

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202490926** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2024.06.06

(22) Дата подачи заявки
2022.10.14

(51) Int. Cl. *A61K 31/4545* (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)
A61K 31/501 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)
A61P 31/14 (2006.01)

(54) **ИНГИБИРУЮЩИЕ TRPC6 СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СЕПСИСА**

(31) **21202812.0**

(32) **2021.10.15**

(33) **EP**

(86) **PST/EP2022/078609**

(87) **WO 2023/062177 2023.04.20**

(71) Заявитель:

**БЁРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ
ИНТЕРНАЦИОНАЛЬ ГМБХ (DE)**

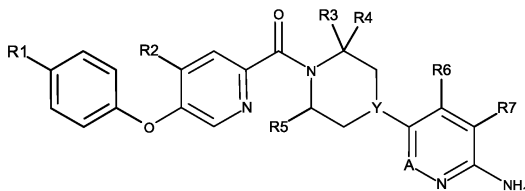
(72) Изобретатель:

Буйссу Тьерри, Никлин Пол (DE)

(74) Представитель:

**Веселицкий М.Б., Кузенкова Н.В.,
Каксис Р.А., Белоусов Ю.В., Куликов
А.В., Кузнецова Е.В., Соколов Р.А.,
Кузнецова Т.В. (RU)**

(57) Настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I)



для применения в способах лечения пациентов с расстройством, связанным с бактериальным или грибковым тяжелым сепсисом, бактериальным или грибковым септическим шоком и с возникающими в связи с ними состояниями, где группы Y, A и R1-R7 имеют значения, приведенные в формуле изобретения и описании, к фармацевтическим композициям, содержащим соединения такого типа, и к их применению в качестве лекарственных средств для лечения бактериального или грибкового тяжелого сепсиса и бактериального или грибкового септического шока и возникающих в связи с ними состояний.

A1

202490926

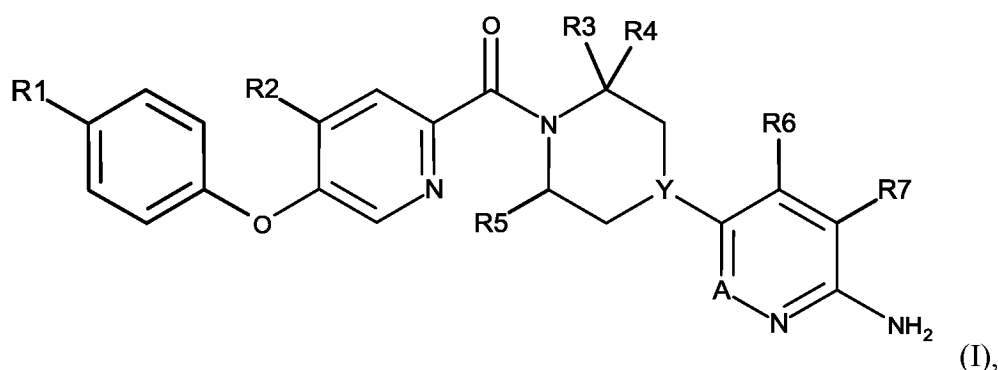
202490926

A1

ИНГИБИРУЮЩИЕ TRPC6 СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СЕПСИСА

5 **Область техники изобретения**

Настоящее изобретение относится к соединениям для применения в способе лечения пациента с системной реакцией на бактерии, грибы или циркулирующие бактериальные или грибковые продукты, и с возникающими в связи с ними состояниями, используя соединения и производные формулы (I)



где группы Y, A и R1 - R7 имеют значения, указанные в формуле изобретения и описании, к фармацевтическим композициям, которые содержат соединения такого рода, и к их применению в качестве лекарственных средств для лечения

15 бактериального или грибкового тяжелого сепсиса или бактериального или грибкового септического шока и возникающих в связи с ними состояний.

Предпосылки создания изобретения

При бактериальном или грибковом тяжелом сепсисе или бактериальном или грибковом септическом шоке повышение проницаемости сосудов увеличивается в

20 нескольких органах, включая, помимо прочего, легкие, почки, печень и сердце. Накопление интерстициальной жидкости в этих органах нарушает их правильное функционирование (например, вызывая гиповолемию, гипотонию, аритмию, нарушение клубочковой фильтрации или нарушение метаболизма) и приводит к недостаточности органов с последующей смертью. Обычные антибиотики не

25 используются при грибковых инфекциях, поскольку они неэффективны.

Сепсис, тяжелый сепсис и септический шок представляют собой расстройства, возникающие в результате системной воспалительной реакции на инфекцию (см.

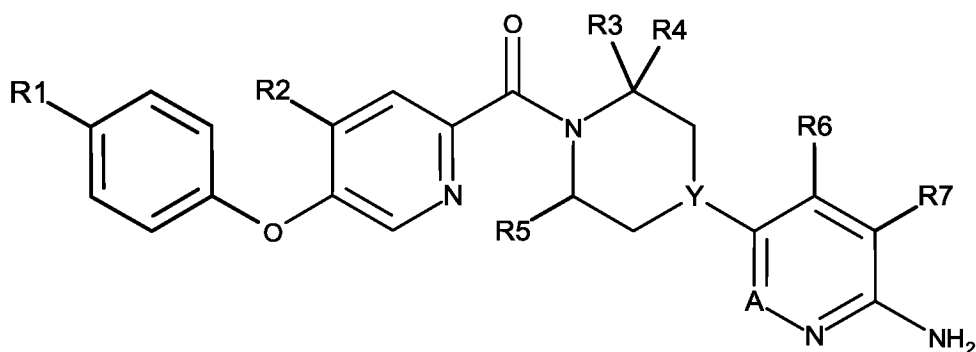
Mitchell M. Levy et al., Crit Care Med. 2003 Apr;31(4):1250-6.). Сепсис – это заболевание, сопровождающееся как инфекцией (например, бактериальной, грибковой, травмой живота, перфорацией кишечника), так и системной воспалительной реакцией. Это приводит к увеличению проницаемости сосудов ряда органов, таких как почки, печень, сердце и легкие. Тяжелый сепсис (сепсис с органной дисфункцией) относится к сепсису с острой дисфункцией органов, вызванной сепсисом. Септический шок относится к стойкой гипотонии, необъяснимой другими причинами.

Существует потребность в соединениях, которые можно было бы использовать в способе лечения бактериального или грибкового тяжелого сепсиса и бактериального или грибкового септического шока.

Описание изобретения

Настоящее изобретение обеспечивает соединения для применения в способе лечения пациентов с бактериальным или грибковым тяжелым сепсисом и бактериальным или грибковым септическим шоком и возникающими в связи с ними состояниями, в частности состояниями, связанными с бактериальными или грибковыми паразитарными инфекциями.

В одном из вариантов осуществления изобретение относится к фармацевтической композиции для применения в способе лечения пациента с системной воспалительной реакцией на бактериальную или грибковую инфекцию, такой как тяжелый сепсис и вызванный в связи с этим бактериальный или грибковый септический шок, который включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, фармацевтически эффективного количества соединения формулы (I),



25 где

Y представляет собой CH или N;

A представляет собой CH или N;

R1 выбран из группы, состоящей из следующих: метил, этил и пропил, где атомы водорода могут быть частично или полностью заменены на фтор,

или **R1** выбран из группы, состоящей из следующих: галоген, C₃₋₆-циклоалкил, ОС₃₋₆-циклоалкил, и ОС₁₋₆-алкил, где алкильные группы могут необязательно быть
 5 замещены 1 - 3 галогенами, и C₃₋₆-циклоалкил необязательно замещен 1 - 3 группами, независимо выбранными из группы, состоящей из следующих: галоген и C₁₋₆-алкил, необязательно замещенный 1 - 3 галогенами,

R2 выбран из группы, состоящей из следующих: H, C₁₋₆-алкил, OCF₃, C₃₋₆-циклоалкил, ОС₁₋₆-алкил, и ОС₃₋₆-циклоалкил,

10 **R3** выбран из группы, состоящей из следующих: H, C₁₋₆-алкил, C₃₋₆-циклоалкил, и ОС₃₋₆-циклоалкил; где каждый из C₁₋₆-алкила, C₃₋₆-циклоалкила, ОС₃₋₆-циклоалкила группы R3 может быть необязательно замещен одной-тремя группами, каждая из которых независимо выбрана из группы, состоящей из следующих: галоген, OH, ОС₁₋₆-алкил, SC₁₋₆-алкил, и N(C₁₋₆-alky)₂; и где один-три атома углерода C₁₋₆-алкила группы
 15 R3 могут необязательно быть заменены на один или два фрагмента, которые выбраны из группы, состоящей из следующих: NH, N(C₁₋₆-алкил), O, и S;

R4 и **R5** каждый независимо выбран из группы, состоящей из следующих: H и C₁₋₆-алкил;

20 **R3** и **R4** могут вместе с атомом, к которому они присоединены, образовывать 3-9-членное карбоциклическое кольцо, которое необязательно может содержать один-три гетероатома, которые выбраны из группы, состоящей из N, O, и S, или

R3 и **R5** могут вместе с атомами, к которым они присоединены, образовывать 3-9-членное бициклическое кольцо, которое необязательно может содержать один-три гетероатома, которые выбраны из группы, состоящей из N, O, и S;

25 **R6** выбран из группы, состоящей из следующих: H, C₁₋₆-алкил, CN, CF₃, OCF₃, C₃₋₆-циклоалкил, ОС₁₋₆-алкил, и ОС₃₋₆-циклоалкил,

R7 выбран из группы, состоящей из следующих: H и ОС₁₋₆-алкил;
 или его фармацевтически приемлемой соли вместе с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями.

30 В особом варианте осуществления, вышеуказанное изобретение относится к фармацевтической композиции, где бактериальный или грибковый тяжелый сепсис и септический шок пациента связаны с ОРДС, который связан с инфекцией.

В другом варианте осуществления изобретение относится к фармацевтической композиции, которая содержит соединение формулы (I) для применения в способе

лечения пациента с системной воспалительной реакцией на бактериальную или грибковую инфекцию, такой как тяжелый сепсис и бактериальный или грибковый септический шок и/или возникающие в связи с ними состояния, где

R1 формулы (I) выбран из группы, состоящей из следующих: CF_3 , галоген, OC_{3-6} -циклоалкил и OC_{1-6} -алкил, необязательно замещенный одним-тремя галогенами, и C_{3-6} -циклоалкил, необязательно замещенный 1 - 3 галогенными группами,

R2 формулы (I) представляет собой OC_{1-6} -алкил,

R3 формулы (I) выбран из группы, состоящей из следующих: H и C_{1-6} -алкил, необязательно замещенный OH или OC_{1-6} -алкилом,

R4 формулы (I) представляет собой H,

R5 формулы (I) представляет собой H,

R3 и **R4** формулы (I) могут вместе с атомом, к которому они присоединены, образовывать 3-9-членное карбоциклическое кольцо, которое необязательно может содержать один-три гетероатома, которые выбраны из группы, состоящей из N и O; или

R3 и **R5** формулы (I) могут вместе с атомами, к которым они присоединены, образовывать 3-9-членное бициклическое кольцо, которое необязательно может содержать один-три гетероатома, которые выбраны из группы, состоящей из N и O;

R6 формулы (I) выбран из группы, состоящей из следующих: H, C_{1-6} -алкил, OC_{1-6} -алкил, и OC_{3-6} -циклоалкил,

R7 формулы (I) выбран из группы, состоящей из следующих: H и OC_{1-6} -алкил такой как метокси,

или его фармацевтически приемлемую соль.

В дополнительном варианте осуществления изобретение относится к фармацевтической композиции, которая содержит соединение формулы (I) для применения в способе лечения пациента с бактериальным или грибковым тяжелым сепсисом и бактериальным или грибковым септическим шоком и/или возникающими в связи с ними состояниями, где

A представляет собой CH, и **Y** представляет собой N, или

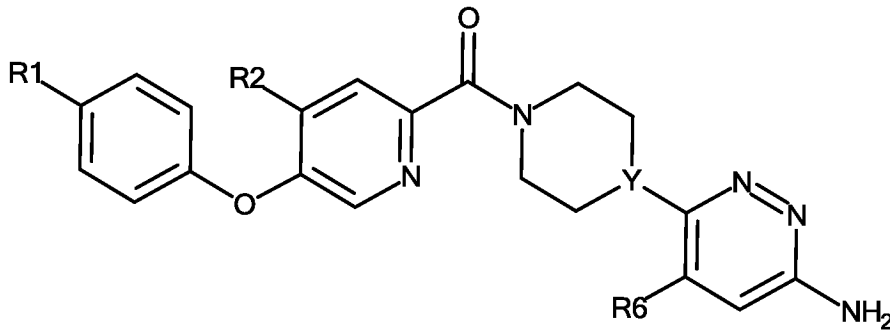
A представляет собой CH, и **Y** представляет собой CH, или

A представляет собой N, и **Y** представляет собой CH,

или его фармацевтически приемлемую соль.

В ещё одном дополнительном варианте осуществления изобретение относится к фармацевтической композиции, которая содержит соединение формулы (I) для применения в способе лечения пациента с бактериальным или грибковым тяжелым

сепсисом и бактериальным или грибковым септическим шоком и/или возникающими в связи с ними состояниями, где соединение формулы (I) имеет структуру



где

5 **Y** представляет собой CH или N,

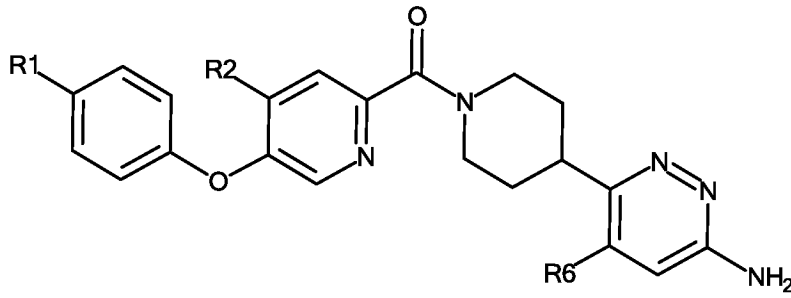
R1 выбран из группы, состоящей из следующих: CF₃, галоген, ОС₃₋₆-циклоалкил, и ОС₁₋₆-алкил, необязательно замещенный одним-тремя галогенами, и незамещенный циклогексил или циклогексил, замещенный группой, выбранной из группы, состоящей из следующих: фтор (F), незамещенный -CH₃, -CH₃, замещенный 1-3 атомами фтора, 10 незамещенный -CH₂CH₃, -CH₂CH₃, замещенный 1-5 атомами фтора, незамещенный пропил и пропил, замещенный 1-7 атомами фтора;

R2 выбран из группы, состоящей из следующих: H, -CH₃, -CH₂CH₃, -циклопропил, -циклобутил, -циклопентил, -циклогексил, и ОС₁₋₆-алкил, такой как -O-CH₃, -O-CH₂CH₃, O-CF₃, гидроксиметил, гидроксипропил; и

15 **R6** выбран из группы, состоящей из следующих: H (водород), незамещенный метил, незамещенный этил, незамещенный пропил или метил, замещенный 1-3 атомами фтора, этил, замещенный 1-5 атомами фтора, и пропил, замещенный 1-7 атомами фтора;

20 **R7** выбран из группы, состоящей из следующих: H и ОС₁₋₆-алкил, или его фармацевтически приемлемую соль.

В другом варианте осуществления изобретение относится к фармацевтической композиции, которая содержит соединение формулы (I) которое имеет структуру



для применения в способе лечения пациента с бактериальным или грибковым тяжелым сепсисом и бактериальным или грибковым септическим шоком и/или возникающими в связи с ними состояниями, где

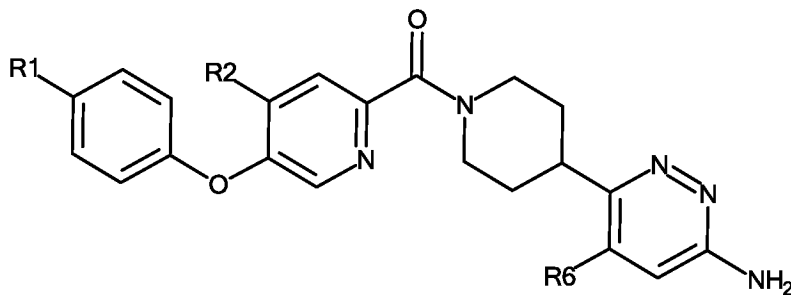
5 **R1** представляет собой незамещенный метил, этил или пропил или метил, этил или пропил, замещенный 1-7 атомами фтора, или фтор,

R2 представляет собой OC_{1-6} -алкил, такой как метокси, этокси или пропокси,

10 **R6** выбран из группы, состоящей из следующих: H, незамещенный метил, незамещенный этил и незамещенный пропил, метил, замещенный 1-3 атомами фтора, этил, замещенный 1-5 атомами фтора, и пропил, замещенный 1-7 атомами фтора; метокси, этокси, пропокси, и циклилпропилокси,

или его фармацевтически приемлемую соль.

В другом варианте осуществления изобретение относится к фармацевтической композиции, которая содержит соединение формулы (I) которое имеет структуру



15 для применения для лечения пациента с бактериальным или грибковым тяжелым сепсисом и бактериальным или грибковым септическим шоком и/или возникающими в связи с ними состояниями, где

20 **R1** представляет собой незамещенный метил, этил или пропил или метил, этил или пропил, замещенный 1-7 атомами фтора, или фтор,

R2 выбран из OC_{1-6} -алкила, как например, метокси, этокси и пропокси,

R6 выбран из группы, состоящей из следующих: H, незамещенный метил, незамещенный этил и незамещенный пропил, метил, замещенный 1-3 атомами фтора,

этил, замещенный 1-5 атомами фтора, и пропил, замещенный 1-7 атомами фтора; метокси, этокси, пропокси и циклилпропилокси,

или его фармацевтически приемлемую соль.

В другом варианте осуществления изобретение относится к фармацевтической композиции, которая содержит соединение формулы (I) для применения в способе
5 лечения пациента с бактериальным или грибковым тяжелым сепсисом и септическим шоком и/или возникающими в связи с ними состояниями, где

Y представляет собой СН, и **A** представляет собой N,

R1 представляет собой Cl, F, метокси, изопропокси, трифторметил,
10 дифторметокси, циклопропилокси,

R2 представляет собой метокси или этокси,

R3, R4 и **R5** каждый представляет собой H,

R6 представляет собой H, метил, метокси или этокси,

R7 представляет собой H,

15 или его фармацевтически приемлемую соль.

В другом варианте осуществления изобретение относится к фармацевтической композиции, которая содержит соединение формулы (I) для применения в способе
лечения пациента с бактериальным или грибковым тяжелым сепсисом и септическим
шоком и/или возникающими в связи с ними состояниями, где

20 **Y** представляет собой СН, и **A** представляет собой СН,

R1 представляет собой Cl, F, метокси, трифторметил,

R2 представляет собой метокси или этокси,

R3, R4 и **R5** каждый представляет собой H,

R6 представляет собой H, метил, метокси, или этокси,

25 **R7** представляет собой H,

или его фармацевтически приемлемую соль.

В другом варианте осуществления, изобретение относится к фармацевтической композиции, которая содержит соединение формулы (I) для применения в способе
лечения пациента с бактериальным или грибковым тяжелым сепсисом и септическим
шоком и/или возникающими в связи с ними состояниями, где

30 **Y** представляет собой N, и **A** представляет собой СН,

R1 представляет собой H или фтор,

R2 представляет собой метокси,

R3 выбран из группы, состоящей из следующих: H, 2-гидроксиметил, и гидроксиэтил,

R4 представляет собой H,

R5 представляет собой H,

5 **R3** и **R4** могут соединяться с образованием спироциклического кольца, или

R3 и **R5** могут вместе с атомами, к которым они присоединены, образовывать бициклическое кольцо,

R6 выбран из группы, состоящей из следующих: H и метокси,

10 **R7** представляет собой H,

или его фармацевтически приемлемую соль.

В другом варианте осуществления изобретение относится к фармацевтической композиции, которая содержит соединение формулы (I) для применения в способе лечения пациента с бактериальным или грибковым тяжелым сепсисом и септическим шоком и/или возникающими в связи с ними состояниями, где

15 **R1** представляет собой C₁₋₆-алкил, необязательно замещенный 1 - 3 группами, независимо выбранными из группы, состоящей из следующих: галоген и C₃₋₆-циклоалкил,

R2 представляет собой OC₁₋₆-алкил,

20 **R3**, **R4** и **R5** каждый представляет собой H,

R6 выбран из группы, состоящей из следующих: H, C₁₋₆-алкил, и OC₁₋₆-алкил,

R7 представляет собой H,

или его фармацевтически приемлемую соль.

В другом варианте осуществления изобретение относится к фармацевтической композиции, которая содержит соединение формулы (I) для применения в способе лечения пациента с бактериальным или грибковым тяжелым сепсисом и септическим шоком и/или возникающими в связи с ними состояниями, где

25 **R1** представляет собой группу, выбранную из группы, состоящей из следующих: этил, пропил, изопропил, изобутил, циклопропилметил, циклобутилметил, 2,2-диметилпропил, 1-метилциклопропилметил, 1-фторметилциклопропилметил, 1-циклопропилэтил, 2-циклопропилэтил, циклопентил, циклогексил, 2,2-дифторциклобутилметил, 3,3-дифторциклобутилметил, 3-

30 (трифторметил)циклобутилметил, и 3,3,3-трифтор-2-метил-пропил,
R2 представляет собой метокси,

R3, R4 и R5 каждый представляет собой H,

R6 выбран из группы, состоящей из следующих: H, метил, и метокси,

R7 представляет собой H;

или его фармацевтически приемлемую соль.

5 В другом варианте осуществления изобретение относится к фармацевтической композиции, которая содержит соединение формулы (I) для применения в способе лечения пациента с бактериальным или грибковым тяжелым сепсисом и септическим шоком и/или возникающими в связи с ними состояниями, где

Y представляет собой СН, и **A** представляет собой N;

10 **R1** представляет собой группу, выбранную из группы, состоящей из следующих: пропил, изопропил, изобутил, циклопропилметил, циклобутилметил, 2,2-диметилпропил, 1-циклопропилэтил, 2-циклопропилэтил, и циклогексил,

R2 представляет собой метокси,

R3, R4 и R5 каждый представляет собой H,

15 **R6** выбран из группы, состоящей из следующих: H, метил, и метокси,

R7 представляет собой H,

или его фармацевтически приемлемую соль.

В другом варианте осуществления изобретение относится к фармацевтической композиции, которая содержит соединение формулы (I) для применения в способе
20 лечения пациента с бактериальным или грибковым тяжелым сепсисом и септическим шоком и/или возникающими в связи с ними состояниями, где

Y представляет собой СН, и **A** представляет собой СН,

R1 представляет собой группу, выбранную из группы, состоящей из следующих:
25 этил, пропил, изопропил, изобутил, циклопропилметил, циклобутилметил, 2,2-диметилпропил, 1-метилциклопропилметил, 1-фторметилциклопропилметил, 1-циклопропилэтил, 2-циклопропилэтил, циклопентил, циклогексил, 2,2-дифторциклобутилметил, 3,3-дифторциклобутилметил, 3-
(трифторметил)циклобутилметил, и 3,3,3-трифтор-2-метил-пропил,

R2 представляет собой метокси,

30 **R3, R4 и R5** каждый представляет собой H,

R6 выбран из группы, состоящей из следующих: H, метил, и метокси,

R7 представляет собой H,

или его фармацевтически приемлемую соль.

В другом варианте осуществления изобретение относится к фармацевтической композиции, которая содержит соединение формулы (I) для применения в способе лечения пациента с бактериальным или грибковым тяжелым сепсисом и септическим шоком и/или возникающими в связи с ними состояниями, где

5 **R3** и **R4** вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-членное карбоциклическое кольцо,

или его фармацевтически приемлемую соль.

В другом варианте осуществления изобретение относится к фармацевтической композиции, которая содержит соединение формулы (I) для применения в способе
10 лечения пациента с бактериальным или грибковым тяжелым сепсисом и септическим шоком и/или возникающими в связи с ними состояниями, где

R3 и **R5** вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3-9-членное бициклическое кольцо, которое необязательно может содержать один-два гетероатома, которые независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: N и O, и

15 или его фармацевтически приемлемую соль.

В другом варианте осуществления изобретение относится к фармацевтической композиции, которая содержит соединение формулы (I) для применения в способе
лечения пациента с бактериальным или грибковым тяжелым сепсисом и септическим шоком и/или возникающими в связи с ними состояниями, где

20 **Y** представляет собой CH,

A представляет собой N,

R2 представляет собой OCH₃; и

R3, R4, R5 и **R7** каждый представляет собой H,

или его фармацевтически приемлемую соль.

25 В другом варианте осуществления изобретение относится к соединению формулы (I) для применения в способе лечения пациента с бактериальным или грибковым тяжелым сепсисом и септическим шоком и/или возникающими в связи с ними состояниями, где

R1 представляет собой фенил, необязательно замещенный 1 - 3 группами,
30 независимо выбранными из группы, состоящей из следующих: метил, этил или пропил или метил, этил или пропил, замещенный 1-7 атомами фтора, CF₃, галоген, C₃₋₆-циклоалкил, OC₃₋₆-циклоалкил, и OC₁₋₆-алкил, необязательно замещенный одним-тремя галогенами; и

R6 представляет собой H; или OCH₃,

или к его фармацевтически приемлемой соли.

В другом варианте осуществления изобретение относится к фармацевтической композиции, которая содержит соединение формулы (I) для применения в способе лечения пациента с бактериальным или грибковым тяжелым сепсисом и септическим шоком и/или возникающими в связи с ними состояниями, где

R1 выбран из группы, состоящей из следующих: незамещенный фенил или фенил, замещенный 1 - 3 группами, независимо выбранными из группы, состоящей из следующих: незамещенный метил, незамещенный этил, незамещенный пропил, метил, замещенный 1-3 атомами фтора, этил, замещенный 1-5 атомами фтора, и пропил, замещенный 1-7 атомами фтора, галоген, ОС₃₋₆-циклоалкил, и ОС₁₋₆-алкил, обязательно замещенный одним-тремя галогенами;

R2 представляет собой ОСН₃ или ОСН₂СН₃,

R3, R4, R5, R6, и R7 каждый представляет собой Н; и
или его фармацевтически приемлемую соль.

В другом варианте осуществления изобретение относится к фармацевтической композиции, которая содержит соединение формулы (I) для применения в способе лечения пациента с бактериальным или грибковым тяжелым сепсисом и септическим шоком и/или возникающими в связи с ними состояниями, где

R1 выбран из группы, состоящей из следующих: незамещенный фенил или фенил, замещенный 1 - 3 группами, независимо выбранными из следующих: CF₃, галоген, ОС₃₋₆-циклоалкил, незамещенный ОС₁₋₆-алкил и ОС₁₋₆-алкил, замещенный в алкильном фрагменте одним-тремя галогенами;

R2 представляет собой ОСН₃ или ОСН₂СН₃,

R3, R4, R5 и R7 каждый представляет собой Н,

R6 представляет собой СН₃ или ОСН₃,

Y представляет собой СН; и

A представляет собой N,

или его фармацевтически приемлемую соль.

В другом варианте осуществления изобретение относится к фармацевтической композиции, которая содержит соединение формулы (I) для применения в способе лечения пациента с бактериальным или грибковым тяжелым сепсисом и септическим шоком и/или возникающими в связи с ними состояниями,

или его фармацевтически приемлемую соль.

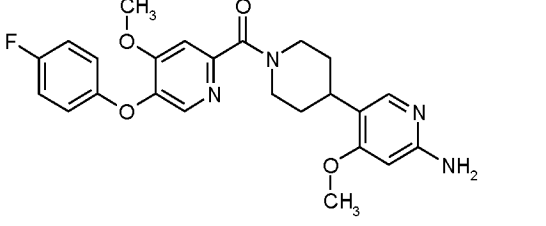
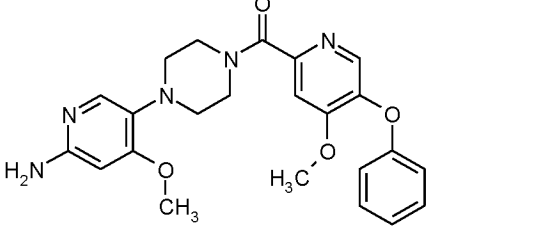
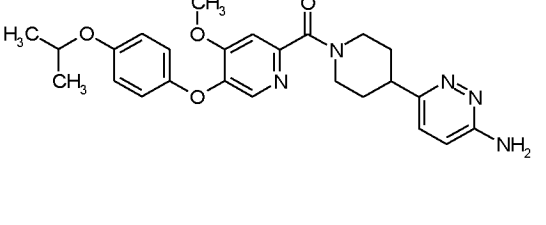
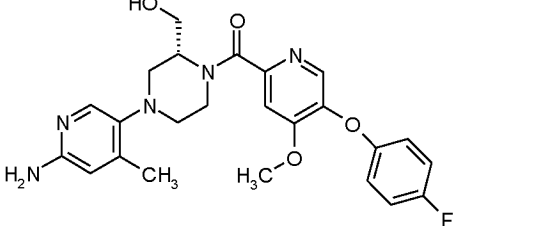
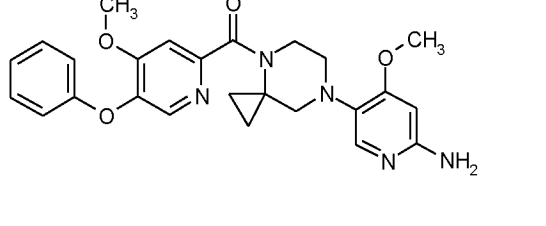
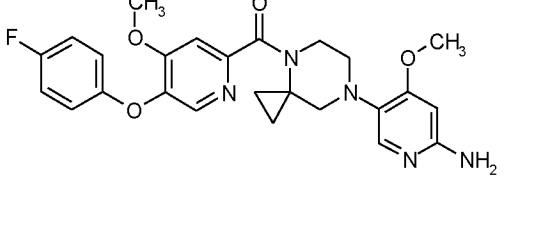
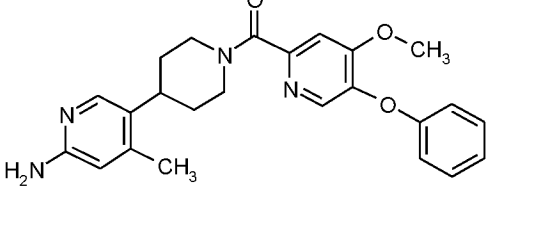
В другом варианте осуществления изобретение относится к фармацевтической композиции, которая содержит соединение формулы (I) для применения в способе лечения пациента с бактериальным или грибковым тяжелым сепсисом и бактериальным или грибковым септическим шоком и/или возникающими в связи с ними состояниями, где соединение выбрано из группы соединений 1-95, показанных в Таблице 1 ниже, или его фармацевтически приемлемую соль.

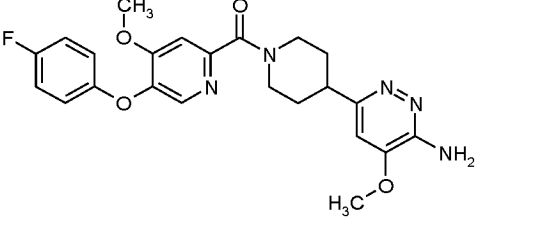
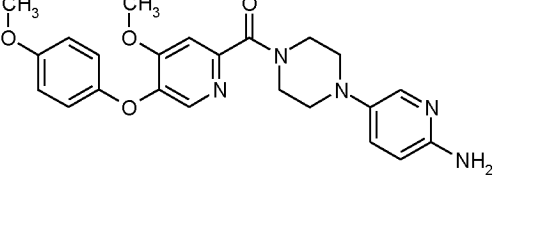
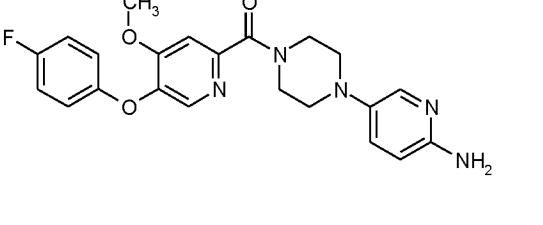
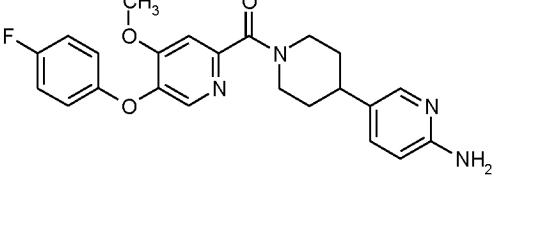
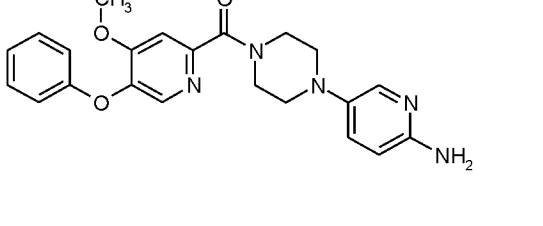
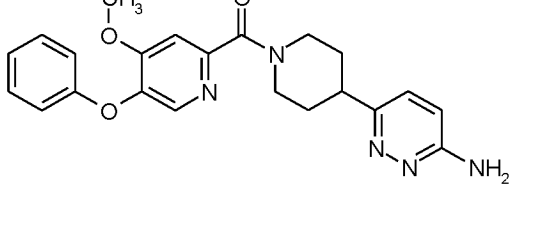
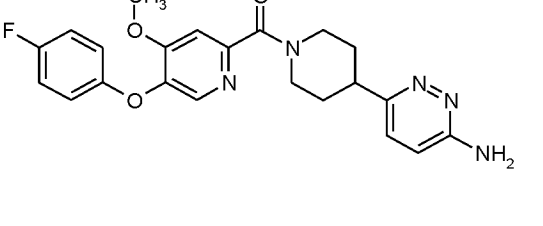
Фармацевтическая композиция, которая содержит соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, также содержит фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, для применения в способе лечения пациента с бактериальным или грибковым тяжелым сепсисом и септическим шоком и/или возникающими в связи с ними состояниями.

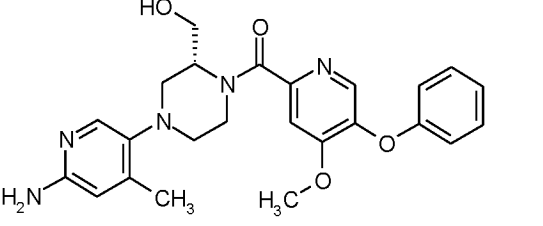
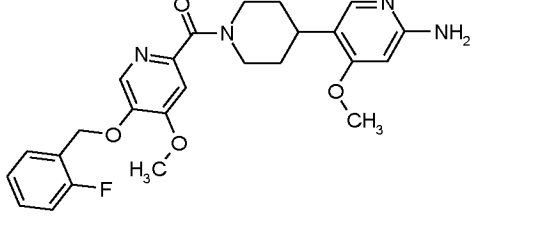
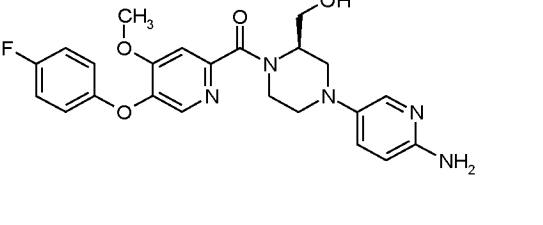
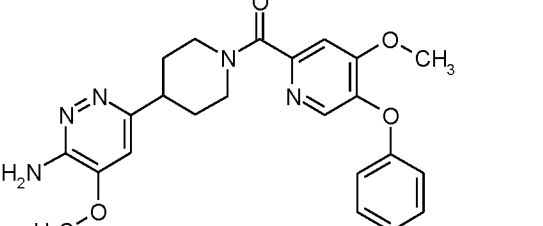
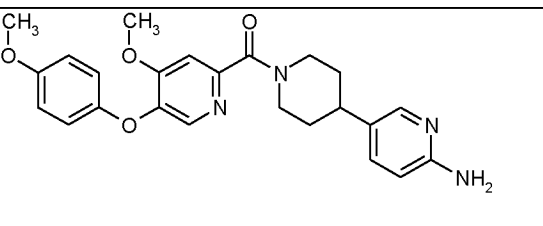
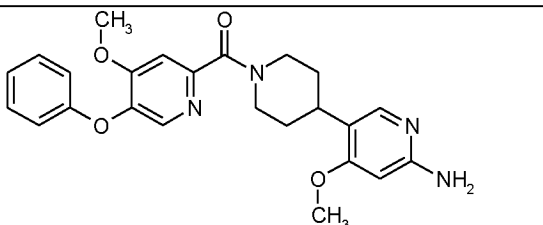
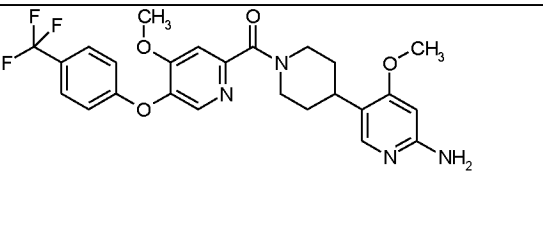
В Таблице 1 ниже показаны отдельные соединения, которые можно использовать в фармацевтических композициях, описанных в данном документе.

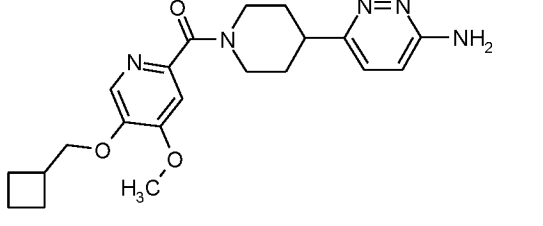
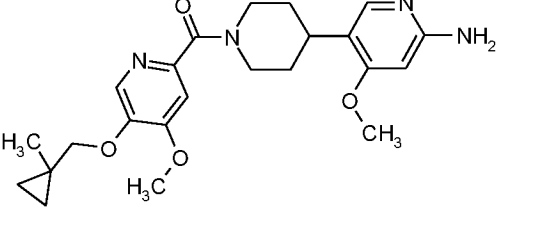
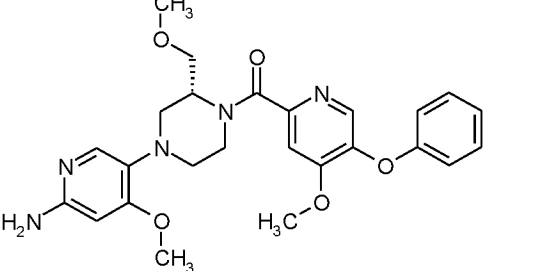
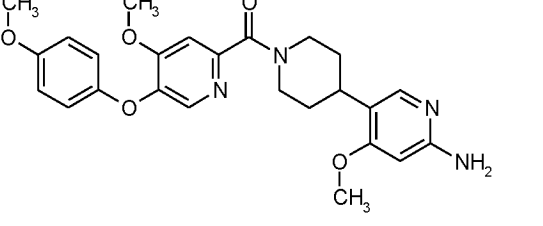
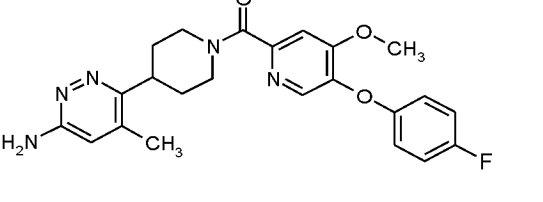
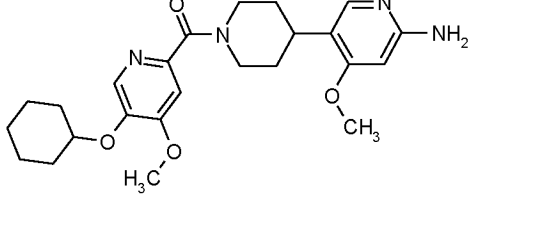
Таблица 1: отдельные соединения для лечения бактериального или грибкового тяжелого сепсиса и септического шока и/или возникающих в связи с ними состояний

Соединение №	Структура	Название соединения
1		[4-(6-Амино-4-метокси-пиридин-3-ил)-пиперазин-1-ил]-[5-(4-фтор-фенокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон
2		(6-Амино-4-метил-3',4',5',6'-тетрагидро-2'Н-[3,4']бипиридинил-1'-ил)-[5-(4-фтор-фенокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон
3		(6-Амино-3',4',5',6'-тетрагидро-2'Н-[3,4']бипиридинил-1'-ил)-(4-метокси-5-фенокси-пиридин-2-ил)-метанон

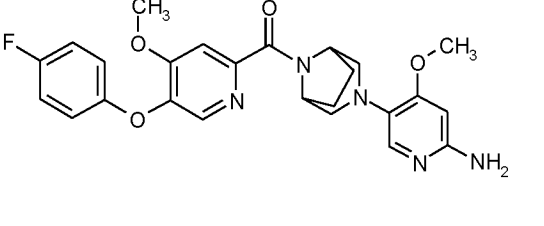
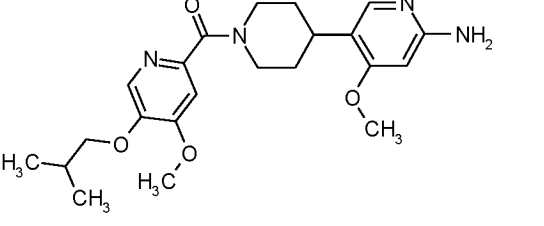
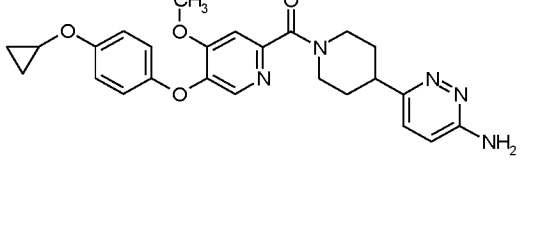
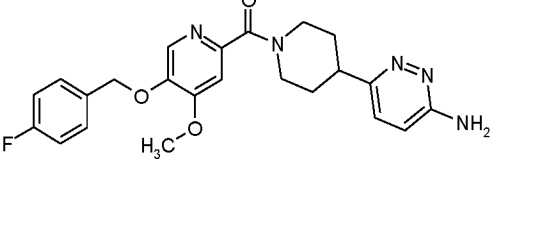
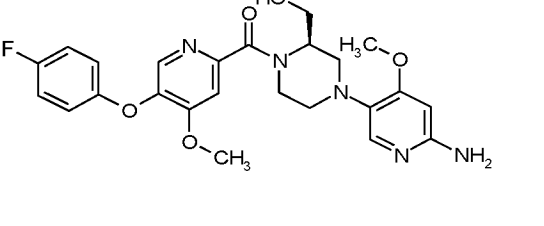
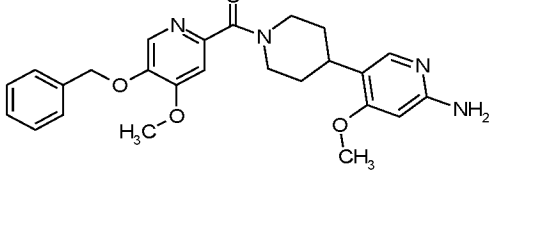
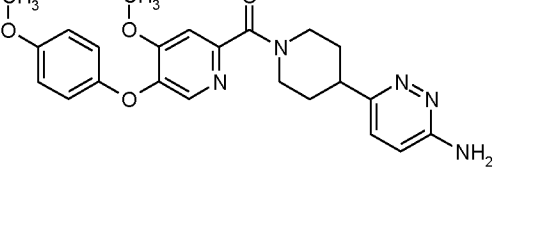
Соединение №	Структура	Название соединения
4		(6-Амино-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагидро-2'Н-[3,4']бипиридинил-1'-ил)-[5-(4-фтор-фенокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон
5		[4-(6-Амино-4-метокси-пиридин-3-ил)-пиперазин-1-ил]-(4-метокси-5-фенокси-пиридин-2-ил)-метанон
6		[4-(6-Амино-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-[5-(4-изопропокси-фенокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон
7		[(R)-4-(6-Амино-4-метил-пиридин-3-ил)-2-гидроксиметил-пиперазин-1-ил]-[5-(4-фтор-фенокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон
8		[7-(6-Амино-4-метокси-пиридин-3-ил)-4,7-диаза-спиро[2.5]окт-4-ил]-[4-метокси-5-фенокси-пиридин-2-ил)-метанон
9		[7-(6-Амино-4-метокси-пиридин-3-ил)-4,7-диаза-спиро[2.5]окт-4-ил]-[5-(4-фтор-фенокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон
10		(6-Амино-4-метил-3',4',5',6'-тетрагидро-2'Н-[3,4']бипиридинил-1'-ил)-(4-метокси-5-фенокси-пиридин-2-ил)-метанон

Соединение №	Структура	Название соединения
11		[4-(6-Амино-5-метокси-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-[5-(4-фтор-фенокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон
12		[4-(6-Амино-пиридин-3-ил)-пиперазин-1-ил]-[4-метокси-5-(4-метокси-фенокси)-пиридин-2-ил]-метанон
13		[4-(6-Амино-пиридин-3-ил)-пиперазин-1-ил]-[5-(4-фтор-фенокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон
14		(6-Амино-3',4',5',6'-тетрагидро-2'Н-[3,4']бипиридинил-1'-ил)-[5-(4-фтор-фенокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон
15		[4-(6-Амино-пиридин-3-ил)-пиперазин-1-ил]-[4-метокси-5-фенокси-пиридин-2-ил]-метанон
16		[4-(6-Амино-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-[4-метокси-5-фенокси-пиридин-2-ил]-метанон
17		[4-(6-Амино-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-[5-(4-фтор-фенокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон

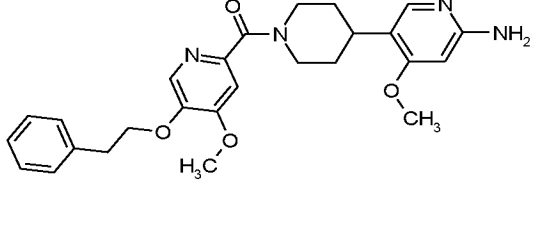
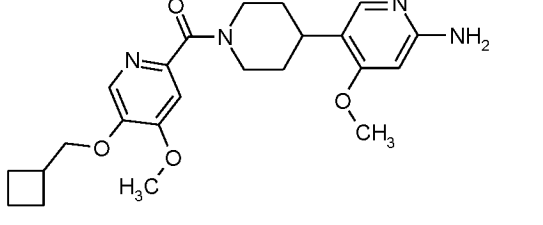
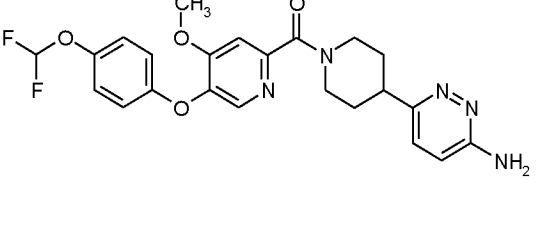
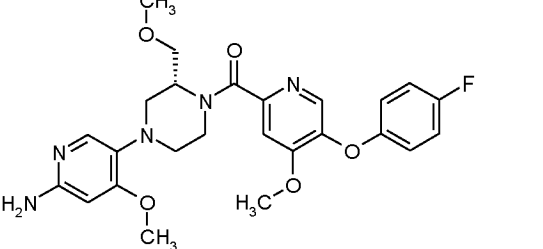
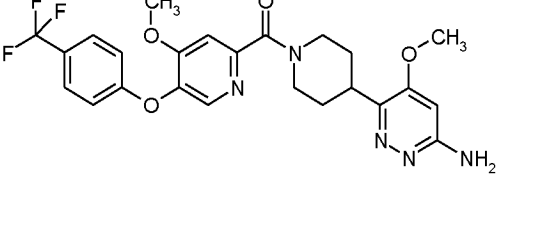
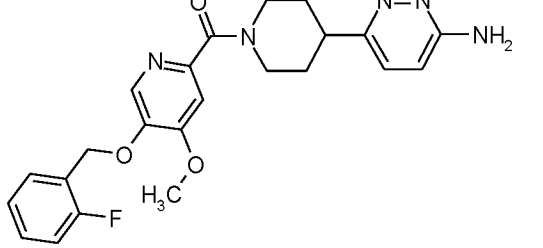
Соединение №	Структура	Название соединения
18		[(<i>R</i>)-4-(6-Амино-4-метил-пиридин-3-ил)-2-гидроксиметил-пиперазин-1-ил]-(4-метокси-5-фенокси-пиридин-2-ил)-метанон
19		(6-Амино-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагидро-2H-[3,4]бипиридинил-1'-ил)-[5-(2-фтор-бензилокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон
20		[(<i>R</i>)-4-(6-Амино-пиридин-3-ил)-2-гидроксиметил-пиперазин-1-ил]-[5-(4-фтор-фенокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон
21		[4-(6-Амино-5-метокси-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-(4-метокси-5-фенокси-пиридин-2-ил)-метанон
22		(6-Амино-3',4',5',6'-тетрагидро-2H-[3,4]бипиридинил-1'-ил)-[4-метокси-5-(4-метокси-фенокси)-пиридин-2-ил]-метанон
23		(6-Амино-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагидро-2H-[3,4]бипиридинил-1'-ил)-(4-метокси-5-фенокси-пиридин-2-ил)-метанон
24		(6-Амино-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагидро-2H-[3,4]бипиридинил-1'-ил)-[4-метокси-5-(4-трифторметил-фенокси)-пиридин-2-ил]-метанон

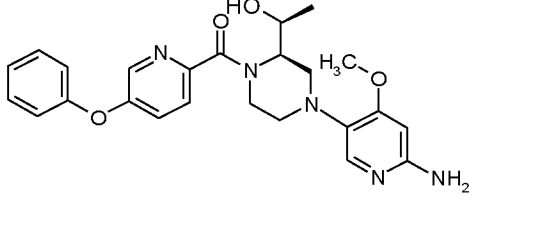
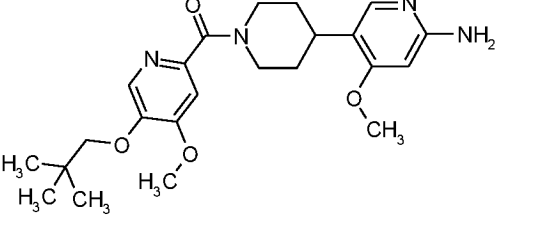
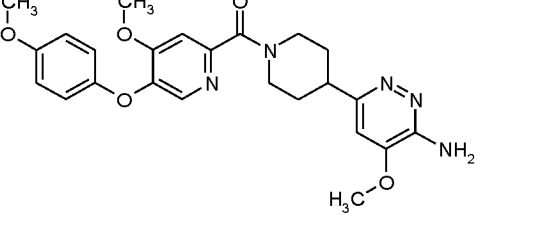
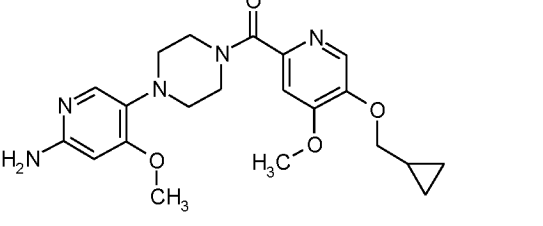
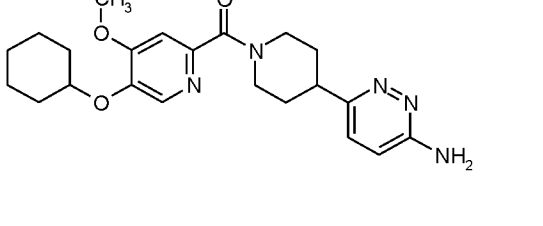
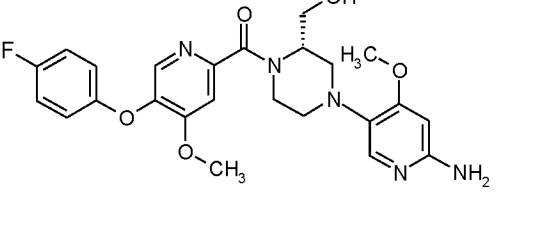
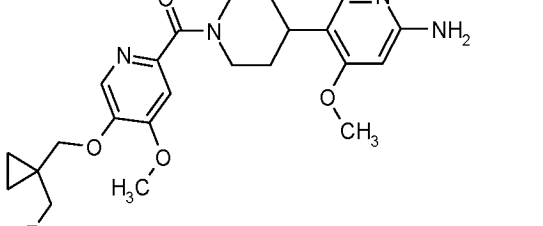
Соединение №	Структура	Название соединения
25		[4-(6-Амино-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-(5-циклобутилметокси-4-метокси-пиридин-2-ил)-метанон
26		(6-Амино-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагидро-2'H-[3,4']бипиридинил-1'-ил)-[4-метокси-5-(1-метил-циклопропилметокси)-пиридин-2-ил]-метанон
27		[(R)-4-(6-Амино-4-метокси-пиридин-3-ил)-2-метоксиметил-пиперазин-1-ил]-(4-метокси-5-фенокси-пиридин-2-ил)-метанон
28		(6-Амино-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагидро-2'H-[3,4']бипиридинил-1'-ил)-[4-метокси-5-(4-метокси-фенокси)-пиридин-2-ил]-метанон
29		[4-(6-Амино-4-метил-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-[5-(4-фтор-фенокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон
30		(6-Амино-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагидро-2'H-[3,4']бипиридинил-1'-ил)-(5-циклогексилокси-4-метокси-пиридин-2-ил)-метанон

Соединение №	Структура	Название соединения
31		[4-(6-Амино-4-метил-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-(4-метокси-5-фенокси-пиридин-2-ил)-метанон
32		(6-Амино-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагидро-2'Н-[3,4']бипиридинил-1'-ил)-[5-(4-фтор-бензилокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон
33		[4-(6-Амино-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-[4-метокси-5-(4-трифторметил-фенокси)-пиридин-2-ил]-метанон
34		[4-(6-Амино-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-[5-(4-хлор-фенокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон
35		(6-Амино-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагидро-2'Н-[3,4']бипиридинил-1'-ил)-(5-циклопентилокси-4-метокси-пиридин-2-ил)-метанон
36		[4-(6-Амино-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-[5-изобутоксид-4-метокси-пиридин-2-ил)-метанон
37		(6-Амино-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагидро-2'Н-[3,4']бипиридинил-1'-ил)-(5-циклопропилметокси-4-метокси-пиридин-2-ил)-метанон

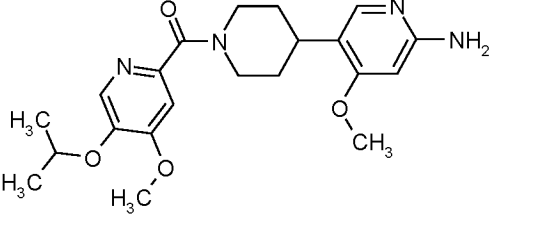
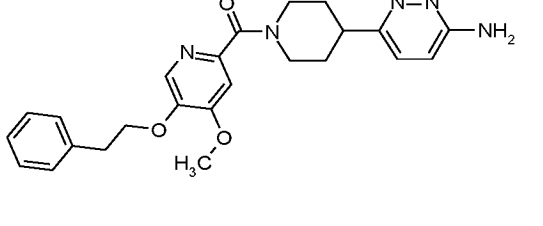
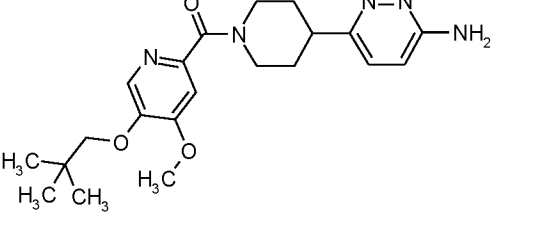
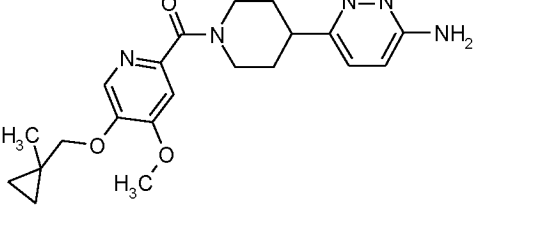
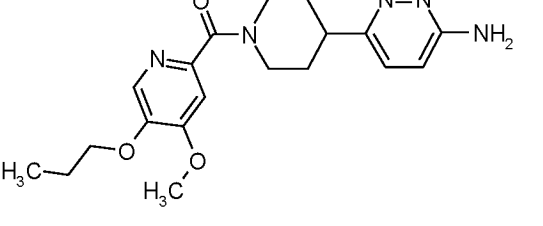
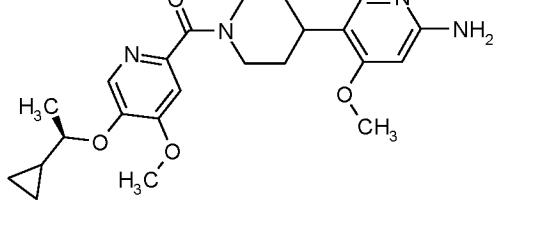
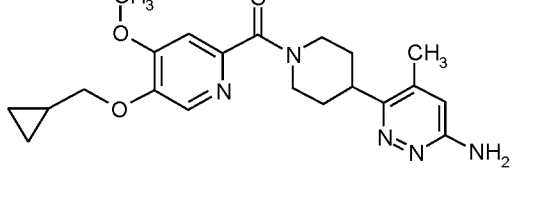
Соединение №	Структура	Название соединения
38		[3-(6-Амино-4-метокси-пиридин-3-ил)-3,8-диаза-бицикло[3.2.1]окт-8-ил]-[5-(4-фтор-фенокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон
39		(6-Амино-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагидро-2H-[3,4']бипиридинил-1'-ил)-(5-изобутоксид-4-метокси-пиридин-2-ил)-метанон
40		[4-(6-Амино-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-[5-(4-циклопропокси-фенокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон
41		[4-(6-Амино-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-[5-(4-фтор-бензилокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон
42		[(R)-4-(6-Амино-4-метокси-пиридин-3-ил)-2-гидроксиметил-пиперазин-1-ил]-[5-(4-фтор-фенокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон
43		(6-Амино-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагидро-2H-[3,4']бипиридинил-1'-ил)-(5-бензилокси-4-метокси-пиридин-2-ил)-метанон
44		[4-(6-Амино-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-[4-метокси-5-(4-метокси-фенокси)-пиридин-2-ил]-метанон

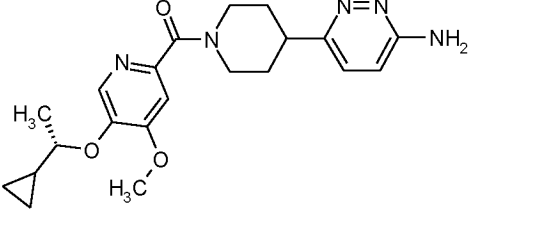
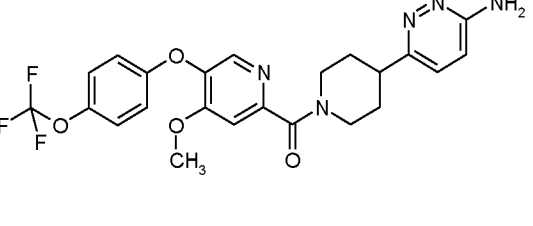
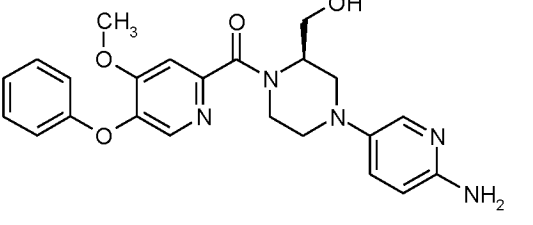
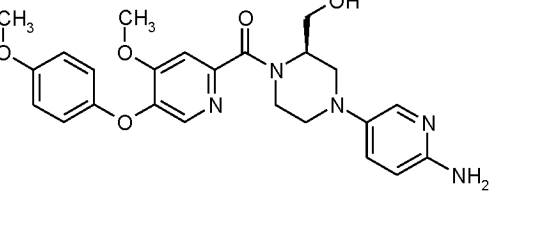
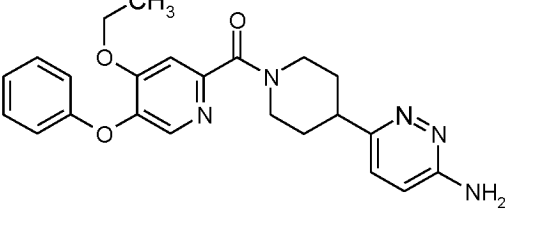
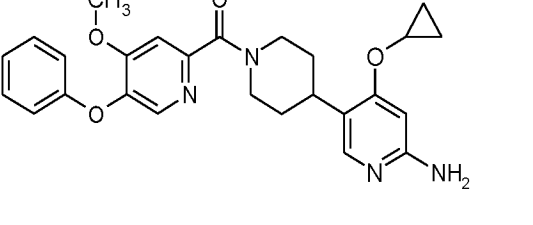
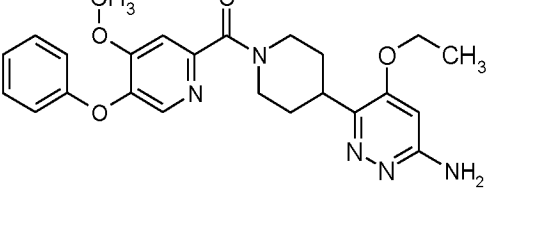
Соединение №	Структура	Название соединения
45		(6-Амино-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагидро-2'Н-[3,4']бипиридинил-1'-ил)-[5-(3,3-дифтор-циклобутилметокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон
46		(6-Амино-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагидро-2'Н-[3,4']бипиридинил-1'-ил)-(4-метокси-5-пропокси-пиридин-2-ил)-метанон
47		[4-(6-Амино-4-метокси-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-[4-метокси-5-фенокси-пиридин-2-ил]-метанон
48		(6-Амино-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагидро-2'Н-[3,4']бипиридинил-1'-ил)-[5-(2-циклопропил-этокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон
49		[4-(6-Амино-4-метокси-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-[5-(4-фтор-фенокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон
50		(1 <i>R</i>)-1-[(2 <i>R</i>)-4-(6-амино-4-метоксипиридин-3-ил)-1-(5-феноксипиридин-2-карбонил)пиперазин-2-ил]этан-1-ол
51		[3-(6-Амино-4-метокси-пиридин-3-ил)-3,8-диаза-бицикло[3.2.1]окт-8-ил]-[4-метокси-5-фенокси-пиридин-2-ил]-метанон

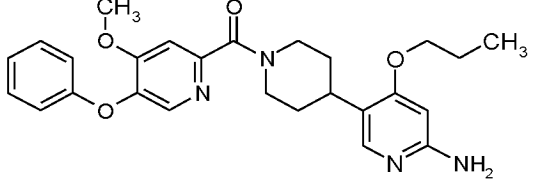
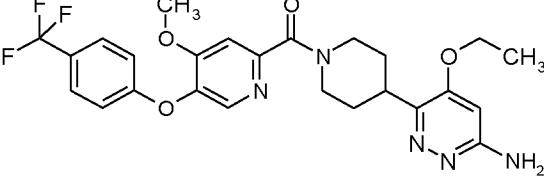
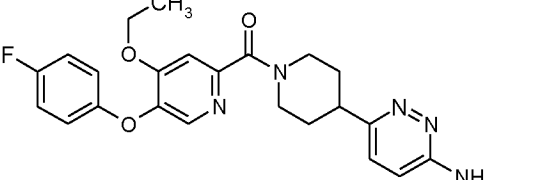
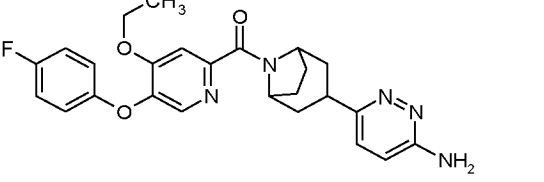
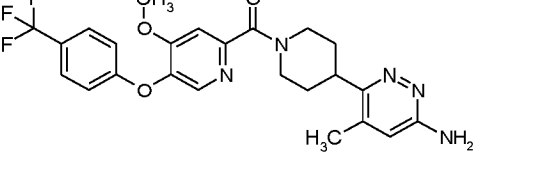
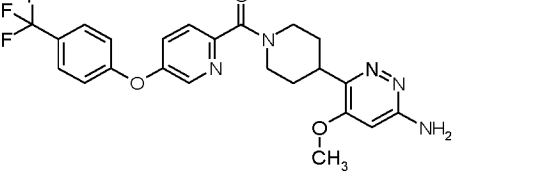
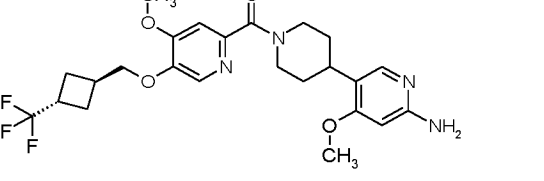
Соединение №	Структура	Название соединения
52		(6-Амино-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагидро-2'H-[3,4']бипиридинил-1'-ил)-(4-метокси-5-фенэтилокси-пиридин-2-ил)-метанон
53		(6-Амино-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагидро-2'H-[3,4']бипиридинил-1'-ил)-(5-циклобутилметокси-4-метокси-пиридин-2-ил)-метанон
54		[4-(6-Амино-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-[5-(4-дифторметокси-фенокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон
55		[(R)-4-(6-Амино-4-метокси-пиридин-3-ил)-2-метоксиметил-пиперазин-1-ил]-[5-(4-фтор-фенокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон
56		[4-(6-Амино-4-метокси-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-[4-метокси-5-(4-трифторметил-фенокси)-пиридин-2-ил]-метанон
57		[4-(6-Амино-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-[5-(2-фтор-бензилокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон

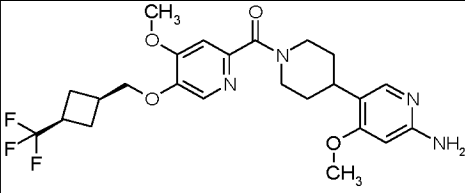
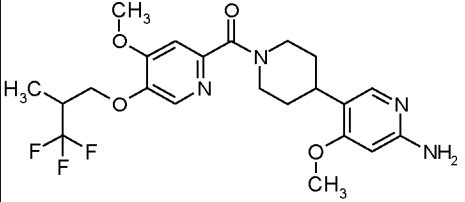
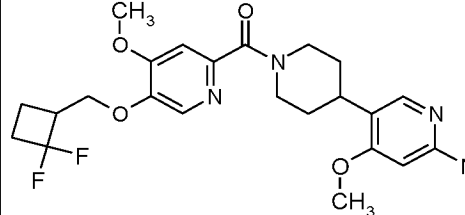
Соединение №	Структура	Название соединения
58		(1 <i>S</i>)-1-[(2 <i>R</i>)-4-(6-амино-4-метоксипиридин-3-ил)-1-(5-феноксипиридин-2-карбонил)пиперазин-2-ил]этан-1-ол
59		(6-Амино-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагидро-2Н-[3,4']бипиридинил-1'-ил)-[5-(2,2-диметил-пропокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон
60		[4-(6-Амино-5-метокси-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-[4-метокси-5-(4-метокси-фенокси)-пиридин-2-ил]-метанон
61		[4-(6-Амино-4-метокси-пиридин-3-ил)-пиперазин-1-ил]-[5-циклопропилметокси-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон
62		[4-(6-Амино-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-[5-циклогексилокси-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон
63		[(<i>S</i>)-4-(6-Амино-4-метокси-пиридин-3-ил)-2-гидроксиметил-пиперазин-1-ил]-[5-(4-фтор-фенокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон
64		(6-Амино-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагидро-2Н-[3,4']бипиридинил-1'-ил)-[5-(1-фторметил-циклопропилметокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон

Соединение №	Структура	Название соединения
65		(6-Амино-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагидро-2'Н-[3,4']бипиридинил-1'-ил)-(5-этокси-4-метокси-пиридин-2-ил)-метанон
66		[4-(6-Амино-4-метокси-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-[4-метокси-5-(4-метокси-фенокси)-пиридин-2-ил]-метанон
67		[4-(6-Амино-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-[5-(2-циклопропил-этокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон
68		[7-(6-Амино-4-метокси-пиридин-3-ил)-3-окса-9-аза-бицикло[3.3.1]нон-9-ил]-[4-метокси-5-фенокси-пиридин-2-ил]-метанон
69		[(<i>R</i>)-4-(6-Амино-4-метокси-пиридин-3-ил)-2-гидроксиметил-пиперазин-1-ил]-[4-метокси-5-фенокси-пиридин-2-ил]-метанон
70		(6-Амино-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагидро-2'Н-[3,4']бипиридинил-1'-ил)-[5-((<i>S</i>)-1-циклопропил-этокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон
71		[(<i>S</i>)-4-(6-Амино-4-метокси-пиридин-3-ил)-2-гидроксиметил-пиперазин-1-ил]-[4-метокси-5-фенокси-пиридин-2-ил]-метанон

Соединение №	Структура	Название соединения
72		(6-Амино-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагидро-2'Н-[3,4']бипиридинил-1'-ил)-(5-изопропокси-4-метокси-пиридин-2-ил)-метанон
73		[4-(6-Амино-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-(4-метокси-5-фенэтилокси-пиридин-2-ил)-метанон
74		[4-(6-Амино-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-[5-(2,2-диметилпропокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон
75		[4-(6-Амино-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-[4-метокси-5-(1-метил-циклопропилметокси)-пиридин-2-ил]-метанон
76		[4-(6-Амино-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-[4-метокси-5-пропокси-пиридин-2-ил)-метанон
77		(6-Амино-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагидро-2'Н-[3,4']бипиридинил-1'-ил)-[5-((R)-1-циклопропил-этокс)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон
78		[4-(6-Амино-4-метил-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-[5-циклопропилметокси-4-метокси-пиридин-2-ил)-метанон

Соединение №	Структура	Название соединения
79		[4-(6-Амино-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-[5-((<i>S</i>)-1-циклопропил-этокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон
80		[4-(6-Амино-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-[4-метокси-5-(4-трифторметокси-фенокси)-пиридин-2-ил]-метанон
81		[(<i>R</i>)-4-(6-Амино-пиридин-3-ил)-2-гидроксиметил-пиперазин-1-ил]-[4-метокси-5-фенокси-пиридин-2-ил]-метанон
82		[(<i>R</i>)-4-(6-Амино-пиридин-3-ил)-2-гидроксиметил-пиперазин-1-ил]-[4-метокси-5-(4-метокси-фенокси)-пиридин-2-ил]-метанон
83		[4-(6-Амино-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-[5-(фенокси)-4-этокси-пиридин-2-ил]-метанон
84		(6-Амино-4-циклопропокси-3',4',5',6'-тетрагидро-2'Н-[3,4']бипиридинил-1'-ил)-[5-(фенокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон
85		[4-(6-Амино-4-этокси-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-[4-метокси-5-(фенокси)-пиридин-2-ил]-метанон

Соединение №	Структура	Название соединения
86		(6-Амино-4-пропокси-3',4',5',6'-тетрагидро-2'H-[3,4']бипиридинил-1'-ил)-[5-(фенокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон
87		5-Этокси-6-(1-{4-метокси-5-[4-(трифторметил)фенокси]пиридин-2-карбонил}пиперидин-4-ил)пиридазин-3-амин
88		[4-(6-Амино-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-[5-(4-фтор-фенокси)-4-этоксипиридин-2-ил]-метанон
89		[3-(6-Амино-пиридазин-3-ил)-8-аза-бицикло[3.2.1]окт-8-ил]-[4-этоксипиридин-2-ил]-метанон
90		6-(1-{4-Метокси-5-[4-(трифторметил)фенокси]пиридин-2-карбонил}пиперидин-4-ил)-5-метилпиридазин-3-амин
91		5-Метокси-6-(1-{5-[4-(трифторметил)-фенокси]-пиридин-2-карбонил}пиперидин-4-ил)-пиридазин-3-амин
92		4-Метокси-5-[1-(4-метокси-5-{[транс-3-(трифторметил)циклобутил]-метокси}пиридин-2-карбонил)-пиперидин-4-ил]пиридин-2-амин

Соединение №	Структура	Название соединения
93		4-Метокси-5-[1-(4-метокси-5-[[цис-3-(трифторметил)-циклобутил]метокси]-пиридин-2-карбонил)пиперидин-4-ил]пиридин-2-амин
94		4-Метокси-5-(1-{4-метокси-5-[(2)-3,3,3-трифтор-2-метилпропокси]-пиридин-2-карбонил} пиперидин-4-ил)пиридин-2-амин
95		5-(1-{5-[(2,2-Дифторциклобутил)-метокси]-4-метокси-пиридин-2-карбонил}-пиперидин-4-ил)-4-метокси-пиридин-2-амин

Фигуры 2.1 - 2.4 Примера 2 и **Фигуры 3.1 - 3.3** Примера 3 показывают, что соединение 17 значительно уменьшает транссудацию, подобно соединению 2 из WO/2029/161010.

5 Подробное описание изобретения

Соединения, показанные в Таблице 1, могут быть получены согласно методикам, описанным в WO2019/081637 и WO 2019/161010.

Изобретение относится к фармацевтической композиции, которая содержит любое из соединений 1 – 95, изображенных в Таблице 1, и их фармацевтически приемлемых солей, для применения в способе лечения пациента с системной воспалительной реакцией на бактериальную или грибковую инфекцию, такой как сепсис, бактериальный или грибковый тяжелый сепсис, или бактериальный или грибковый септический шок, или возникающее в связи с этим состояние, которое выбрано из группы, состоящей из следующих: ОРДС, связанный с инфекцией, тяжелый острый респираторный синдром (ТОРС) и ближневосточный респираторный синдром (БВРС).

В особом варианте осуществления любое из соединений 6, 16, 17, 29, 31, 33, 34, 40, 41, 44, 49, 54, 56, 57, 66, 80, 83, 85, 87, 88 и 90, изображенных в Таблице 1, или его

фармацевтически приемлемая соль содержится в фармацевтической композиции, которую вводят пациенту.

Подразумевается, что фармацевтическая композиция, которая содержит любое соединение для применения для лечения одним или несколькими из соединений 1-95 Таблицы 1, раскрытых выше, имеет соответствующий вариант осуществления во втором европейском формате медицинского применения

«фармацевтическая композиция, которая содержит соединение X для применения в терапии заболевания Y»,

где соединение X означает соединение формулы (I) или одно или несколько из соединений 1-95, раскрытых выше, а заболевание Y означает расстройство, связанное с бактериальным или грибковым сепсисом, бактериальным или грибковым тяжелым сепсисом, или бактериальным или грибковым септическим шоком.

В другом варианте осуществления изобретение относится к фармацевтической композиции, которая содержит соединение формулы (I), как определено выше, для применения для лечения бактериального или грибкового тяжелого сепсиса и септического шока и/или возникающих в связи с ними состояний.

ОБЩИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Терминам, не определенным здесь конкретно, следует придать значения, которые мог бы придать им специалист в данной области техники в свете описания и контекста. Однако, если не указано иначе, следующие термины, используемые в описании, имеют указанные значения и соблюдаются следующие соглашения.

В группе, радикалах или фрагментах, определенных ниже, количество атомов углерода часто указывается перед группой, например, C₁₋₆-алкил означает алкильную группу или радикал, имеющий от 1 до 6 атомов углерода. В общем, в таких группах, как NO, H₂N, (O)S, (O)₂S, NC (циано), HOOC, F₃C или подобных, квалифицированный специалист может увидеть точку(и) присоединения радикала к молекуле по свободным валентностям самой группы. Для комбинированной группы, содержащей две или более подгрупп, последняя названная подгруппа представляет собой точку присоединения радикала, например, заместитель «арил-C₁₋₃-алкил» означает арильную группу, которая присоединена к C₁₋₃-алкильной группе, последняя из которых присоединена к ядру или группе, к которой присоединен заместитель.

В случае, если соединение изображено в форме химического названия и в виде формулы, в случае любого несоответствия формула имеет преимущественную силу.

Термин «замещенный», используемый в настоящем документе, означает, что любой один или несколько водородов на обозначенном атоме заменены выбранными из указанной группы, при условии, что нормальная валентность обозначенного атома не превышена, и что замещение приводит к образованию стабильного соединения.

5 Если не указано иначе, в описании и прилагаемой формуле изобретения данная химическая формула или название должны охватывать таутомеры и все их стерео-, оптические и геометрические изомеры (например, энантиомеры, диастереомеры, E/Z-изомеры и т. д.) и рацематы, а также их смеси в различных пропорциях. отдельных энантиомеров, смесей диастереомеров или смесей любых из вышеперечисленных
10 форм, где такие изомеры и энантиомеры существуют, а также соли, включая их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, такие как, например, гидраты, включая сольваты свободных соединений или сольваты соли соединения.

Термин «фармацевтически приемлемые» используется в данном документе для обозначения тех соединений, веществ, композиций и/или лекарственных форм, которые
15 с медицинской точки зрения подходят для применения в контакте с тканями человека и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или другой проблемы или осложнения, которые соизмеримы с приемлемым соотношением польза/риск.

В настоящем документе термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к
20 производным раскрытых соединений, где исходное соединение модифицировано путем получения его кислотных или основных солей. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают, помимо прочего, соли минеральных или органических кислот основных остатков, как например, амины; щелочные или органические соли кислотных остатков, как например, карбоновые кислоты; и т.п.

25 Например, такие соли включают ацетаты, аскорбаты, бензолсульфонаты, бензоаты, безилаты, бикарбонаты, битартраты, бромиды/гидробромиды, эдетаты, камзилаты, карбонаты, хлориды/гидрохлориды, цитраты, эдизилаты, этандисульфонаты, эстолаты, эсилаты, формиаты, фумараты, глюцептаты, глюконаты, глутаматы, гликоляты, гликоллиларснилаты, гексилрезорцинаты, гидрабамины,
30 гидроксималеаты, гидроксинафтоаты, йодиды, изотионаты, лактаты, лактобионаты, малаты, малеаты, манделаты, метансульфонаты, метилбромиды, метилнитраты, метилсульфаты, мукаты, напсилаты, нитраты, оксалаты, памоаты, пантотенаты, фенилацетаты, фосфаты/дифосфаты, полигалактуронаты, пропионаты, салицилаты, стеараты, субацетаты, сукцинаты, сульфамиды, сульфаты, таннаты, тартраты, теоклаты,

толуолсульфонаты, триэтиоидиды, трифторацетаты, аммоний, бензатины, хлорпрокаины, холины, диэтанолламины, этилендиамины, меглумины и прокаины.

Дополнительные фармацевтически приемлемые соли могут быть образованы катионами из таких металлов, как алюминий, кальций, литий, магний, калий, натрий, цинк и т.п. (также см. *Pharmaceutical salts*, Birge, S.M. et al., *J. Pharm. Sci.*, (1977), **66**, 1-19), или катионами из аммиака, L-аргинина, кальция, 2,2'-иминобисэтанол, L-лизина, магния, N-метил-D-глюкамина, калия, натрия и трис(гидроксиметил)-аминометана.

Термин галоген, как правило, обозначает фтор, хлор, бром и йод.

Термин "C_{1-n}-алкил", где n представляет собой целое число, выбранное из группы, состоящей из следующих: 2, 3, 4, 5 или 6, предпочтительно 4 или 6, либо отдельно, либо в сочетании с другим радикалом, означает ациклический, насыщенный, разветвленный или линейный углеводородный радикал с числом от 1 до n атомов углерода. Например, термин C₁₋₅-алкил охватывает радикалы H₃C-, H₃C-CH₂-, H₃C-CH₂-CH₂-, H₃C-CH(CH₃)-, H₃C-CH₂-CH₂-CH₂-, H₃C-CH₂-CH(CH₃)-, H₃C-CH(CH₃)-CH₂-, H₃C-C(CH₃)₂-, H₃C-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, H₃C-CH₂-CH₂-CH(CH₃)-, H₃C-CH₂-CH(CH₃)-CH₂-, H₃C-CH(CH₃)-CH₂-CH₂-, H₃C-CH₂-C(CH₃)₂-, H₃C-C(CH₃)₂-CH₂-, H₃C-CH(CH₃)-CH(CH₃)- и H₃C-CH₂-CH(CH₂CH₃)-

Термин "C_{3-n}-циклоалкил", где n представляет собой целое число от 4 до n, либо отдельно, либо в сочетании с другим радикалом, обозначает циклический, насыщенный, неразветвленный углеводородный радикал с 3 - n атомами углерода. Например, термин C₃₋₇-циклоалкил включает циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и циклогептил.

Под термином «галоген», добавленным к группе «алкил», «алкилен» или «циклоалкил» (насыщенной или ненасыщенной), подразумевается такая алкильная или циклоалкильная группа, в которой один или несколько атомов водорода заменены атомом галогена, выбранным из фтора, хлора или брома, предпочтительно фтора и хлора, особенно предпочтительным является фтор. Примеры включают: H₂FC-, HF₂C-, F₃C-. Аналогично, термин «галоген», добавленный к арильной группе (например, фенилу), означает, что один или несколько атомов водорода заменены атомом галогена, выбранным из фтора, хлора или брома, предпочтительно фтора и хлора, особенно предпочтительным является фтор.

Термин «карбоциклил», используемый отдельно или в сочетании с другим радикалом, означает моно-, би- или трициклическую кольцевую структуру, состоящую из 3-9 атомов углерода и необязательно гетероатома, выбранного из группы, состоящей

из N, O, и S. Термин «карбоциклил» относится к полностью насыщенным кольцевым системам и охватывает конденсированные, мостиковые и спироциклические системы.

Многие из приведенных выше терминов могут использоваться неоднократно в определении формулы или группы и в каждом случае имеют одно из приведенных
5 выше значений независимо друг от друга.

Если не указано иначе, в описании и прилагаемой формуле изобретения данная химическая формула или название должны охватывать таутомеры и все их стерео-,
оптические и геометрические изомеры (например, энантиомеры, диастереомеры, E/Z-
изомеры и т. д.) и рацематы, а также смеси в различных пропорции отдельных
10 энантиомеров, смесей диастереомеров или смесей любых из вышеуказанных форм, где такие изомеры и энантиомеры существуют, а также соли, включая их фармацевтически приемлемые соли и их сольваты, такие как, например, гидраты, включая сольваты свободных соединений или сольваты соли соединения.

Некоторые соединения в Таблице 1 могут существовать более чем в одной
15 таутомерной форме. Изобретение включает способы использования всех таких таутомеров.

Кроме того, в объем изобретения входит использование пролекарств соединений формулы (I) для применения в способе лечения пациентов с бактериальным или
грибковым тяжелым сепсисом и септическим шоком. Пролекарства включают те
20 соединения, которые при простой химической трансформации модифицируются с получением соединений согласно изобретению. Простые химические трансформации включают гидролиз, окисление и восстановление. В частности, когда пролекарство вводят пациенту, пролекарство может быть трансформировано в соединение, раскрытое выше, тем самым обеспечивая желаемый фармакологический эффект.

Для всех соединений, раскрытых выше в настоящей заявке, в случае, если
25 номенклатура противоречит структуре, следует понимать, что соединение определяется структурой.

СПОСОБЫ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Раскрытые в данном документе соединения особенно эффективны для лечения
30 бактериального и грибкового тяжелого сепсиса и септического шока.

В одном из вариантов осуществления настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I) для применения в способе лечения пациента с бактериальным и грибковым тяжелым сепсисом и септическим шоком путем введения пациенту, нуждающемуся в этом, фармацевтически эффективного количества соединения

формулы (I), как определено выше, или из соединения, выбранного из соединений 1-95 Таблицы 1, но предпочтительно соединения, выбранного из соединений 6, 16, 17, 29, 31, 33, 34, 40, 41, 44, 49, 54, 56, 57, 66, 80, 83, 85, 87, 88 и 90, изображенных в Таблице 1, или его фармацевтически приемлемой соли.

5 В контексте лечения сепсиса, наиболее распространенной причины острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), воспаления легких, характеризующегося увеличением проницаемости сосудов легких и/или отека легких, настоящее изобретение также обеспечивает соединения формулы (I) для применения в способах лечения пациента с ОРДС путем введения пациенту, нуждающемуся в этом,
10 фармацевтически эффективного количества соединения формулы (I), определенного выше, или соединения, выбранного из группы, состоящей из следующих: соединения 1-95, но предпочтительно соединение, выбранное из группы, состоящей из следующих: соединения 6, 16, 17, 29, 31, 33, 34, 40, 41, 44, 49, 54, 56, 57, 66, 80, 83, 85, 87, 88 и 90, изображенные в Таблице 1, или его фармацевтически приемлемой соли.

15 В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к лечению респираторного нарушения или состояния, возникающего в результате бактериальной инфекции, где респираторное расстройство или состояние выбрано из группы, состоящей из следующих: гиперпроницаемость сосудов легких, легочный отек (отек легких), ишемия/реперфузия легких, острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС),
20 острое повреждение легких (ОПЛ) и тяжелый острый респираторный синдром (ТОРС) путем введения пациенту, нуждающемуся в этом, фармацевтически эффективного количества соединения формулы (I), как определено выше, или соединения, выбранного из группы, состоящей из следующих: соединения 1-95, но предпочтительно соединение, выбранное из соединений 6, 16, 17, 29, 31, 33, 34, 40, 41, 44, 49, 54, 56, 57,
25 66, 80, 83, 85, 87, 88 и 90, изображенных в Таблице 1, или его фармацевтически приемлемой соли.

Для лечения бактериального или грибкового тяжелого сепсиса и бактериального или грибкового септического шока соединения согласно изобретению можно вводить посредством фармацевтической композиции в любой обычной фармацевтической
30 дозированной форме любым традиционным способом, например, в композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения согласно изобретению в диапазоне от 0,1 до 90 масс.% композиции в целом, предпочтительно в диапазоне от 0,5 до 50 масс.% композиции в целом, или его фармацевтически приемлемой соли. Обычные лекарственные формы как правило включают

фармацевтически приемлемый носитель, подходящий для конкретной выбранной лекарственной формы. Пути введения включают, помимо прочего, введение внутривенно, внутримышечно, подкожно, внутрисиновиально, путем инфузии, сублингвально, чрескожно или совместно, местно или путем ингаляции.

5 Предпочтительными способами введения являются пероральное и внутривенное введение.

Соединения данного изобретения можно вводить отдельно или в комбинации с адьювантами, которые повышают стабильность соединений формулы (I), облегчают введение фармацевтических композиций, содержащих их в определенных вариантах осуществления, обеспечивают повышенное растворение или дисперсию, повышают ингибирующую активность, обеспечивают вспомогательную терапию, и т.п., включая другие активные ингредиенты. В одном варианте осуществления можно вводить, например, несколько соединений согласно настоящему изобретению.

Преимущественно в такой комбинированной терапии используются более низкие дозы традиционных терапевтических средств, что позволяет избежать возможной токсичности и неблагоприятных побочных эффектов, возникающих при использовании этих агентов в качестве монотерапии. Соединения изобретения могут быть физически объединены с традиционными терапевтическими средствами или другими адьювантами в единую фармацевтическую композицию. Преимущественно соединения можно затем вводить вместе в одной лекарственной форме. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, содержащие такие комбинации соединений, содержат по меньшей мере приблизительно 5%, но более предпочтительно по меньшей мере приблизительно 20% соединения согласно настоящему изобретению (масс./масс.) или их комбинацию. Оптимальное процентное содержание (масс./масс.) соединения согласно настоящему изобретению может варьироваться и находится в компетенции специалистов в данной области техники. Альтернативно, соединения согласно настоящему изобретению и традиционные терапевтические средства или другие адьюванты можно вводить отдельно (либо последовательно, либо параллельно). Раздельное дозирование обеспечивает большую гибкость в режиме дозирования.

30 Как указано выше, лекарственные формы соединений данного изобретения могут включать фармацевтически приемлемые носители и адьюванты, известные специалистам в данной области и подходящие для лекарственной формы. Эти носители и адьюванты включают, например, ионообменники, оксид алюминия, стеарат алюминия, лецитин, сывороточные белки, буферные вещества, воду, соли или

электролиты и вещества на основе целлюлозы. Предпочтительные лекарственные формы включают таблетки, капсулы, капли, жидкость, раствор, суспензию, эмульсию, пастилки, сироп, восстанавливаемый порошок, гранулы, суппозитории и трансдермальный пластырь. Способы приготовления таких лекарственных форм являются известными (см., например, H.C. Ansel и N.G. Popovich, *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 5th ed., Lea и Febiger (1990)). Уровни дозировок и требования к соединениям согласно настоящему изобретению могут быть выбраны обычными специалистами в данной области из доступных способов и методик, подходящих для конкретного пациента. В некоторых вариантах осуществления уровни доз находятся в диапазоне от приблизительно 1-1000 мг/дозу для пациента массой 70 кг. Хотя одной дозы в день может быть достаточно, можно назначать до 5 доз в день. Для пероральных доз может потребоваться до 2000 мг/день. Как поймет специалист в данной области техники, в зависимости от конкретных факторов могут потребоваться более низкие или более высокие дозы. Например, конкретная дозировка и схемы лечения будут зависеть от таких факторов, как общий профиль здоровья пациента, тяжесть и течение заболевания пациента или предрасположенность к нему, а также мнение лечащего врача.

Соединения изобретения можно использовать отдельно или в комбинации с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами.

Неограничивающие примеры дополнительных терапевтических средств могут включать следующие:

противомалярийные средства, такие как гидроксихлорохин или хлорохин, каждый с азитромицином или без него,

антагонисты рецепторов ангиотензина II (блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА)) такие как кандесартан, эпросартан, кандесартан, ирбесартан, лозартан, олмесартан, телмисартан, валсартан, азилсартан и олмесартан медоксомил,

ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (например, беназеприл, каптоприл, эналаприл, фозиноприл, лизиноприл, моэксиприл и периндоприл),

антикоагулянты (например, дабигатран, актилиз, варфарин, гепарин и ацетилсалициловая кислота),

противодиабетические средства, такие как ингибиторы альфа-глюкозидазы (например, миглитол и акарбоза), аналоги амилина (например, прамлинтид), ингибиторы дипептидилпептидазы 4 (например, алоглиптин, ситаглиптин, саксаглиптин и линаглиптин), миметики инкретина (например, лираглутид, эксенатид,

лираглутид, дулаглутид, альбиглутид и ликсисенатид), инсулин, меглитиниды (например, репаглинид и натеглинид), бигуаниды (например, метформин); ингибиторы SGLT-2 (например, канаглифлозин, эмпаглифлозин и дапаглифлозин),

5 сульфонилмочевины (например, хлорпропамид, глимепирид, глибурид, глипизид, глибурид, толазамид и толбутамид) и тиазолидиндионы (например, росиглитазон и пиоглитазон); антагонисты CGRP (такие как олцегепант, вакзегепант или завегепант),

бронходилататоры, включая бета-агонисты короткого и длительного действия (например, альбутерол, левалбутерол, салметерол, формотерол, арформотерол, вилантерол, индакатерол и олодатерол) и антихолинэргические средства короткого и
10 длительного действия (ипратропий, тиотропий, умеклидиний, гликопирролатей и аклидиний),

стероиды, такие как флутиказон и будесонид; и

кортикостероиды, такие как дексаметазон (Dex), преднизон, метилпреднизолон и гидрокортизон.

15 В еще одном варианте осуществления соединения изобретения могут быть использованы в сочетании с различными ингибиторами киназ, оказывающими иммуномодулирующее действие (AP Kater et al., Blood Adv. 2021 Feb. 9; 5(3): 913–925), как например, TKI, которые являются одобренными или находятся на поздней стадии разработки для лечения гематологических злокачественных новообразований.

20 В дополнительном варианте осуществления соединения изобретения можно использовать в сочетании с антифибротиками, такими как нинтеданиб или пирфенидон, поскольку у пациентов, нуждающихся в искусственной вентиляции легких, наблюдается тенденция к развитию фиброза легких.

При использовании в качестве комбинированного лечения фармацевтической комбинации соединения изобретения и один или несколько дополнительных агентов
25 можно вводить в одной и той же лекарственной форме или в разных лекарственных формах. Соединения согласно изобретению и один или несколько дополнительных агентов можно вводить одновременно или отдельно как часть режима лечения.

30 Было обнаружено, что соединения формулы (I), где группы R1 - R7 имеют значения, приведенные выше, неожиданно могут быть использованы для лечения пациента с системной реакцией на бактерии, грибы или циркулирующие бактериальные или грибковые продукты (бактериальный или грибковый сепсис). Таким образом, соединения согласно изобретению могут быть использованы для лечения бактериального или грибкового тяжелого сепсиса.

ПРИМЕРЫ

CLP-ИНДУЦИРОВАННЫЙ ПОЛИМИКРОБНЫЙ СЕПСИС У МЫШЕЙ

Лигирующая пункция слепой кишки (CLP) представляет собой модель полимикробного сепсиса, заключающуюся в выдавливании фекального содержимого в брюшную полость животных под наркозом.

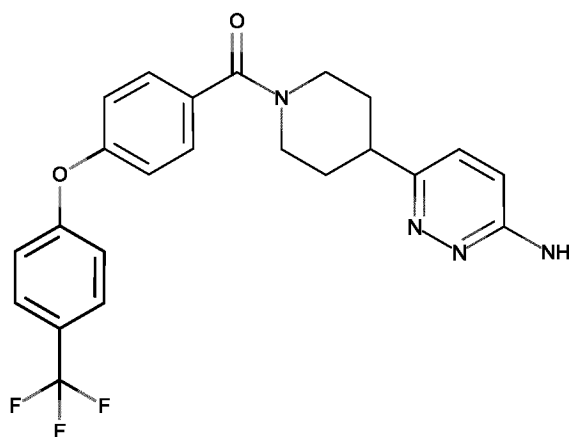
Были выполнены две модели:

- острая модель CLP продолжительностью 24 часа для измерения гиперпроницаемости сосудов в тканях легких, печени, почек и сердца. За гиперпроницаемостью сосудов следовала экстравазация синего Эванса, который вводился внутривенно, диффундировал и накапливался в тканях. Гиперпроницаемость сосудов выражали в мкг синего Эванса на 100 мг сухой ткани.

- хроническая модель CLP продолжительностью 8 дней. CLP выполняется в день 0, и выживаемость отслеживается в течение 8 дней подряд.

Острая модель CLP: гиперпроницаемость сосудов

Мышей анестезировали кетаминном (80 мг кг⁻¹, внутривентриально) и ксилазином (10 мг кг⁻¹, внутривентриально). Был сделан разрез по средней линии брюшной полости длиной 1-1,5 см, слепая кишка была расположена и плотно перевязана на половине расстояния между дистальным полюсом и основанием слепой кишки шелковым швом 4-0 (легкая степень). Слепую кишку прокалывали один раз насквозь иглой 21 калибра после перевязки средней части. Небольшое количество стула было выдавлено, чтобы убедиться в открытости раны. Затем слепую кишку возвращали в исходное положение в брюшную полость, которую зашивали послойными швами. Для животных отрицательного контроля выполняли плацебо-операцию: животным с плацебо-операцией проводили идентичную лапаротомию, но без перевязки или пункции слепой кишки. Животных реанимировали сразу после операции с помощью подкожного введения 1 мл физиологического раствора и возвращали в клетки. Эксперимент был прекращен через 24 часа после CLP.

Пример 1: Эффект соединения 2 из WO 2019/161010 на острую модель CLP

Соединение 2 из WO 2019/161010

или его носитель (0,5% натрозол 0,010% Твин 80) давали перорально (5 мл/кг) либо профилактически в дозе 30 мг/кг за 2 часа до CLP и через 8 часов после CLP, либо
 5 терапевтически в дозе 10 или 30 мг/кг через 2 часа и 8 часов после CLP. Дексаметазон давали перорально в дозе 10 мг/кг за 1 час до CLP. В каждую группу входило по 10 мышей.

Синий краситель Эванса (0,1 мл в дозе 40 мг/кг) вводили через каждую хвостовую вену за 30 минут до эвтаназии через 24 часа после CLP. Ткани легких, почек, печени и
 10 сердца собирали и синий Эванса экстрагировали в формамиде. Концентрацию красителя синего Эванса рассчитывали по стандартной кривой и выражали в мкг/100 мг сухой ткани легких. Данные были проанализированы с использованием коммерчески доступного программного обеспечения (Prism, версия 8.3.0; GraphPad Software Inc., Сан-Диего, Калифорния). Различные группы сравнивали с помощью однофакторного
 15 дисперсионного анализа (ANOVA) с последующим тестом Даннетта (например, группа CLP по сравнению с обработанными группами). Все данные были выражены как среднее \pm SEM. Предел значимости принимался как значение p менее 0,05 ($p < 0,05$).

В легких концентрация синего Эванса (37 мкг/100 мг сухой ткани) в группе, обработанной носителем CLP, значительно ($p < 0,05$) выше, чем концентрация синего
 20 Эванса в группе с плацебо (15 мкг/100 мг сухой ткани) (Фиг. 1.1). Соединение 2 из WO 2019/161010 значительно ($p < 0,05$) снижало концентрацию синего Эванса либо в профилактическом режиме (87 % ингибирование при 30 мг/кг), либо в терапевтическом режиме (87 % ингибирование при 10 мг/кг и 100 % при 30 мг/кг) (Фиг 1.1).

Дексаметазон не смог снизить проницаемость сосудов легких в этой модели (Фиг. 1.1–
 25 1.4).

В печени концентрация синего Эванса (106 мкг/100 мг сухой ткани) в группе, получавшей носитель CLP, значительно ($p < 0,05$) выше, чем концентрация синего Эванса в группе с плацебо (52 мкг/100 мг сухой ткани) (Фиг. 1.2). Соединение 2 из WO 2019/161010 значительно ($p < 0,05$) снижало концентрацию синего Эванса либо в профилактическом режиме (71% ингибирование при 30 мг/кг), либо в терапевтическом режиме (88% при 30 мг/кг) (Фиг. 1.2). Дексаметазон не смог снизить проницаемость сосудов легких в этой модели (Фиг. 1.1).

В почках концентрация синего Эванса (97 мкг/100 мг сухой ткани) в группе, получавшей носитель CLP, значительно ($p < 0,05$) выше, чем концентрация синего Эванса в группе с плацебо (53 мкг/100 мг сухой ткани) (Фиг. 1.3). Соединение 2 из WO 2019/161010 значительно ($p < 0,05$) снижало концентрацию синего Эванса либо в профилактическом режиме (84% ингибирование при 30 мг/кг), либо в терапевтическом режиме (98% ингибирование при 30 мг/кг) (Фиг. 1.3). Дексаметазон не смог снизить проницаемость сосудов легких в этой модели (Фиг. 1.3).

В сердце концентрация синего Эванса (39 мкг/100 мг сухой ткани) в группе, получавшей носитель CLP, значительно ($p < 0,05$) выше, чем концентрация синего Эванса в группе с плацебо (22 мкг/100 мг сухой ткани) (Фиг. 1.4). Соединение 2 из WO 2019/161010 значительно ($p < 0,05$) снижало концентрацию синего Эванса в терапевтическом режиме (ингибирование 94% при 30 мг/кг) (Фигура 1.4). Дексаметазон (Dex) не смог снизить проницаемость сосудов легких в этой модели (Фиг. 1.4).

Пример 2: Эффект соединения 17 на острую модель CLP

Соединение 17 также тестировали на мышинной модели CLP в тех же экспериментальных условиях, что и для соединения 2 из WO 2019/161010. В этом эксперименте соединение 17 и соединение 2 из WO 2019/161010 вводили перорально в терапевтическом режиме через 2 и 8 часов после CLP.

В легких концентрация синего Эванса (61 мкг/100 мг сухой ткани) в группе, получавшей носитель CLP, значительно ($p < 0,05$) выше, чем концентрация синего Эванса в группе с плацебо (15 мкг/100 мг сухой ткани) (Фиг. 2.1). Соединение 17 значительно ($p < 0,05$) снижало концентрацию синего Эванса дозозависимо (ингибирование 65 % при 1 мг/кг, 90 % при 3 мг/кг и 100 % при 10 мг/кг) (Фиг. 2.1). Соединение 2 из WO 2019/161010 значительно снижало концентрацию синего Эванса в легочной ткани на 94 % при дозе 30 мг/кг (Фиг. 2.1).

В печени концентрация синего Эванса (11 мкг/100 мг сухой ткани) в группе, получавшей носитель CLP, значительно ($p < 0,05$) выше, чем концентрация синего

Эванса в группе с плацебо (4 мкг/100 мг сухой ткани) (Фиг. 2.2). Соединение 17 значительно ($p < 0,05$) снижало концентрацию синего Эванса на 48% при дозе 10 мг/кг. Соединение 2 из WO 2019/161010 значительно снижало концентрацию синего Эванса на 58 % при 30 мг/кг (Фиг. 2.2).

5 **В почках** концентрация синего Эванса (22 мкг/100 мг сухой ткани) в группе, получавшей носитель CLP, значительно ($p < 0,05$) выше, чем концентрация синего Эванса в группе с плацебо (10 мкг/100 мг сухой ткани) (Фиг. 2.3). Соединение 17 из значительно ($p < 0,05$) снижало концентрацию синего Эванса на 95 % при дозе 10 мг/кг (Фиг. 2.3). Соединение 2 из WO 2019/161010 значительно снижало концентрацию
10 синего Эванса на 90 % при 30 мг/кг (Фиг. 2.3).

В сердце концентрация синего Эванса (18 мкг/100 мг сухой ткани) в группе, получавшей носитель CLP, значительно ($p < 0,05$) выше, чем концентрация синего Эванса в группе с плацебо (8 мкг/100 мг сухой ткани) (Фиг. 2.4). Соединение 17 значительно ($p < 0,05$) снижало концентрацию синего Эванса на 100 % при 3 мг/кг и на
15 120 % при 10 мг/кг (Фиг. 2.4). Соединение 2 из WO 2019/161010 значительно снижало концентрацию синего Эванса на 100 % при 30 мг/кг (Фиг. 2.4).

Пример 3: Уменьшение транссудации, индуцированной LPS, на мышинной модели

Мышей помещают в камеру и подвергают воздействию аэрозоля
20 липополисахарида (LPS, известного как эндотоксин, обнаруженного во внешней мембране грамотрицательных бактерий, как например, *Escherichia Coli*) (0,8 мг/мл) в течение 30 минут (или фосфатно-солевого буферного раствора, PBS в качестве носителя). Ингибирующее TRPC6 соединение 17 вводят перорально за 12 часов и 2 часа до введения LPS. Мышей подвергают эвтаназии через 4 ч после окончания
25 воздействия аэрозоля LPS. Кровь собирают для воздействия соединения на плазму и легкие промывают 0,8 мл PBS. Бронхоальвеолярный лаваж центрифугируют при 500 оборотов/мин в течение 10 мин и собирают супернатант для измерения общего белка в соответствии с измерением Лоури по поглощению при 660 нм. Эксперимент с мышиным LPS повторяется дважды, и данные каждого эксперимента представлены на
30 Фигуре 3.1 для первого эксперимента и на Фигуре 3.2 для второго эксперимента. Фигура 3.3 представляет среднее значение двух экспериментов, выраженное в процентах от группы LPS. Концентрация соединения в плазме, измеренная в конце экспериментов, выражается как кратная *in vitro* пэтч-клемп IC50 (19 нМ), IC75 (48 нМ), IC90 (104 нМ).

Отек легких, вызванный аэрозолем LPS, характеризуется значительным накоплением белка бронхоальвеолярного лаважа (белка BALF). Источником этих белков является альбумин из крови вследствие повышенной проницаемости сосудов и белки из мембран альвеолярных клеток легких, которые повреждены. В группе LPS белок BALF (280-310 мкг/мл BALF, Фигура 3.1 и Фигура 3.2) значительно выше, чем белок BALF в группе PBS (170-180 мкг/мл BALF, Фигура 3.1 и Фигура 3.2). Соединение 17 при введении значительно снижало концентрацию белка BALF на 56% при дозе 3 мг/кг перорально и 62 % при дозе 10 мг/кг перорально (Фиг. 3.3).

На Фигуре 3.1 и Фигуре 3.2 показано количество и на Фигуре 3.3 - процент общего белка в BALF (жидкость бронхоальвеолярного лаважа) после лечения LPS (липополисахарид) без или после предварительного лечения (+) соединением 17, как оценивается в соответствии со следующей табличной схемой.

t [ч]	-12 ч	-2 ч	0 ч	4 ч
	Соединение 17 (1, 3, 10 мг/кг п/о)		Аэрозоль LPS (0.8 мг/мл 30 мин)	Бронхоальвеолярный лаваж и забор крови
	↓	↓	↓	↓

Пример 4: Хроническая модель CLP: коэффициент выживаемости

В день 0 мышей анестезировали кетаминном (80 мг кг⁻¹, внутривенно) и ксилазином (10 мг кг⁻¹, внутривенно). Был сделан разрез по средней линии брюшной полости длиной 1-1,5 см, слепая кишка была расположена и плотно перевязана на половине расстояния между дистальным полюсом и основанием слепой кишки шелковым швом 4-0 (легкая степень). Слепую кишку прокалывали один раз насквозь иглой 21 калибра после перевязки средней части. Небольшое количество стула было выдавлено, чтобы убедиться в открытости раны. Затем слепую кишку возвращали в исходное положение в брюшную полость, которую зашивали послойными швами. Для животных отрицательного контроля проводили плацебо-операцию: животные с плацебо-операцией подвергались идентичной лапаротомии, но без перевязки или пункции слепой кишки. Животных реанимировали сразу после операции с помощью подкожного введения 1 мл физиологического раствора и возвращали в клетки.

Соединение 2 из WO 2019/161010 или его носитель (0,5% натрозол 0,010% Tween 80) вводили перорально (5 мл/кг) в дозе 30 мг/кг через 2 часа после CLP и один раз в день с 1 по 6 день. Адрецизумаб, антитела к адренормедуллину, вводили в дозе 4 мг/кг внутривенно только один раз, за 1 час до CLP. В каждую группу входило по 10 мышей.

5 Никакой смертности не наблюдалось в группе с плацебо в течение 8 дней, тогда как в группе с CLP все мыши были обнаружены мертвыми на 3-й день. Соединение 2 из WO 2019/161010 значительно снижало смертность на 8-й день с выживаемостью 50 % (5 мышей из 10 были еще живы на 8-й день) (Фиг. 4.1). Адрецизумаб значительно снижал смертность на 8-й день с выживаемостью 30 % (3 мыши из 10 были еще живы на 8-й день). Коэффициент выживаемости с использованием соединения 2 из WO 10 2019/161010 значительно превосходил коэффициент выживаемости с использованием адрецизумаба.

На фигуре 4.1 сравнивают эффект соединения 2 из WO 2019/161010 на выживаемость в мышинной модели CLP с эффектом плацебо и эффектом адрецизумаба.

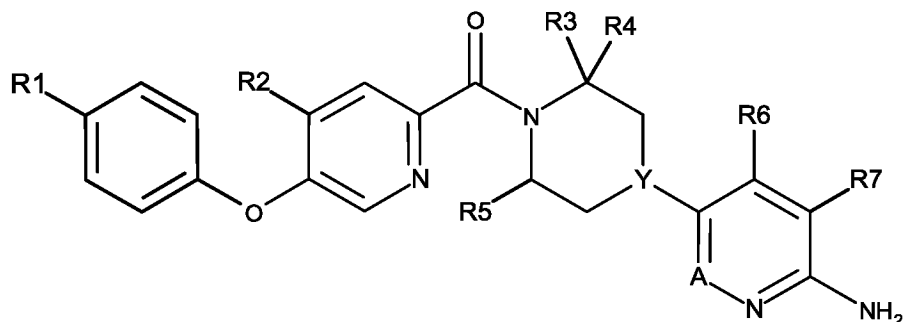
15 **Во втором эксперименте Соединение 17** или его носитель (0,5% натрозол 0,010% Tween 80) вводили перорально (5 мл/кг). **Соединение 17** давали по 10 мг/кг в двух группах. В первой группе **Соединение 17** давали через 2 часа после CLP и два раза в день с 1 по 6 день. Во второй группе **Соединение 17** давали через 24 часа после CLP и два раза в день со 2 по 6 день. В каждую группу входило по 10 мышей.

20 Никакой смертности не наблюдалось в группе с плацебо в течение 8 дней, в то время как только 2 мыши дожили до 8 дня в группе с CLP. **Соединение 17**, введенное через 2 часа после CLP, значительно снижало смертность на 8-й день с выживаемостью 60 % (6 мышей из 10 были еще живы на 8-й день) (Фиг. 4.2). Коэффициент выживаемости все еще составлял 50% (5 мышей из 10 мышей все еще были живы на 8- 25 й день), когда соединение вводили через 24 часа после CLP.

На Фигуре 4.2 сравнивают влияние **Соединения 17** на коэффициент выживаемости в мышинной модели CLP с эффектом плацебо.

ПЕРВОНАЧАЛЬНАЯ ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция для применения в способе лечения пациента с системной воспалительной реакцией на бактериальную или грибковую инфекцию, содержащая соединение формулы (I),



где

Y представляет собой CH или N,

A представляет собой CH или N,

10 R1 выбран из группы, состоящей из следующих:

метил, этил и пропил, где атомы водорода могут быть частично или полностью заменены на фтор,

или R1 выбран из группы, состоящей из следующих: галоген, C₃₋₆-циклоалкил, ОС₃₋₆-циклоалкил, и ОС₁₋₆-алкил, где алкильные группы могут необязательно быть замещены 1 - 3 галогенами, и

C₃₋₆-циклоалкил, необязательно замещенный 1 - 3 группами, независимо выбранными из группы, состоящей из следующих: галоген и C₁₋₆-алкил, необязательно замещенный 1 - 3 галогенами,

20 R2 выбран из группы, состоящей из следующих: H, C₁₋₆-алкил, такой как -CH₃ и -CH₂CH₃, OCF₃, C₃₋₆-циклоалкил, ОС₁₋₆-алкил, и ОС₃₋₆-циклоалкил,

25 R3 выбран из группы, состоящей из следующих: H, C₁₋₆-алкил, C₃₋₆-циклоалкил, и ОС₃₋₆-циклоалкил; где каждый из C₁₋₆-алкила, C₃₋₆-циклоалкила, ОС₃₋₆-циклоалкила группы R³ может быть необязательно замещен одной-тремя группами, каждая из которых независимо выбрана из группы, состоящей из следующих: галоген, OH, ОС₁₋₆-алкил, SC₁₋₆-алкил, и N(C₁₋₆-алкил)₂; и где один-три атома углерода C₁₋₆-алкила группы R3 могут необязательно быть заменены на один или два фрагмента, выбранные из группы, состоящей из следующих: NH, N(C₁₋₆-алкил), O, и S,

R4 и **R5** каждый независимо выбран из группы, состоящей из H и C₁₋₆-алкила,

R3 и **R4** могут вместе с атомом, к которому они присоединены, образовывать 3-9-членное карбоциклическое кольцо, которое необязательно может содержать один-три гетероатома, которые выбраны из группы, состоящей из N, O, и S, или

5 **R3** и **R5** могут вместе с атомами, к которым они присоединены, образовывать 3-9-членное бициклическое кольцо, которое необязательно может содержать один-три гетероатома, которые выбраны из группы, состоящей из N, O, и S,

R6 выбран из группы, состоящей из следующих: H, C₁₋₆-алкил, CN, CF₃, OCF₃, C₃₋₆-циклоалкил, OC₁₋₆-алкил, и OC₃₋₆-циклоалкил,

10 **R7** выбран из группы, состоящей из следующих: H и OC₁₋₆-алкил, или его фармацевтически приемлемую соль вместе с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями.

2. Фармацевтическая композиция по п. 1, где

15 **R1** формулы (I) выбран из группы, состоящей из следующих: CF₃, OCF₃, галоген, OC₃₋₆-циклоалкил, и OC₁₋₆-алкил, необязательно замещенный одним-тремя галогенами, и

C₃₋₆-циклоалкил, необязательно замещенный 1 - 3 галогенными группами,

R2 формулы (I) представляет собой OC₁₋₆-алкил,

20 **R3** формулы (I) выбран из группы, состоящей из следующих: H и C₁₋₆-алкил, необязательно замещенный OH или OC₁₋₆-алкилом,

R4 формулы (I) представляет собой H,

R5 формулы (I) представляет собой H,

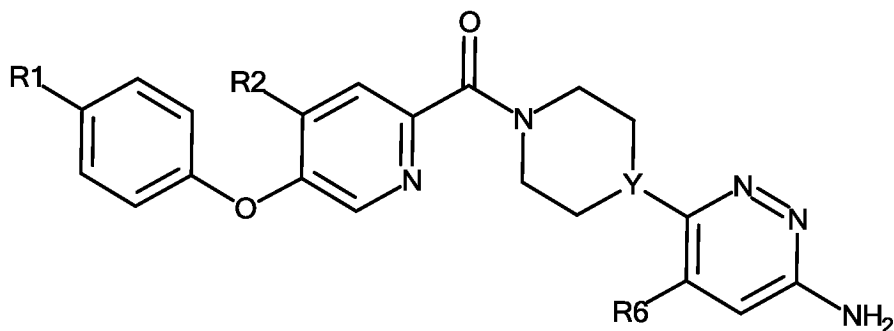
25 **R3** и **R4** формулы (I) могут вместе с атомом, к которому они присоединены, образовывать 3-9-членное карбоциклическое кольцо, которое необязательно может содержать один-три гетероатома, которые выбраны из группы, состоящей из N и O, или

R3 и **R5** формулы (I) могут вместе с атомами, к которым они присоединены, образовывать 3-9-членное бициклическое кольцо, которое необязательно может содержать один-три гетероатома, которые выбраны из группы, состоящей из N и O,

30 **R6** формулы (I) выбран из группы, состоящей из следующих: H, C₁₋₆-алкил, OC₁₋₆-алкил, и OC₃₋₆-циклоалкил,

R7 формулы (I) выбран из группы, состоящей из следующих: H и OC₁₋₆-алкил.

3. Фармацевтическая композиция по п. 1, содержащая соединение формулы (I), которое имеет структуру:



где

5 **Y** представляет собой CH или N,

R1 выбран из группы, состоящей из следующих:

CF₃, галоген, ОС₃₋₆-циклоалкил, и ОС₁₋₆-алкил, необязательно замещенный одним-тремя галогенами, и

10 незамещенный циклогексил или циклогексил, замещенный группой, выбранной из группы, состоящей из следующих: фтор (F), незамещенный -CH₃, -CH₃ замещенный 1-3 атомами фтора, незамещенный -CH₂CH₃, -CH₂CH₃, замещенный 1-5 атомами фтора, незамещенный пропил и пропил, замещенный 1-7 атомами фтора,

R2 выбран из группы, состоящей из следующих: H, -CH₃, -CH₂CH₃, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, и -ОС₁₋₆-алкил, такой как -О-CH₃, -О-CH₂CH₃, -

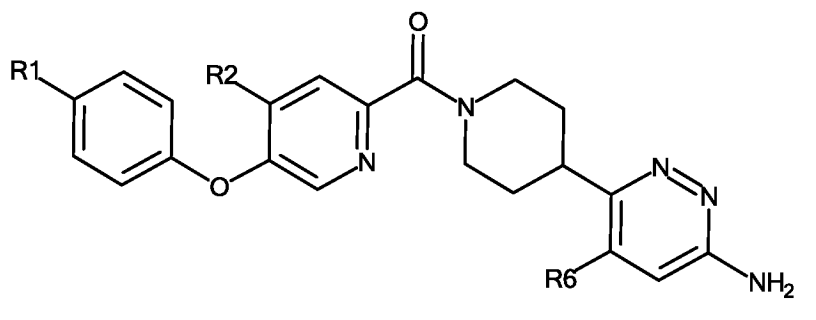
15 О-CF₃, гидроксиметил, гидроксипропил, и

R6 выбран из группы, состоящей из следующих: водород, незамещенный метил, незамещенный этил, незамещенный пропил, метил, замещенный 1-3 атомами фтора, этил, замещенный 1-5 атомами фтора, и пропил, замещенный 1-7 атомами фтора,

R7 выбран из группы, состоящей из следующих: H и -ОС₁₋₆-алкил,

20 или его фармацевтически приемлемую соль.

4. Фармацевтическая композиция по п. 1, содержащая соединение формулы (I), которое имеет структуру:



где

- 5 **R₁** представляет собой незамещенный метил, этил или пропил, или метил, этил или пропил, замещенный 1-7 атомами фтора, или фтор,
- R₂** выбран из ОС₁₋₆-алкила, такого как метокси, этокси и пропокси,
- R₆** выбран из группы, состоящей из следующих: H, незамещенный метил, незамещенный этил и незамещенный пропил, метил, замещенный 1-3 атомами фтора, этил, замещенный 1-5 атомами фтора, и пропил, замещенный 1-7 атомами фтора; метокси, этокси, пропокси и циклилпропилокси, или его фармацевтически приемлемую соль.

- 15 5. Фармацевтическая композиция по п. 1, содержащая соединение формулы (I), выбранное из группы соединений, которая состоит из соединений 1-95, показанных в Таблице 1 данного писания, или их фармацевтически приемлемых солей.

- 20 6. Фармацевтическая композиция по п. 1, где реакция пациента характеризуется накоплением интерстициальной жидкости и/или гипотонией.

7. Лекарственное средство для применения в способе лечения пациента с системной воспалительной реакцией на бактериальную или грибковую инфекцию, полученное с использованием соединения формулы (I) по п. 1 или его соли.

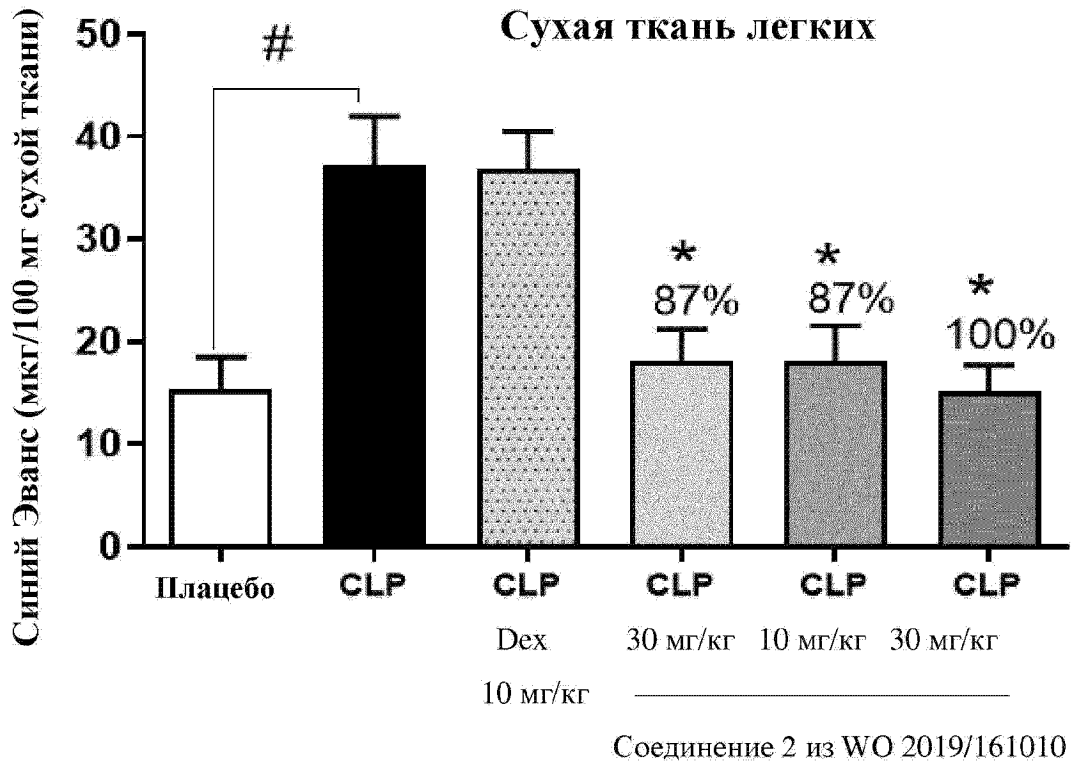
- 25 8. Фармацевтическая композиция по п. 1 для применения в способе лечения пациента с бактериальным или грибковым тяжелым сепсисом или бактериальным или грибковым септическим шоком.

9. Фармацевтическая композиция по п. 1, содержащая терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) в диапазоне от 0.1 до 90 масс.% композиции в целом, или его фармацевтически приемлемой соли.

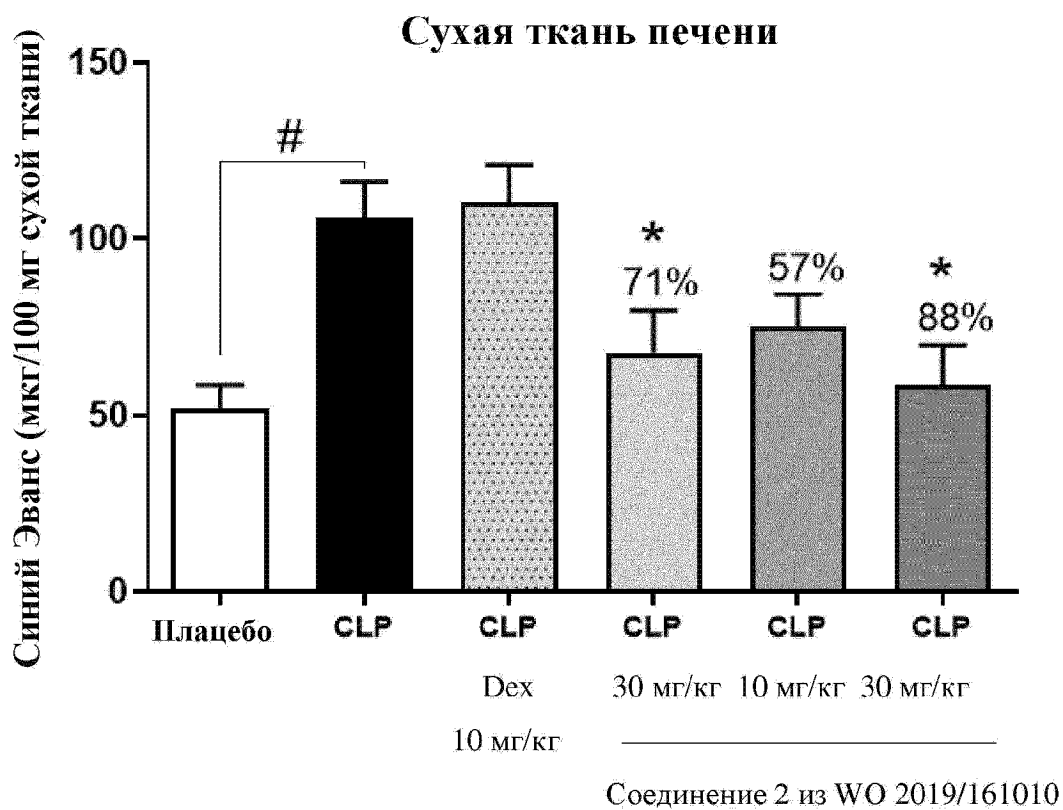
5

10. Фармацевтическая композиция по п. 9, содержащая терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) в диапазоне от 0.5 до 50 масс.% композиции в целом, или его фармацевтически приемлемой соли.

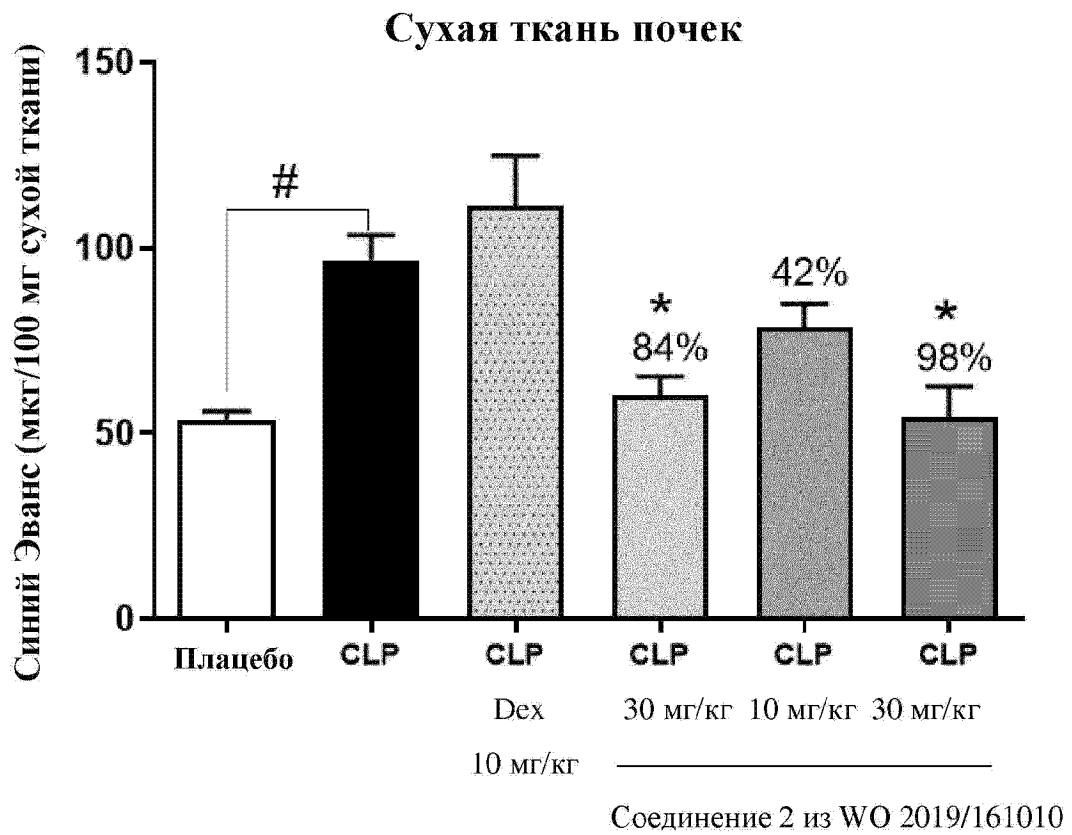
Фигура 1.1 Примера 1: Эффект Соединения 2 из WO 2019/161010 на мышинной модели CLP в сухой ткани легких.



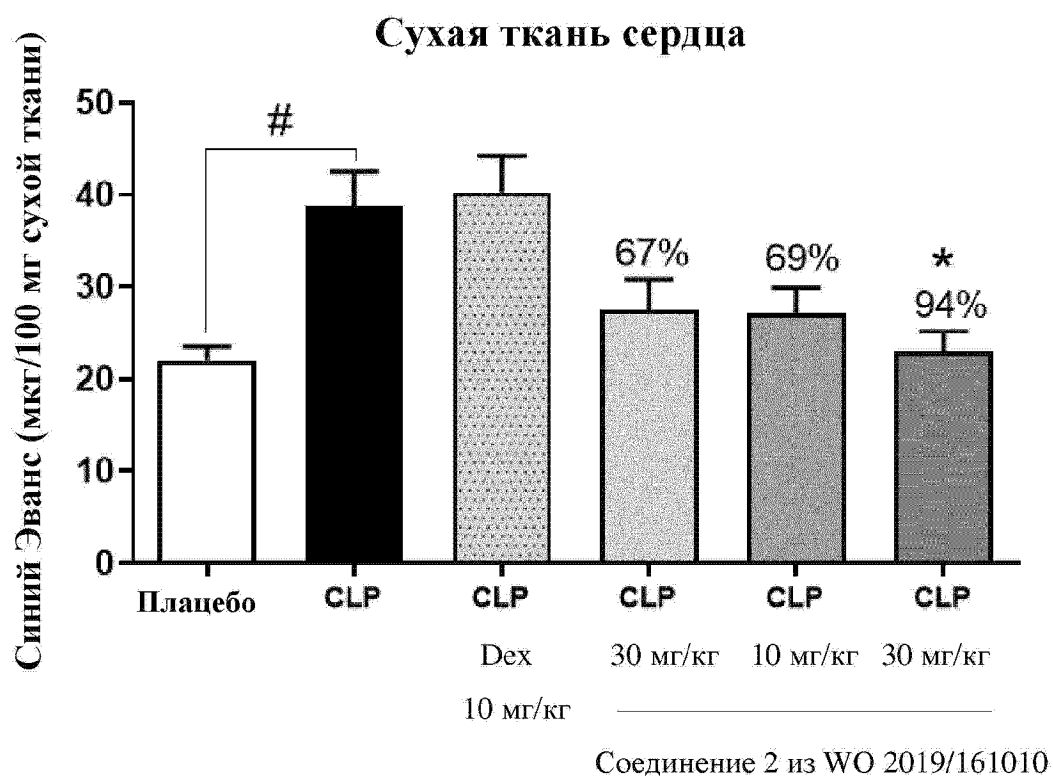
Фигура 1.2 Примера 1: Эффект соединения 2 из WO 2019/161010 на мышинной модели CLP в сухой ткани печени



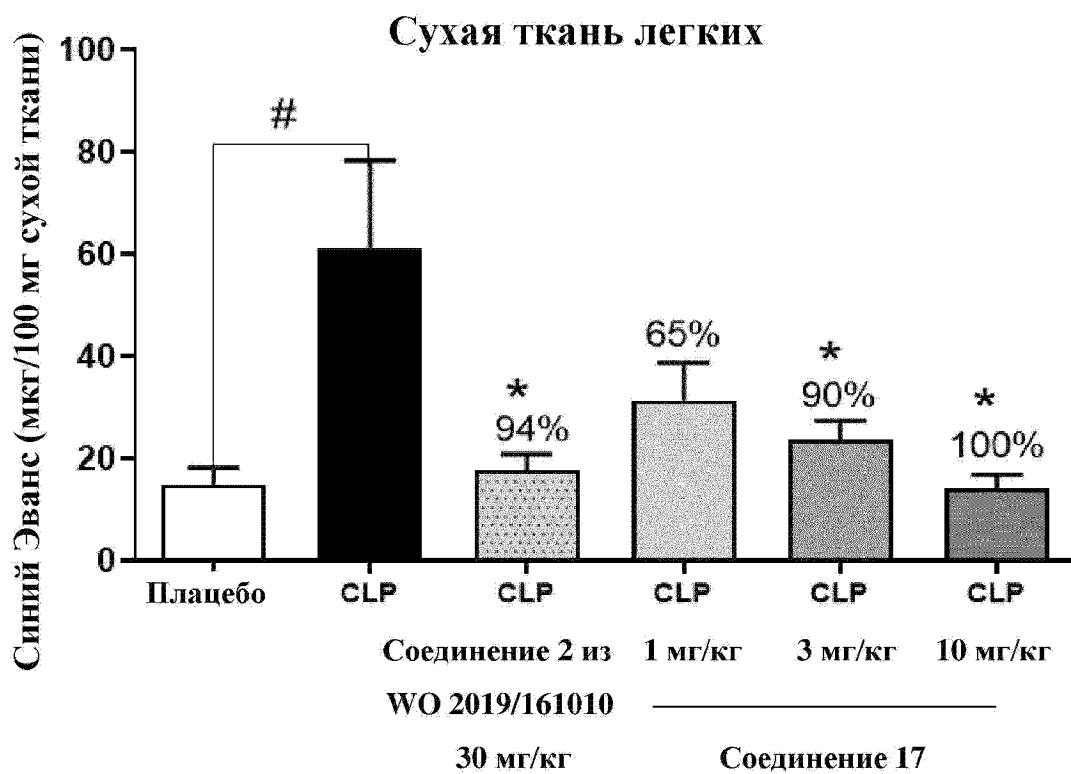
Фигура 1.3 Примера 1: Эффект соединения 2 из WO 2019/161010 на мышинной модели CLP в сухой ткани почек



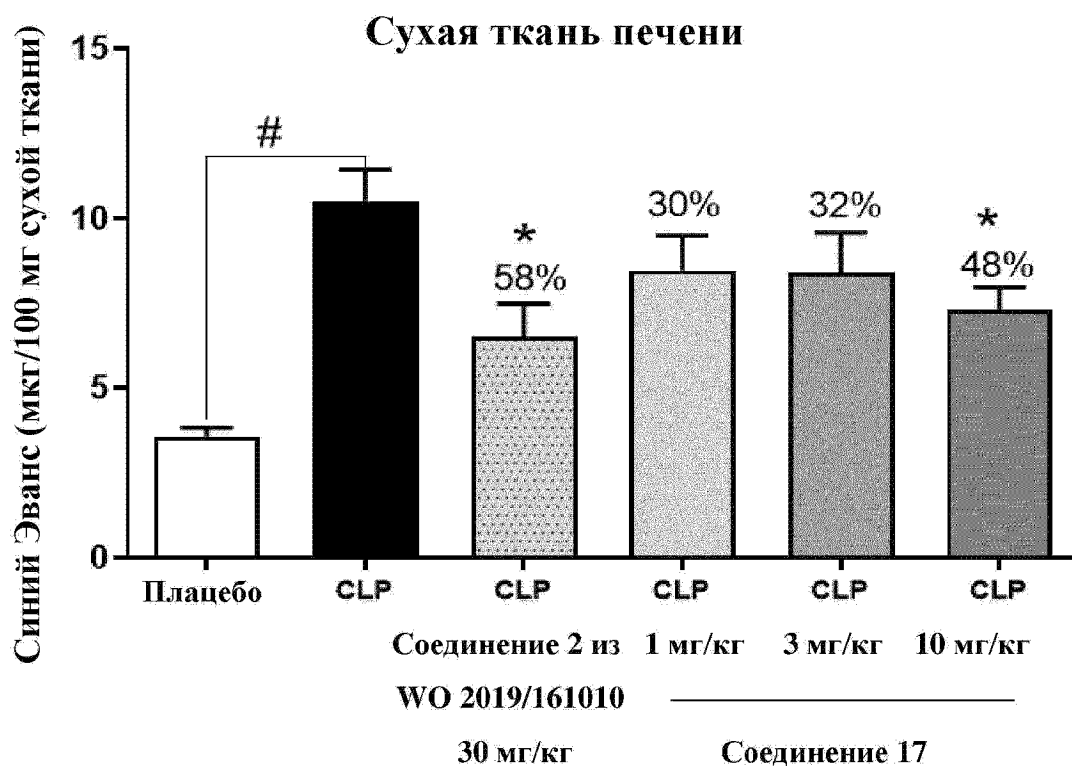
Фигура 1.4 Примера 1: Эффект соединения 2 из WO 2019/161010 на мышинной модели CLP в сухой ткани сердца



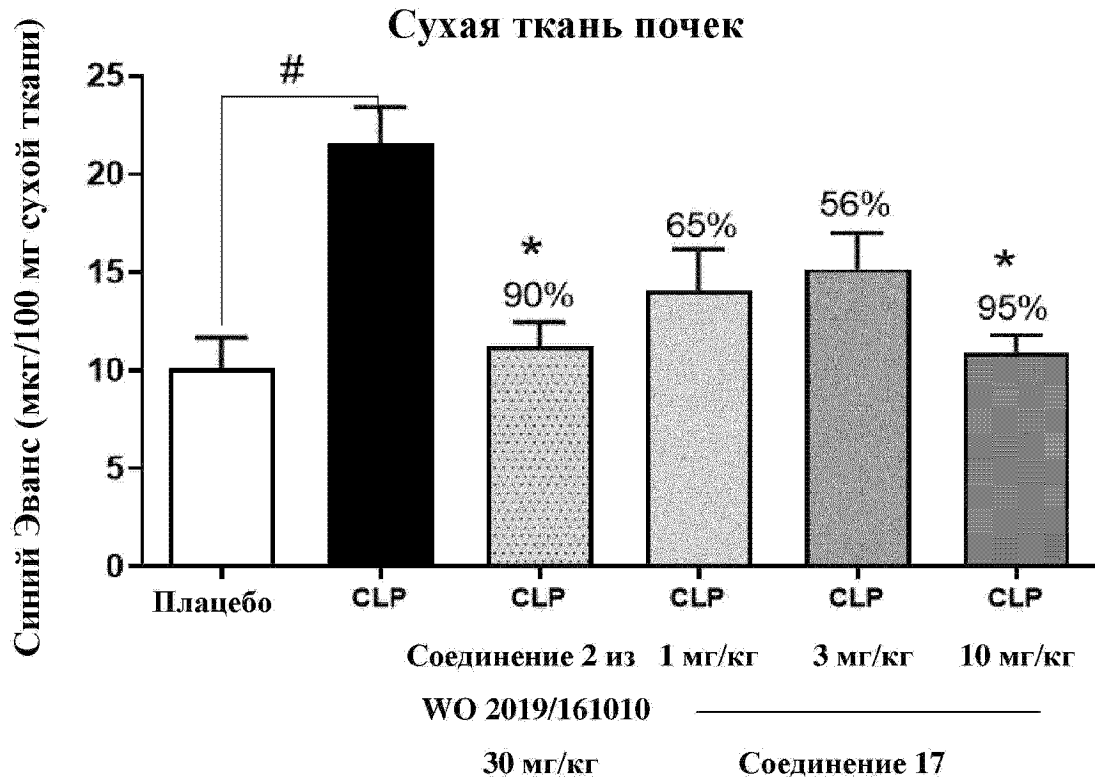
Фигура 2.1 Примера 2: Эффект соединения 17 на мышинной модели CLP в сухой ткани легких



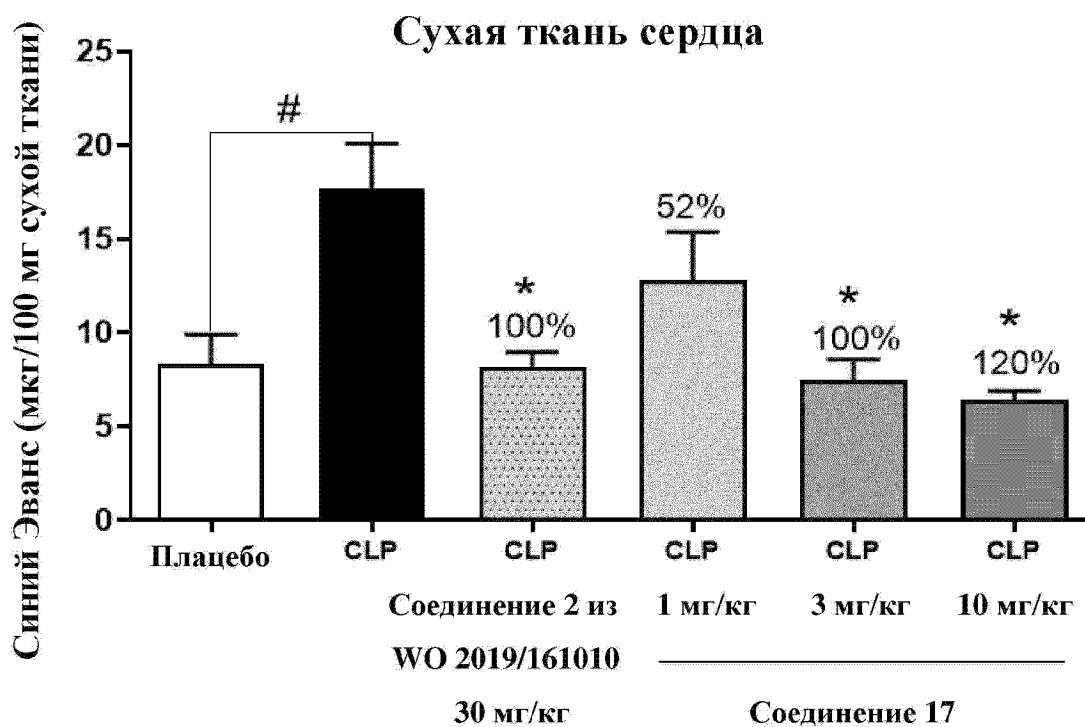
Фигура 2.2 Примера 2: Эффект соединения 17 на мышинной модели CLP в сухой ткани печени



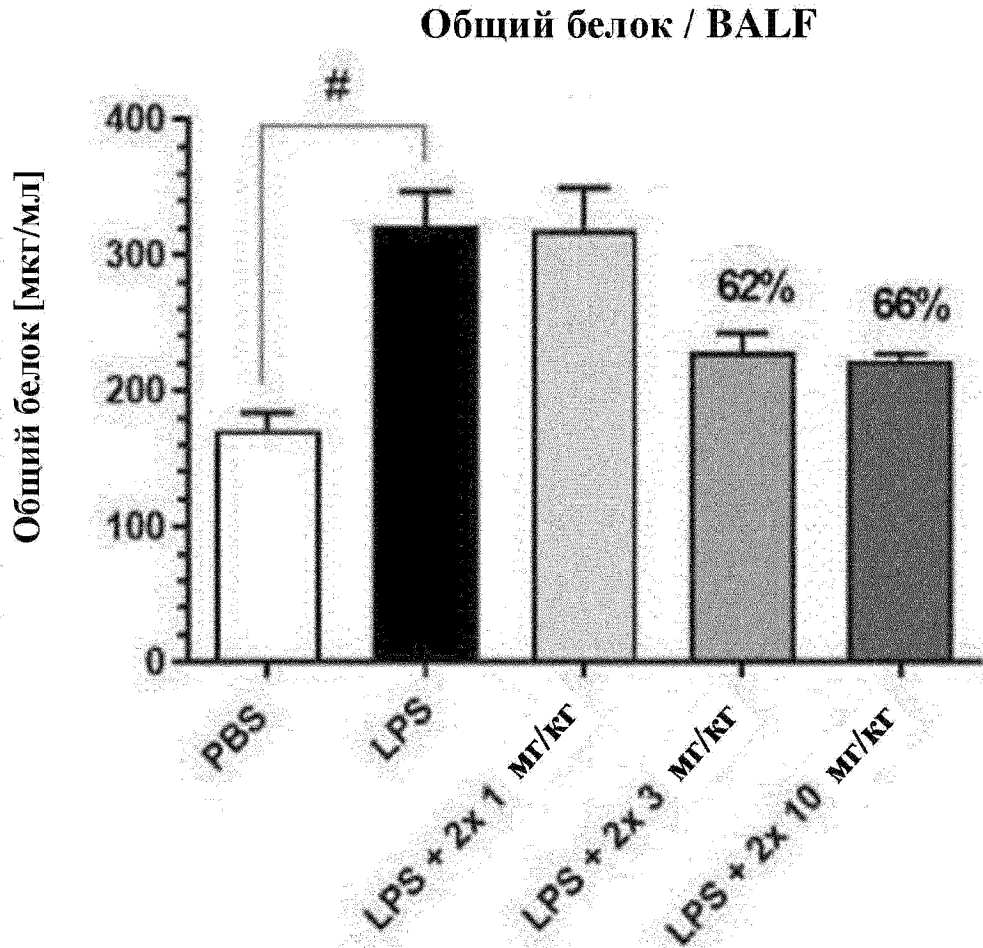
Фигура 2.3 Примера 2: Эффект соединения 17 на мышинной модели CLP в сухой ткани почек



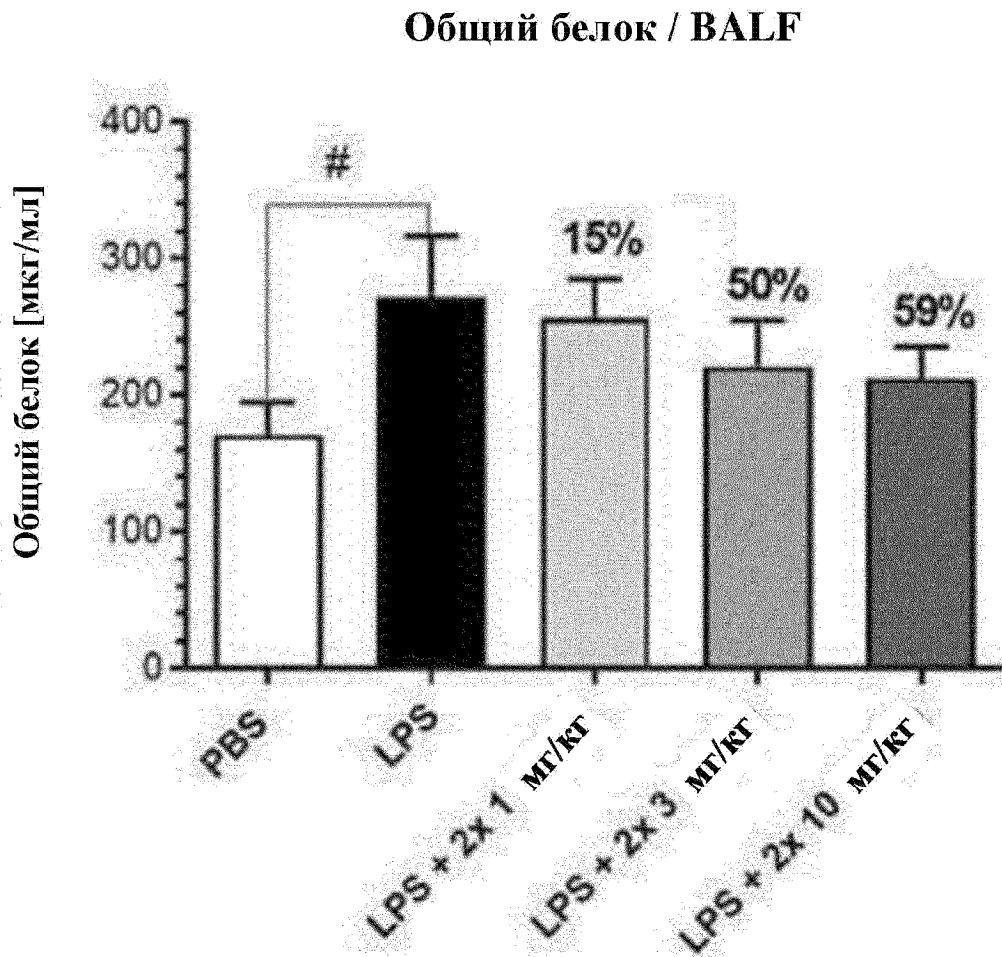
Фигура 2.4 Примера 2: Эффект соединения 17 на мышинной модели CLP в сухой ткани сердца



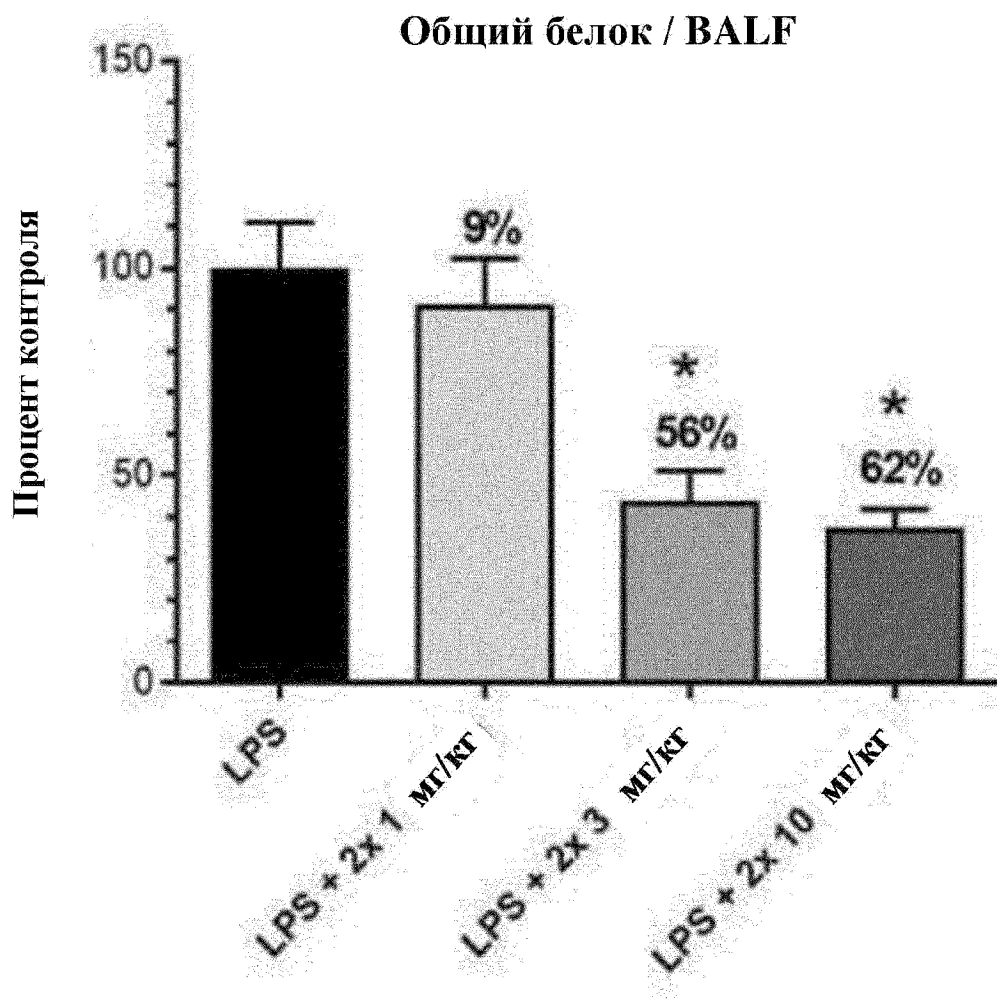
Фигура 3.1 Примера 3: Количество общего белка в BALF после лечения LPS без предварительного лечения с использованием (+) Соединения 17 или после него



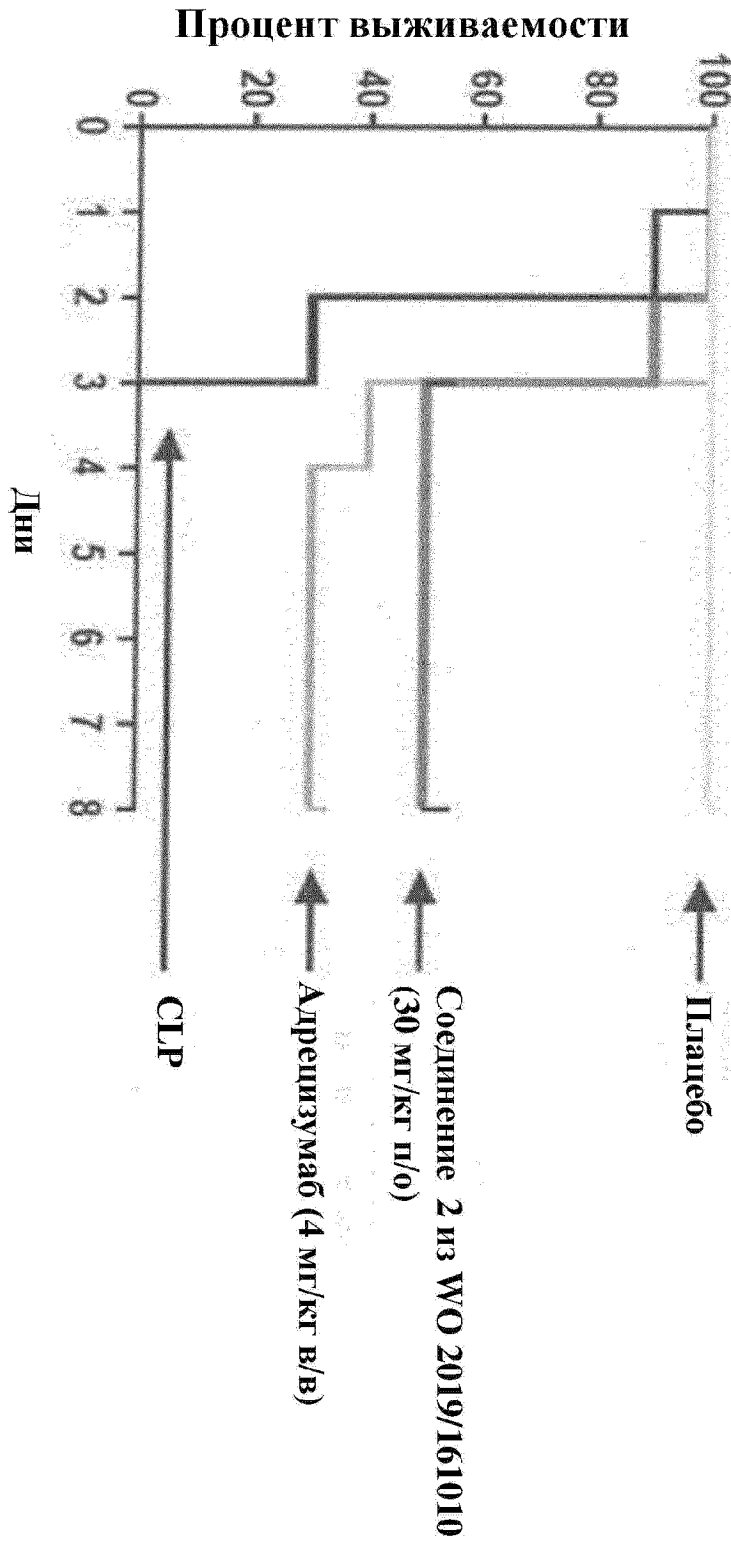
Фигура 3.2 Примера 3: Количество общего белка в BALF после лечения LPS без предварительного лечения с использованием (+) Соединения 17 или после него



Фигура 3.3 Примера 3: Процент общего белка в BALF после лечения LPS без предварительного лечения с использованием (+) Соединения 17 или после него



Фигура 4.1 Примера 4: Влияние Соединения 2 из WO 2019/161010 на коэффициент выживаемости на мышинной модели CLP



Фигура 4.2 Примера 4: Влияние Соединения 17 на коэффициент выживаемости на мышинной модели CLP

