или -C(=O)-CH<sub>3</sub>,

**Q4** независимо представляет собой атом углерода или азота, необязательно замещенный водородом, дейтерием, галогеном, (C1-C3)-алкилом, частично или полностью галогенированным (C1-C3)-алкилом или -C(=O)-CH<sub>3</sub> и

**Q5** независимо представляет собой атом углерода или азота, необязательно замещенный водородом, дейтерием, галогеном, (C1-C3)-алкилом, частично или полностью галогенированным (C1-C3)-алкилом или -C(=O)-CH<sub>3</sub>,

**R1** представляет собой группу, выбранную из:

– (C1-C5)-алкил, частично или полностью галогенированный (C1-C5)-алкил, который может быть необязательно замещен нитрильной группой или (C1-C3)-алкилсульфонилем,

- (C2-C4)-алкенил, частично или полностью галогенированный и/или дейтерированный (C2-C4)-алкенил,
- (C2-C4)-алкинил, частично или полностью галогенированный и/или дейтерированный (C2-C4)-алкинил,
- (C1-C3)-алкокси-(C1-C3)-алкил, частично или полностью галогенированный и/или дейтерированный (C1-C3)-алкокси-(C1-C3)-алкил,
- (C3-C7)-циклоалкил, необязательно замещенный 1–3 заместителями **R2**,
- 5–7-членный гетероцикл, содержащий 0–2 атома кислорода, 0–2 атома серы и/или 0–3 атома азота, и необязательно замещенный 1–3 заместителями **R2**,
- 5–7-членный гетероарил, содержащий 0–2 атома кислорода, 0–2 атома серы и/или 0–3 атома азота, и необязательно замещенный 1–2 заместителями **R3**,
- фенил, необязательно замещенный 1–4 заместителями **R4**, и
- бициклическое кольцо, состоящее из фенильного кольца, соединенного с 5-членным гетероциклом, содержащим 1–2 атома азота, и необязательно замещенное 1–3 заместителями **R5**;

**R2** независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген, -C(=O)-CH<sub>3</sub>, (C1-C3)-алкил или частично или полностью галогенированный (C1-C3)-алкил;

**R3** независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген, (C1-C3)-алкил или частично или полностью галогенированный (C1-C3)-алкил;

**R4** независимо представляет собой дейтерий, галоген, (C1-C3)-алкил, частично или полностью галогенированный (C1-C3)-алкил, (C2-C3)-алкенил, (C2-C3)-алкинил, (C1-C3)-алкокси, -C(=O)-CH<sub>3</sub>, необязательно частично или полностью галогенированный (C1-C3)-алкокси, -SO<sub>2</sub>NR<sup>6'</sup>R<sup>7'</sup>, -CONR<sup>6''</sup>R<sup>7''</sup>, -(C1-C3)-алкокси-(C1-C3)-алкил, (C3-C7)-циклоалкилокси, (C3-C7)-циклоалкил-(C1-C3)-алкокси, 5–7-членный гетероцикл, содержащий 0–2 атома кислорода, 0–2 атома серы и/или 0–3 атома азота, и необязательно замещенный 1–2 заместителями, выбранными из (C1-C3)-алкила или 1–2 галогенов;

**R5** независимо представляет собой кетогруппу -C(=O), водород, дейтерий, галоген, (C1-C3)-алкил, (C2-C3)-алкенил, (C2-C3)-алкинил или частично или полностью галогенированный (C1-C3)-алкил;

**R6'** независимо представляет собой водород, (C1-C3)-алкил или (C3-C7)-циклоалкил, или (C3-C7)-циклоалкил, замещенный одним (C1-C3)-алкилом;

**R7'** независимо представляет собой водород, (C1-C3)-алкил или (C3-C7)-циклоалкил, или (C3-C7)-циклоалкил, замещенный одним (C1-C3)-алкилом;

альтернативно, **R6'** и **R7'** вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5–7-членный гетероцикл, содержащий 1–3 гетероатома, выбранных из азота, кислорода и/или серы;

**R6''** независимо представляет собой водород, (C1-C3)-алкил или (C3-C7)-циклоалкил, или (C3-C7)-циклоалкил, замещенный одним (C1-C3)-алкилом;



**R7''** независимо представляет собой водород, (C1-C3)-алкил или (C3-C7)-циклоалкил, или (C3-C7)-циклоалкил, замещенный (C1-C3)-алкилом;

альтернативно, **R6''** и **R7''** вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5–7-членный гетероцикл, содержащий 1–3 гетероатома, выбранных из азота, кислорода и/или серы;

**n** представляет собой 1, 2 3;

пунктирные связи означают, что кольцо ароматическое.

2. Соединение по п. 1, где:

если **R6'** является метилом, то **R7'** является водородом, (C2-C3)-алкилом, (C3-C7)-циклоалкилом или C3-C7-циклоалкилом, замещенным одним (C1-C3)-алкилом;

если **R6''** является метилом, то **R7''** является (C1-C3)-алкилом, (C3-C7)-циклоалкилом или (C3-C7)-циклоалкилом, замещенным одним (C1-C3)-алкилом.

3. Соединение по п. 1, где **n** равно 1 или 2.

4. Соединение по п. 1, где:

**Q1** представляет собой атом азота или атом углерода, необязательно замещенный галогеном;

**Q2** представляет собой атом углерода;

**Q3** представляет собой атом углерода, необязательно замещенный трифторметилом;

**Q4** представляет собой атом углерода;

**Q5** представляет собой атом углерода;

5. Соединение по п. 1, где:

**R1** представляет собой группу, выбранную из:

– (C1-C5)-алкил, необязательно замещенный нитрильной группой,

– (C1-C3)-алкокси-(C1-C3)-алкил,

– (C3-C7)-циклоалкил, необязательно замещенный одним заместителем **R2**, и

– 5–7-членный гетероцикл, содержащий один атом азота и, необязательно, один атом кислорода, необязательно замещенный одним заместителем **R2**, и

**R2** представляет собой галоген, -C(=O)-CH<sub>3</sub>, метил или трифторметил.

6. Соединение по п. 1, где:

**R1** представляет собой бициклическое кольцо, состоящее из фенильного кольца, соединенного с 5-членным гетероциклом, содержащим 1–2 атома азота, и необязательно замещенное 1–2 заместителями **R5**, и

**R5** независимо представляет собой кетогруппу -C(=O), галоген, (C1-C3)-алкил или частично или полностью галогенированный (C1-C3)-алкил.

7. Соединение формулы (I) по любому из пп. 1–4, где:

**R1** представляет собой фенил, необязательно замещенный 1–3 заместителями **R4**,

**R4** независимо представляет собой галоген, (C1-C3)-алкил, частично или полностью галогенированный (C1-C3)-алкил, -C(=O)-CH<sub>3</sub>, (C1-C3)-алкокси, частично или полностью галогенированный (C1-C3)-алкокси, 5–7-членный гетероцикл, содержащий 0–2 атома кислорода, 0–2 атома серы и/или 0–3 атома азота, необязательно замещенный 1–2 (C1-C3)-алкилами или 1–2 галогенами, -SO<sub>2</sub>NR<sup>6'</sup>R<sup>7'</sup>, -CONR<sup>6''</sup>R<sup>7''</sup>, (C3-C7)-циклоалкил-(C1-C3)-алкокси;

**R6'**, **R7'**, **R6''** и **R7''** являются такими, как определено в пункте 1.

8. Соединение формулы (I) по п. 1, где:

**n** равно 1, 2 или 3,

**R1** представляет собой 5–6-членный гетероарил, содержащий один или два атома азота или серы, необязательно замещенный 1–2 заместителями **R3**;

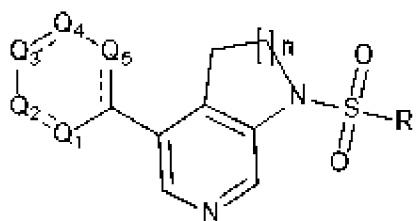
**R3** независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген, (C1-C3)-алкил или частично или полностью галогенированный (C1-C3)-алкил.

9. Соединение по п. 1, где:

**R1** представляет собой группу, выбранную из:

- цианометил,
- циклопропил,
- (C1-C3)-алкокси-(C1-C3)-алкил,
- пиперидинил, замещенный -C(=O)-CH<sub>3</sub>, морфолинил,
- пиридинил, тиофенил, пирозолил, необязательно замещенные одной или двумя группами, выбранными из метила и необязательно частично или полностью галогенированного (C1-C3)-алкила,
- фенил, необязательно замещенный одной–тремя группами, выбранными из метокси, метила, галогена, -C(=O)-CH<sub>3</sub>, метилпиперазина, -SO<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> и -C(=O)-морфолинила, и
- оксоиндолинил, необязательно замещенный (C1-C3)-алкилом.

10. Соединение по п. 1, где соединение формулы (I) представляет собой соединение, структура которого описывается формулой (Ia):

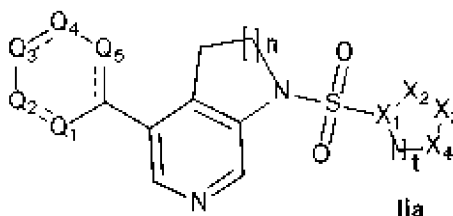


Формула (Ia),

или фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат, где:

**R1**, **n**, **Q1**, **Q2**, **Q3**, **Q4**, **Q5** являются соединениями, как определено в пункте 1.

11. Соединение по п. 1, где соединение формулы (I) представляет собой соединение, структура которого описывается формулой (IIa):



Формула (IIa),

или фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат, где:

**Q1, Q2, Q3, Q4, Q5** являются соединениями, как определено в пункте 1;

**n** независимо равно 1, 2 или 3;

**X1** независимо представляет собой атом углерода или атом азота, необязательно замещенный водородом, дейтерием, галогеном, (C1-C3)-алкилом, -C(=O)-CH<sub>3</sub>, частично или полностью галогенированным (C1-C3)-алкилом;

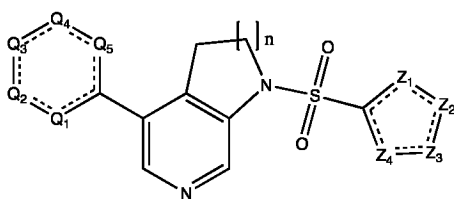
**X2** независимо представляет собой атом углерода или атом азота, необязательно замещенный водородом, дейтерием, галогеном, (C1-C3)-алкилом, -C(=O)-CH<sub>3</sub>, частично или полностью галогенированным (C1-C3)-алкилом;

**X3** независимо представляет собой атом углерода или атом азота, необязательно замещенный водородом, дейтерием, галогеном, (C1-C3)-алкилом, -C(=O)-CH<sub>3</sub>, частично или полностью галогенированным (C1-C3)-алкилом;

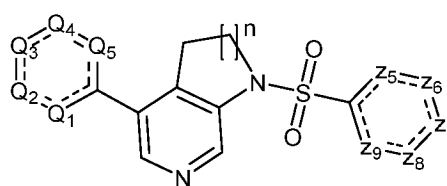
**X4** независимо представляет собой атом углерода или атом азота, необязательно замещенный водородом, дейтерием, галогеном, (C1-C3)-алкилом, -C(=O)-CH<sub>3</sub>, частично или полностью галогенированным (C1-C3)-алкилом;

**t** независимо равно 1, 2 или 3.

12. Соединение по п. 1, где соединение формулы (I) представляет собой соединение, структура которого описывается формулой (IIb1) или формулой (IIb2):



Формула (IIb1),



Формула (IIb2),

или фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат, где:

**Q1, Q2, Q3, Q4, Q5** являются соединениями, как определено в пункте 1;

**n** независимо равно 1, 2 или 3;

пунктирные связи означают, что кольца ароматические;

**Z1** независимо представляет собой атом углерода, атом азота, атом кислорода или атом серы, необязательно замещенный водородом, дейтерием, галогеном, (C1-C3)-алкилом или частично или полностью галогенированным (C1-C3)-алкилом;

**Z2** независимо выбран и представляет собой атом углерода, атом азота, атом кислорода или атом серы, необязательно замещенный водородом, дейтерием, галогеном, (C1-C3)-алкилом или частично или полностью галогенированным (C1-C3)-алкилом;

**Z3** независимо выбран и представляет собой атом углерода, атом азота, атом кислорода или атом серы, необязательно замещенный водородом, дейтерием, галогеном, (C1-C3)-алкилом или частично или полностью галогенированным (C1-C3)-алкилом;

**Z4** независимо выбран и представляет собой атом углерода, атом азота, атом кислорода или атом серы, необязательно замещенный водородом, дейтерием, галогеном, (C1-C3)-алкилом или частично или полностью галогенированным (C1-C3)-алкилом;

**Z5** независимо выбран и представляет собой атом углерода, атом азота, атом кислорода или атом серы, необязательно замещенный водородом, дейтерием, галогеном, (C1-C3)-алкилом или частично или полностью галогенированным (C1-C3)-алкилом;

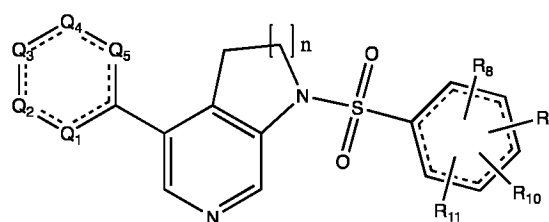
**Z6** независимо выбран и представляет собой атом углерода, атом азота, атом кислорода или атом серы, необязательно замещенный водородом, дейтерием, галогеном, (C1-C3)-алкилом или частично или полностью галогенированным (C1-C3)-алкилом;

**Z7** независимо выбран и представляет собой атом углерода, атом азота, атом кислорода или атом серы, необязательно замещенный водородом, дейтерием, галогеном, (C1-C3)-алкилом или частично или полностью галогенированным (C1-C3)-алкилом;

**Z8** независимо выбран и представляет собой атом углерода, атом азота, атом кислорода или атом серы, необязательно замещенный водородом, дейтерием, галогеном, (C1-C3)-алкилом или частично или полностью галогенированным (C1-C3)-алкилом;

**Z9** независимо выбран и представляет собой атом углерода, атом азота, атом кислорода или атом серы, необязательно замещенный водородом, дейтерием, галогеном, (C1-C3)-алкилом или частично или полностью галогенированным (C1-C3)-алкилом.

13. Соединение по п. 1, где соединение формулы (I) представляет собой соединение, структура которого описывается формулой (IIc):



Формула (IIc),

или фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат, где:

**Q1, Q2, Q3, Q4, Q5** являются соединениями, как определено в пункте 1;

**n** независимо равно 1, 2 или 3;

**R8** является независимо водородом, дейтерием, галогеном, (C1-C3)-алкилом, необязательно замещенным 1–7 галогенами, (C2-C3)-алкенилом, (C2-C3)-алкинилом, -O-(C1-C3)-алкилом, 5–7-членным гетероциклом, содержащим 0–2 атома кислорода, 0–2

атома серы и/или 0–3 атома азота,  $-\text{SO}_2\text{NR6}'\text{R7}'$ ,  $-\text{CONR6}''\text{R7}''$ , (C1-C3)-алкокси, (C3-C7)-циклоалкилокси, (C3-C7)-циклоалкил-(C1-C3)-алкилокси;

**R9** является независимо водородом, дейтерием, галогеном, (C1-C3)-алкилом, необязательно замещенным 1–7 галогенами, (C2-C3)-алкенилом, (C2-C3)-алкинилом, -O-(C1-C3)-алкилом, 5–7-членным гетероциклом, содержащим 0–2 атома кислорода, 0–2 атома серы и/или 0–3 атома азота,  $-\text{SO}_2\text{NR6}'\text{R7}'$ ,  $-\text{CONR6}''\text{R7}''$ , (C1-C3)-алкокси, (C3-C7)-циклоалкилокси, (C3-C7)-циклоалкил-(C1-C3)-алкилокси;

**R10** является независимо водородом, дейтерием, галогеном, (C1-C3)-алкилом, необязательно замещенным 1–7 галогенами, (C2-C3)-алкенилом, (C2-C3)-алкинилом, -O-(C1-C3)-алкилом, 5–7-членным гетероциклом, содержащим 0–2 атома кислорода, 0–2 атома серы и/или 0–3 атома азота,  $-\text{SO}_2\text{NR6}'\text{R7}'$ ,  $-\text{CONR6}''\text{R7}''$ , (C1-C3)-алкокси, (C3-C7)-циклоалкилокси, (C3-C7)-циклоалкил-(C1-C3)-алкилокси;

**R11** является независимо водородом, дейтерием, галогеном, (C1-C3)-алкилом, необязательно замещенным 1–7 галогенами, (C2-C3)-алкенилом, (C2-C3)-алкинилом, -O-(C1-C3)-алкилом, 5–7-членным гетероциклом, содержащим 0–2 атома кислорода, 0–2 атома серы и/или 0–3 атома азота,  $-\text{SO}_2\text{NR6}'\text{R7}'$ ,  $-\text{CONR6}''\text{R7}''$ , (C1-C3)-алкокси, (C3-C7)-циклоалкилокси, (C3-C7)-циклоалкил-(C1-C3)-алкилокси;

**R6'** является независимо водородом, (C2-C3)-алкилом, (C3-C7)-циклоалкилом или (C3-C7)-циклоалкилом, замещенным одним (C1-C3)-алкилом;

**R7'** является независимо водородом, (C2-C3)-алкилом, (C3-C7)-циклоалкилом или C3-C7-циклоалкилом, замещенным одним (C1-C3)-алкилом;

альтернативно, если **R6'** является метилом, то **R7'** является водородом, (C2-C3)-алкилом, (C3-C7)-циклоалкилом или C3-C7-циклоалкилом, замещенным одним (C1-C3)-алкилом,

альтернативно, **R6'** и **R7'** вместе с атомом азота, к которому они присоединены, могут образовывать 5–7-членный гетероцикл, содержащий 1–3 гетероатома, выбранных из азота, кислорода и/или серы;

**R6''** является независимо водородом, (C2-C3)-алкилом, (C3-C7)-циклоалкилом или (C3-C7)-циклоалкилом, замещенным одним (C1-C3)-алкилом;

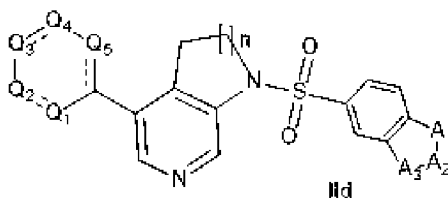
**R7''** является независимо водородом, (C2-C3)-алкилом, (C3-C7)-циклоалкилом или (C3-C7)-циклоалкилом, замещенным одним (C1-C3)-алкилом;

альтернативно, если **R6''** представляет собой водород, тогда **R7''** представляет собой (C2-C3)-алкил, (C3-C7)-циклоалкил или (C3-C7)-циклоалкил, замещенный одним (C1-C3)-алкилом;

альтернативно, **R6''** и **R7''** вместе с атомом азота, к которому они присоединены, могут образовывать 5–7-членный гетероцикл, содержащий 1–3 гетероатома, выбранных из азота, кислорода и/или серы;

пунктирные связи означают, что кольца ароматические;

14. Соединение по п. 1, где соединение формулы (I) представляет собой соединение, структура которого описывается формулой (II-d):



Формула (II-d),

или фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат, где:

**Q1, Q2, Q3, Q4, Q5** являются соединениями, как определено в пункте 1;

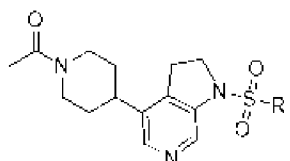
**n** независимо равно 1, 2 или 3;

**A1** является независимо -C(=O)-, углеродом или азотом, необязательно замещенным водородом, дейтерием, галогеном, (C1-C3)-алкилом, (C2-C3)-алкенилом, (C2-C3)-алкинилом, (C3-C7)-циклоалкилом или C3-C7-циклоалкилом, замещенным одним (C1-C3)-алкилом, где (C1-C3)-алкил может быть необязательно замещен 1–7 атомами галогена;

**A2** является независимо -C(=O)-, углеродом или азотом, необязательно замещенным водородом, дейтерием, галогеном, (C1-C3)-алкилом, (C2-C3)-алкенилом, (C2-C3)-алкинилом, (C3-C7)-циклоалкилом или C3-C7-циклоалкилом, замещенным одним (C1-C3)-алкилом, где (C1-C3)-алкил может быть необязательно замещен 1–7 атомами галогена;

**A3** является независимо -C(=O)-, углеродом или азотом, необязательно замещенным водородом, дейтерием, галогеном, (C1-C3)-алкилом, (C2-C3)-алкенилом, (C2-C3)-алкинилом, (C3-C7)-циклоалкилом или C3-C7-циклоалкилом, замещенным одним (C1-C3)-алкилом, где (C1-C3)-алкил может быть необязательно замещен 1–7 атомами галогена.

15. Соединение по п. 1, где соединение формулы (I) представляет собой соединение, структура которого описывается формулой (II-l):



формула (II-l),

или фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат, где:

**R1** выбрано независимо из:

– (C1-C4)-алкил, частично или полностью галогенированный C1 или (C3-C4)-алкил, C2-алкил, необязательно замещенный одним или тремя галогенами, 2 атомами хлора, 2 атомами брома или 2 атомами йода;

– (C2-C4)-алкенил, необязательно частично или полностью замещенный дейтерием и/или галогеном;

– (C2-C4)-алкинил, необязательно частично или полностью замещенный дейтерием и/или галогеном;

– (C1-C3)-алкилокси-(C1-C3)-алкил, необязательно частично или полностью замещенный дейтерием и/или галогеном;

– 5–7-членный гетероцикл, содержащий 0–2 атома кислорода, 0–2 атома серы и/или 0–3 атома азота, и необязательно замещенный 1–3 заместителями **R2**,

– C6-арил, необязательно замещенный 1–4 заместителями **R4**,

**R2** независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген, (C1-C3)-алкил, -C(=O)-CH<sub>3</sub>, частично или полностью галогенированный (C1-C3)-алкил;

**R4** является независимо дейтерием, галогеном, (C1-C3)-алкилом, необязательно замещенным 1–7 галогенами, (C2-C3)-алкенилом, (C2-C3)-алкинилом, -(C1-C3)-алкокси, 5–7-членным гетероциклом, содержащим 0–2 атома кислорода, 0–2 атома серы и/или 0–3 атома азота, -SO<sub>2</sub>NR<sup>6'</sup>R<sup>7''</sup>, -CONR<sup>6''</sup>R<sup>7''</sup>, (C1-C3)-алкокси-(C1-C3)-алкилом, (C3-C7)-циклоалкилокси, (C3-C7)-циклоалкил-(C1-C3)-алкилокси;

**R6'** является независимо водородом, (C1-C3)-алкилом, (C3-C7)-циклоалкилом или (C3-C7)-циклоалкилом, необязательно замещенным одним (C1-C3)-алкилом;

**R7'** является независимо водородом, (C1-C3)-алкилом, (C3-C7)-циклоалкилом или (C3-C7)-циклоалкилом, необязательно замещенным одним (C1-C3)-алкилом;

альтернативно, **R6'** и **R7'** вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5–7-членный гетероцикл, содержащий 1–3 гетероатома, выбранных из азота, кислорода и/или серы;

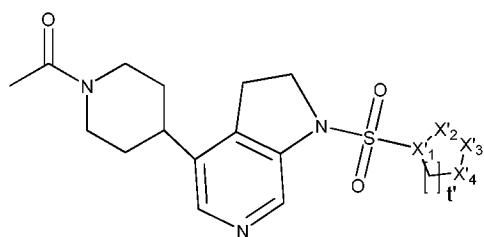
**R6''** является независимо водородом, (C2-C3)-алкилом, (C3-C7)-циклоалкилом или (C3-C7)-циклоалкилом, замещенным одним (C1-C3)-алкилом;

**R7''** является независимо водородом, (C1-C3)-алкилом, (C3-C7)-циклоалкилом или (C3-C7)-циклоалкилом, необязательно замещенным одним (C1-C3)-алкилом;

альтернативно, если **R6''** представляет собой метил, то **R7''** представляет собой (C1-C3)-алкил, (C3-C7)-циклоалкил или (C3-C7)-циклоалкил, замещенный одним (C1-C3)-алкилом;

альтернативно, **R6''** и **R7''** вместе с атомом азота, к которому они присоединены, могут образовывать 5–7-членный гетероцикл, содержащий 1–3 гетероатома, выбранных из азота, кислорода и/или серы.

16. Соединение по п. 1, где соединение формулы (I) представляет собой соединение, структура которого описывается формулой (II-IIa):



Формула (II-IIa),

или фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат, где:

**X'1** является независимо атомом углерода или атомом азота, необязательно замещенным водородом, дейтерием или галогеном;

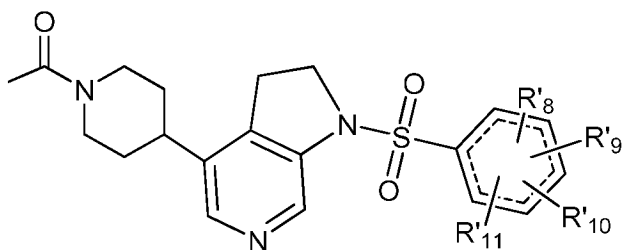
**X'2** является независимо атомом углерода или атомом азота, необязательно замещенным водородом, дейтерием, галогеном, (C1-C3)-алкилом, этан-1-оном, (C1-C3)-алкилом, необязательно частично или полностью галогенированным;

**X'3** является независимо атомом углерода или атомом азота, необязательно замещенным водородом, дейтерием, галогеном, (C1-C3)-алкилом, -C(=O)-CH<sub>3</sub>, частично или полностью галогенированным (C1-C3)-алкилом;

**X'4** является независимо атомом углерода или атомом азота, необязательно замещенным водородом, дейтерием, галогеном, (C1-C3)-алкилом, -C(=O)-CH<sub>3</sub>, частично или полностью галогенированным (C1-C3)-алкилом;

**t'** независимо равно 1, 2 или 3.

17. Соединение по п. 1, где соединение формулы (I) представляет собой соединение, структура которого описывается формулой (II-IIb):



Формула (II-IIb),

или фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат, где:

**R'8** является независимо водородом, дейтерием, галогеном, (C1-C3)-алкилом, необязательно замещенным 1–7 галогенами, (C2-C3)-алкенилом, (C2-C3)-алкинилом, -O-(C1-C3)-алкилом, 5–7-членным гетероциклом, содержащим 0–2 атома кислорода, 0–2 атома серы и/или 0–3 атома азота, -SO<sub>2</sub>NR<sub>6'</sub>R<sub>7'</sub>, -CONR<sub>6''</sub>R<sub>7''</sub>, (C1-C3)-алкокси-(C1-C3)-алкилом, (C3-C7)-циклоалкилокси, (C3-C7)-циклоалкил-(C1-C3)-алкокси;

**R'9** является независимо водородом, дейтерием, галогеном, (C1-C3)-алкилом, необязательно замещенным 1–7 галогенами, (C2-C3)-алкенилом, (C2-C3)-алкинилом, -O-(C1-C3)-алкилом, 5–7-членным гетероциклом, содержащим 0–2 атома кислорода, 0–2



атома серы и/или 0–3 атома азота,  $-\text{SO}_2\text{NR}6'\text{R}7'$ ,  $-\text{CONR}6''\text{R}7''$ , (C1-C3)-алкокси-(C1-C3)-алкилом, (C3-C7)-циклоалкилокси, (C3-C7)-циклоалкил-(C1-C3)-алкилокси;

**R'10** является независимо водородом, дейтерием, галогеном, (C1-C3)-алкилом, необязательно замещенным 1–7 атомами галогена, (C2-C3)-алкенилом, (C2-C3)-алкинилом,  $-\text{O}-(\text{C}1-\text{C}3)$ -алкилом, 5–7-членным гетероциклом, содержащим 0–2 атома кислорода, 0–2 атома серы и/или 0–3 атома азота,  $-\text{SO}_2\text{NR}6'\text{R}7'$ ,  $-\text{CONR}6''\text{R}7''$ , (C1-C3)-алкокси-(C1-C3)-алкилом, (C3-C7)-циклоалкилокси, (C3-C7)-циклоалкил-(C1-C3)-алкокси;

**R'11** является независимо водородом, дейтерием, галогеном, (C1-C3)-алкилом, необязательно замещенным 1–7 атомами галогена, (C2-C3)-алкенилом, (C2-C3)-алкинилом,  $-\text{O}-(\text{C}1-\text{C}3)$ -алкилом, 5–7-членным гетероциклом, содержащим 0–2 атома кислорода, 0–2 атома серы и/или 0–3 атома азота,  $-\text{SO}_2\text{NR}6'\text{R}7'$ ,  $-\text{CONR}6''\text{R}7''$ , (C1-C3)-алкокси-(C1-C3)-алкилом, (C3-C7)-циклоалкилокси, (C3-C7)-циклоалкил-(C1-C3)-алкилокси;

**R6'** является независимо водородом, (C1-C3)-алкилом, (C3-C7)-циклоалкилом или (C3-C7)-циклоалкилом, необязательно замещенным одним (C1-C3)-алкилом;

**R7'** является независимо водородом, (C1-C3)-алкилом, (C3-C7)-циклоалкилом или (C3-C7)-циклоалкилом, необязательно замещенным одним (C1-C3)-алкилом;

альтернативно, **R6'** и **R7'** вместе с атомом азота, к которому они присоединены, могут образовывать 5–7-членный гетероцикл, содержащий 1–3 гетероатома, выбранных из азота, кислорода и/или серы;

**R6''** является независимо водородом, (C2-C3)-алкилом, (C3-C7)-циклоалкилом или (C3-C7)-циклоалкилом, замещенным одним (C1-C3)-алкилом;

**R7''** является независимо водородом, (C1-C3)-алкилом, (C3-C7)-циклоалкилом или (C3-C7)-циклоалкилом, необязательно замещенным одним (C1-C3)-алкилом;

альтернативно, если **R6''** представляет собой метил, то **R7''** представляет собой (C1-C3)-алкил, (C3-C7)-циклоалкил или (C3-C7)-циклоалкил, замещенный одним (C1-C3)-алкилом;

альтернативно, **R6''** и **R7''** вместе с атомом азота, к которому они присоединены, могут образовывать 5–7-членный гетероцикл, содержащий 1–3 гетероатома, выбранных из азота, кислорода и/или серы;

пунктирные связи означают, что кольца ароматические;

18. Соединение по п. 1, выбранное из группы:

5-((4-(пиридин-2-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)сульфонил)индолин-2-он;

2-((5-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)-3,4-дигидро-1,7-нафтиридин-1(2H)-ил)сульфонил)ацетонитрил;

1-(циклопропилсульфонил)-5-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)-1,2,3,4-тетрагидро-1,7-нафтиридин;

1-(3-((4-(пиридин-2-ил)-2,3-дигидро-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)сульфонил)пиперидин-1-ил)этан-1-он;

4-((4-(пиридин-2-ил)-2,3-дигидро-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)сульфонил)морфолин;

1-((1-(2,2-дифторэтил)-3-метил-1Н-пиразол-4-ил)сульфонил)-4-(пиридин-2-ил)-2,3-дигидро-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин;

1-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)сульфонил)-4-(пиридин-2-ил)-2,3-дигидро-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин;

1-((1-(2,2-дифторэтил)-3-метил-1Н-пиразол-4-ил)сульфонил)-5-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)-1,2,3,4-тетрагидро-1,7-нафтиридин;

5-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)-1-(пиридин-3-илсульфонил)-1,2,3,4-тетрагидро-1,7-нафтиридин;

5-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)-1-(тиофен-2-илсульфонил)-1,2,3,4-тетрагидро-1,7-нафтиридин;

1-(4-((4-(пиридин-2-ил)-2,3-дигидро-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)сульфонил)фенил)этан-1-он;

1-((2,5-дифторфенил)сульфонил)-5-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)-1,2,3,4-тетрагидро-1,7-нафтиридин;

1-((2,4-дифторфенил)сульфонил)-5-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)-1,2,3,4-тетрагидро-1,7-нафтиридин;

1-((4-фтор-3-метилфенил)сульфонил)-5-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)-1,2,3,4-тетрагидро-1,7-нафтиридин;

4-(1-(2-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)ацетил)-1,2,3,4-тетрагидро-1,7-нафтиридин-5-ил)бензонитрил;

1-((3,5-дифтор-4-метоксифенил)сульфонил)-4-(пиридин-2-ил)-2,3-дигидро-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин;

1-метил-5-((4-(пиридин-2-ил)-2,3-дигидро-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)сульфонил)индолин-2-он;

морфолино(4-((4-(пиридин-2-ил)-2,3-дигидро-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)сульфонил)фенил)метанон;

1-(4-(1-(морфолиносульфонил)-2,3-дигидро-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-4-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он;

4-((4-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-2,3-дигидро-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)сульфонил)-N,N-диметилбензолсульфонамид;

1-(4-(1-((2-метоксиэтил)сульфонил)-2,3-дигидро-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-4-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он;

1-(4-(1-((4-(морфолин-4-карбонил)фенил)сульфонил)-2,3-дигидро-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-4-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он;

1-(4-(1-((1-этил-2-метил-1Н-имидазол-4-ил)сульфонил)-2,3-дигидро-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-4-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он;

4-((4-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-2,3-дигидро-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)сульфонил)-N-метилбензамид;

1-(4-(1-((2,2-дифторэтил)сульфонил)-2,3-дигидро-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-4-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он;

N,N-диметил-4-((4-(пиридин-2-ил)-2,3-дигидро-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)сульфонил)бензенсульфонамид;

1-((2-(метилсульфонил)этил)сульфонил)-4-(пиридин-2-ил)-2,3-дигидро-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин;

N-метил-4-((4-(пиридин-2-ил)-2,3-дигидро-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)сульфонил)бензамид.

19. Соединение по п. 1, предназначенное для снижения уровня альдостерона у субъекта.

20. Соединение по п. 1 для применения в лечении и/или профилактике заболевания или состояния, которое опосредовано или поддерживается гиперсинтезом альдостерона.

21. Соединение по п. 20 для применения в лечении и/или профилактике заболевания, выбранного из группы, состоящей из первичного гиперальдостеронизма (синдром Конна), хронической сердечной недостаточности, хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса, дисфункции левого желудочка, гипертрофии левого желудочка, артериальной гипертензии, резистентной артериальной гипертензии, легочной артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, цирроза печени, метаболического синдрома, хронической болезни почек, гломерулосклероза, гломерулонефрита, почечного синдрома, фокального сегментарного гломерулосклероза, диабетической нефропатии, ремоделирования сердца и сосудов, постинфарктного кардиосклероза, атеросклероза, повышенного образования коллагена, эндотелиальной дисфункции, гипокалиемии и инсулинорезистентности.

22. Применение соединения по любому из пп. 1–18 для ингибирования CYP11B2.

23. Применение соединения по любому из пп. 1–18 для снижения уровня альдостерона у субъекта.

24. Применение по п. 23, где субъектом является человек.

25. Фармацевтическая композиция для лечения и/или профилактики заболевания или состояния, опосредованного или поддерживаемого гиперсинтезом альдостерона, включающая терапевтически или профилактически эффективное количество соединения по любому из пп. 1–18 и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

26. Фармацевтическая композиция по п. 25, характеризующаяся тем, что фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество представляет собой носитель, адъювант и/или растворитель.

27. Фармацевтическая композиция по п. 25, характеризующаяся тем, что заболевание выбрано из группы, включающей первичный гиперальдостеронизм, хроническую сердечную недостаточность, хроническую сердечную недостаточность с сохраненной фракцией выброса, дисфункцию левого желудочка, гипертрофию левого желудочка, артериальную гипертензию, резистентную артериальную гипертензию, легочную артериальную гипертензию, ишемическую болезнь сердца, цирроз печени, метаболический синдром, хроническую болезнь почек, гломерулосклероз, гломерулонефрит, нефритический синдром, фокальный сегментарный гломерулосклероз, диабетическую нефропатию, ремоделирование сердца и сосудов, постинфарктный кардиосклероз, атеросклероз, повышенное образование коллагена, эндотелиальную дисфункцию, гипокалиемию или инсулинорезистентность.

28. Фармацевтическая композиция по п. 27, характеризующаяся тем, что первичный гиперальдостеронизм представляет собой синдром Конна, включая следующие заболевания или состояния: альдостерон-продуцирующая аденома, идиопатический гиперальдостеронизм, односторонняя или двусторонняя гиперплазия надпочечников, семейный гиперальдостеронизм первого и второго типа, альдостерон-продуцирующая карцинома и альдостеронэктопический синдром.

21. Способ снижения уровня альдостерона у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1–18.

22. Способ лечения и/или профилактики заболевания или состояния, опосредованного или поддерживаемого гиперсинтезом альдостерона у субъекта, включающий введение терапевтически или профилактически эффективного количества соединения по любому из пп. 1–18.

23. Способ по п. 22, характеризующийся тем, что заболевание или состояние выбрано из группы, включающей первичный гиперальдостеронизм, хроническую сердечную недостаточность, хроническую сердечную недостаточность с сохраненной фракцией выброса, дисфункцию левого желудочка, гипертрофию левого желудочка, артериальную гипертензию, резистентную артериальную гипертензию, легочную артериальную гипертензию, ишемическую болезнь сердца, цирроз печени, метаболический синдром, хроническую болезнь почек, гломерулосклероз, гломерулонефрит, нефритический синдром, фокальный сегментарный гломерулосклероз, диабетическую нефропатию, ремоделирование сердца и сосудов, постинфарктный кардиосклероз, атеросклероз, повышенное образование коллагена, эндотелиальную дисфункцию, гипокалиемию или инсулинорезистентность.

24. Способ по п. 23, характеризующийся тем, что первичный гиперальдостеронизм представляет собой синдром Конна, включая следующие заболевания или состояния: альдостерон-продуцирующая аденома, идиопатический гиперальдостеронизм, односторонняя или двусторонняя гиперплазия надпочечников, семейный гиперальдостеронизм первого и второго типа, альдостерон-продуцирующая карцинома и альдостеронэктопический синдром.

25. Способ по п. 22, где субъектом является человек.