

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202491918** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.09.24

(22) Дата подачи заявки
2023.01.26

(51) Int. Cl. *A61K 31/5377* (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61K 31/4245 (2006.01)
A61K 31/541 (2006.01)
A61K 31/438 (2006.01)
A61K 31/551 (2006.01)
A61P 9/04 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)

(54) КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ ИЛИ ЛЕЧЕНИЯ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ (HF)

(31) **10-2022-0013636**

(32) **2022.01.28**

(33) **KR**

(86) **PCT/IB2023/050659**

(87) **WO 2023/144737 2023.08.03**

(71) Заявитель:

**ЧОНГ КУН ДАНГ
ФАРМАСЬЮТИКАЛ КОРП. (KR)**

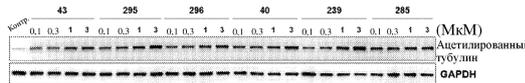
(72) Изобретатель:

**Ли Дзю Хи, Ли Беом Сеоб, Джанг
Йеонг Су (KR)**

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции для предупреждения или лечения сердечной недостаточности, содержащей соединение, представленное формулой I, его оптические изомеры или его фармацевтически приемлемые соли в качестве активного ингредиента, способу предупреждения или лечения сердечной недостаточности с применением данного соединения, применению соединения для предупреждения или лечения сердечной недостаточности и применению соединения в получении лекарственного препарата для предупреждения или лечения сердечной недостаточности.



202491918 A1

202491918 A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-581782EA/042

КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ ИЛИ ЛЕЧЕНИЯ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ (HF)

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции для предупреждения или лечения сердечной недостаточности, содержащей соединение, представленное формулой I, его оптические изомеры или его фармацевтически приемлемые соли в качестве активного ингредиента, способу предупреждения или лечения сердечной недостаточности с применением данного соединения, его оптических изомеров или его фармацевтически приемлемых солей, применению соединения, его оптических изомеров или его фармацевтически приемлемых солей для предупреждения или лечения сердечной недостаточности и применению соединения, его оптических изомеров или его фармацевтически приемлемых солей в получении лекарственного препарата для предупреждения или лечения сердечной недостаточности.

Предпосылки изобретения

"Сердечная недостаточность (HF)" относится к заболеванию, при котором функция сердца нарушается вследствие сердечно-сосудистых заболеваний и заболеваний коронарных артерий, гипертонии и различных генетических факторов, что не позволяет сердцу таким образом обеспечивать доставку кислорода и крови, насыщенной питательными веществами, в другие части организма.

HF подразделяется на сердечную недостаточность с сохраненной фракцией выброса (HFpEF), сердечную недостаточность с промежуточной фракцией выброса (HFmrEF) и сердечную недостаточность со сниженной фракцией выброса (HFrfEF) (Theresa AM et al., Eur Heart J. 2021; 42(36):3599-3726). На сегодняшний день HF является конечным осложнением заболевания коронарных артерий, гипертонии, кардиомиопатии и т. д. и представляет собой тяжелое хроническое заболевание с длительным периодом госпитализации и высокой частотой повторных госпитализаций вследствие частого нарушения функций других органов, например, почек и т. д. Прогноз при HF является наихудшим при сердечно-сосудистом заболевании, которое таким образом характеризуется более высокой смертностью, чем большинство солидных опухолей, с частотой одногодичной летальности, составляющей 37%, и частотой пятилетней летальности, составляющей 78% (Braunwald E et al., Lancet. 2015; 385(9970):812-24).

В качестве способа лечения HF до сих пор рассматривались лечение лекарственными средствами и хирургическое лечение. Однако большинство способов направлены на облегчение функций сердца и болей, а не на лечение основной причины с целью уменьшения повреждений миокардиальных клеток. Даже если функции сердца восстанавливаются при лечении HF, у четырех из десяти пациентов наблюдается рецидив HF в пределах шести месяцев, если лечение лекарственными средствами прекращается (Brian PH et al., Lancet. 2019; 393(10166):61-73).

Соответственно, существует острая необходимость в разработке лекарственного средства, способного обеспечить эффективное лечение HF.

【Ссылка на предшествующий уровень техники】

Патентные документы

(Патентный документ 1) Публикация не прошедшей экспертизу заявки на патент Кореи № 2017-0017792

Непатентные документы

(Непатентный документ 1) Theresa AM et al., Eur Heart J 2021; 42(36):3599-3726

(Непатентный документ 1) Braunwald E. et al., Lancet 2015; 385(9970):812-24

(Непатентный документ 1) Yao TP et al., Mol. Cell 2005; 18, 601-607

(Непатентный документ 1) Brundel B et al., Nat Rev Cardiol 2017; 14(11):637-653

(Непатентный документ 1) Pareyson et al., (2011) 10(4):3205

(Непатентный документ 1) Brian PH et al., Lancet. 2019; 393(10166):61-73)

Подробное описание изобретения

Техническая задача

В настоящем изобретении может быть предусмотрена фармацевтическая композиция для предупреждения или лечения сердечной недостаточности, содержащая соединение, представленное формулой I, его оптические изомеры или его фармацевтически приемлемые соли в качестве активного ингредиента.

В настоящем изобретении может быть предусмотрен способ предупреждения или лечения сердечной недостаточности, включающий введение индивидууму соединения, представленного приведенной выше формулой I, его оптических изомеров или его фармацевтически приемлемых солей.

В настоящем изобретении может быть предусмотрено применение соединения, представленного приведенной выше формулой I, его оптических изомеров или его фармацевтически приемлемых солей для предупреждения или лечения сердечной недостаточности.

В настоящем изобретении может быть предусмотрено применение соединения, представленного приведенной выше формулой I, его оптических изомеров или его фармацевтически приемлемых солей в получении лекарственного препарата для предупреждения или лечения сердечной недостаточности.

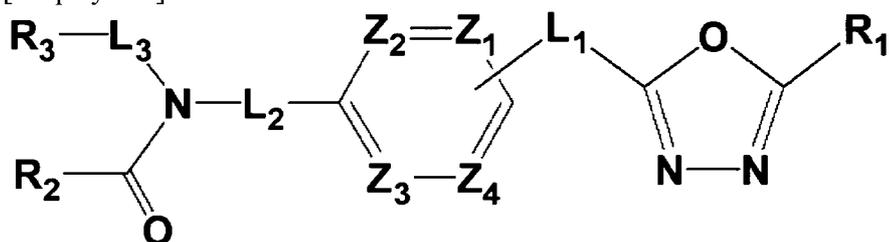
Техническое решение

Оно описано подробно следующим образом. Между тем, каждое описание и вариант осуществления, раскрытые в настоящем изобретении, также может быть применено к другим описаниям и вариантам их осуществления соответственно. Другими словами, все комбинации различных элементов, раскрытые в настоящем изобретении, попадают в объем настоящего изобретения. Также нельзя не заметить, что объем настоящего изобретения ограничивается конкретным описанием, описанным ниже.

В настоящем изобретении предусмотрена фармацевтическая композиция для предупреждения или лечения сердечной недостаточности, содержащая соединение,

представленное ниже формулой I, его оптические изомеры или его фармацевтически приемлемые соли в качестве активного ингредиента.

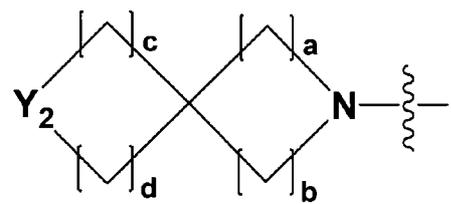
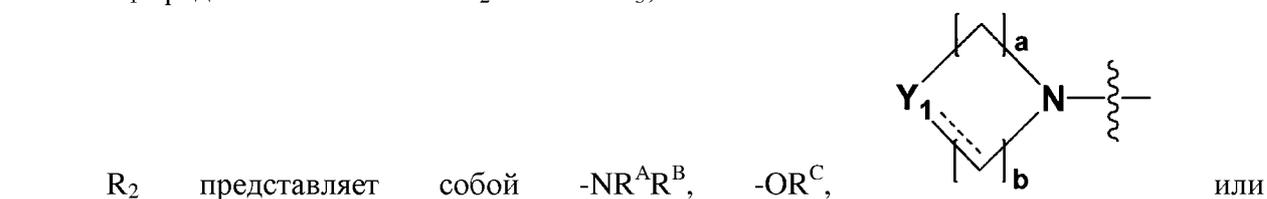
[Формула I]



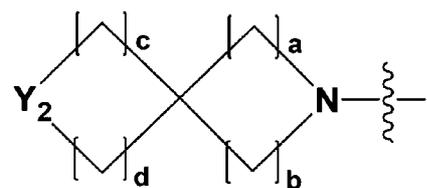
В формуле I,

где каждый из L_1 , L_2 или L_3 независимо представляет собой связь или $-(C_1-C_2\text{алкилен})-$;

R_1 представляет собой $-CX_2H$ или $-CX_3$;



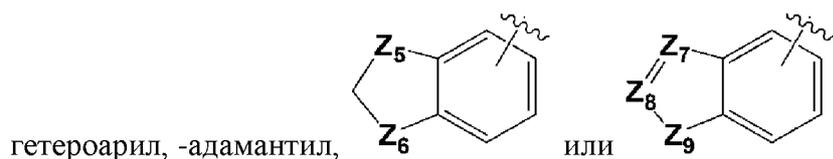
{где по меньшей мере один атом Н из



может быть замещен $-X$, $-OH$, $-O(C_1-C_4\text{алкил})$, $-NR^D R^E$, $-$

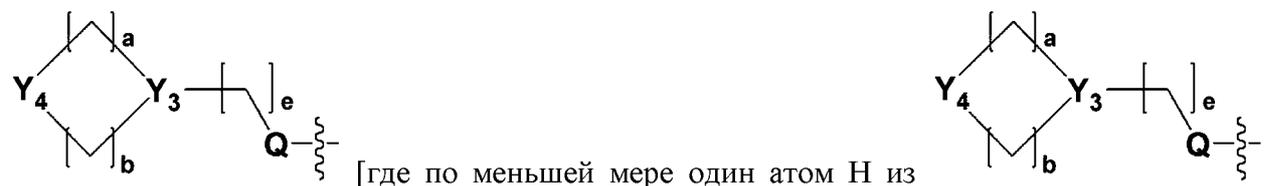
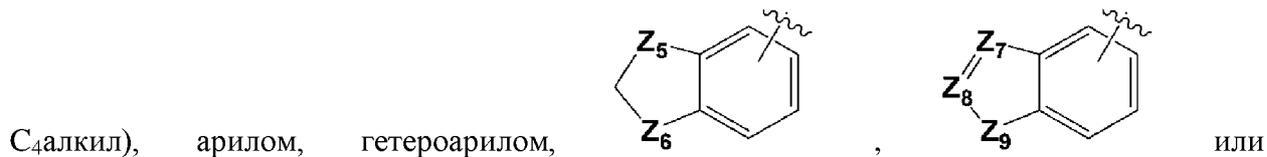
$(C_1-C_4\text{алкил})$, $-CF_3$, $-CF_2H$, $-CN$, $-арилом$, $-гетероарилом$, $-(C_1-C_4\text{алкил})-арилом$ или $-(C_1-C_4\text{алкил})-гетероарилом$ [где по меньшей мере один атом Н из $-арила$, $-гетероарила$, $-(C_1-C_4\text{алкил})-арила$ или $-(C_1-C_4\text{алкил})-гетероарила$ может быть замещен $-X$, $-OH$, $-CF_3$ или $-CF_2H$];

R_3 представляет собой $-H$, $-(C_1-C_4\text{алкил})$, $-(C_1-C_4\text{алкил})-O(C_1-C_4\text{алкил})$, $-(C_1-C_4\text{алкил})-C(=O)-O(C_1-C_4\text{алкил})$, $-(C_3-C_7\text{циклоалкил})$, $-(C_2-C_6\text{циклогетероалкил})$, $-арил$, $-$



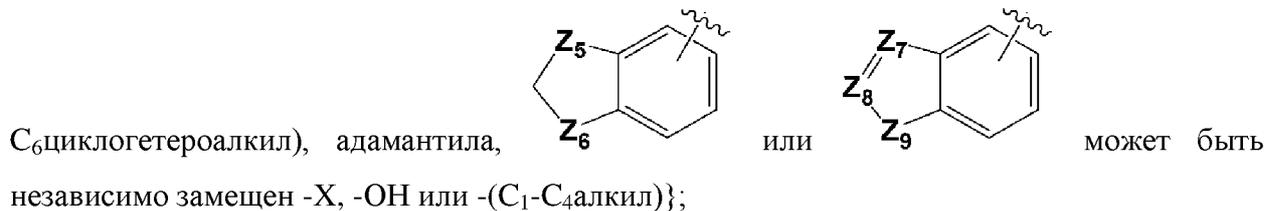
{где по меньшей мере один атом Н из $-(C_1-C_4\text{алкил})$ может быть замещен $-X$ или $-OH$,

каждый по меньшей мере один атом Н из -арила или -гетероарила независимо может быть замещен $-X$, $-OH$, $-O(C_1-C_4\text{алкил})$, $-OCF_3$, $-O\text{-арилом}$, $-NR^D R^E$, $-(C_1-C_4\text{алкил})$, $-CF_3$, $-CF_2H$, $-C(=O)-(C_1-C_4\text{алкил})$, $-C(=O)-O(C_1-C_4\text{алкил})$, $-C(=O)-NR^D R^E$, $-S(=O)_2-(C_1-$



[где по меньшей мере один атом Н из может быть замещен $-X$, $-(C_1-C_4\text{алкил})$, $-NR^D R^E$, $-CF_3$ или $-CF_2H$],

каждый по меньшей мере один атом Н из $-(C_3-C_7\text{циклоалкил})$, $-(C_2-$



каждый из Y_1 , Y_2 и Y_4 независимо представляет собой $-CH_2-$, $-NR^F-$, $-O-$, $-C(=O)-$ или $-S(=O)_2-$;

Y_3 представляет собой $-CH-$ или $-N-$;

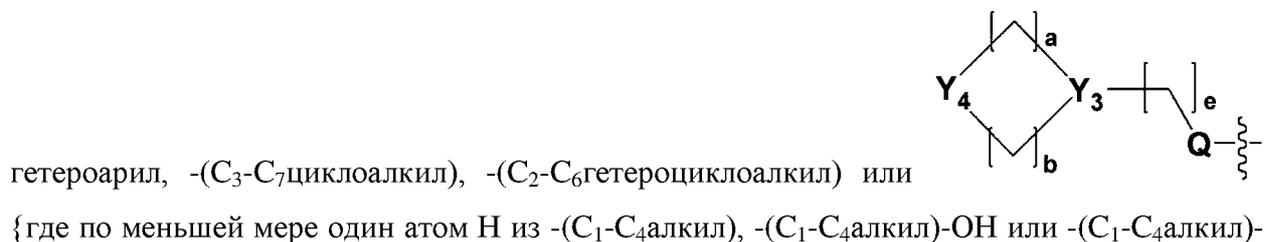
каждый из $Z_1 - Z_4$ независимо представляет собой N или CR^Z {где по меньшей мере три из $Z_1 - Z_4$ не могут одновременно представлять собой N , и R^Z представляет собой $-H$, $-X$ или $-O(C_1-C_4\text{ алкил})$ };

каждый из Z_5 и Z_6 независимо представляет собой $-CH_2-$ или $-O-$;

каждый из Z_7 и Z_8 независимо представляет собой $=CH-$ или $=N-$;

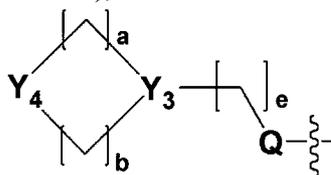
Z_9 представляет собой $-NR^G-$ или $-S-$;

каждый из R^A и R^B независимо представляет собой $-H$, $-(C_1-C_4\text{алкил})$, $-(C_1-C_4\text{алкил})-OH$, $-(C_1-C_4\text{алкил})-NR^D R^E$, -арил, $-(C_1-C_4\text{алкил})\text{-арил}$, -гетероарил, $-(C_1-C_4\text{арил})-$



$\text{NR}^{\text{D}}\text{R}^{\text{E}}$ может быть замещен -X,

по меньшей мере один атом Н из -арила, -(C₁-C₄алкил)-арила, -гетероарила, -(C₁-C₄алкил)-гетероарила, -(C₃-C₇циклоалкил) или -(C₂-C₆гетероциклоалкил) может быть замещен -X, -ОН, -O(C₁-C₄алкил), -(C₁-C₄алкил), -CF₃, -CF₂Н или -CN,



по меньшей мере один атом Н из Y_4 и Y_3 может быть замещен n-X, -ОН, -O(C₁-C₄алкил), -(C₁-C₄алкил), -CF₃, -CF₂Н, -CN, -(C₂-C₆гетероциклоалкил), -арилом, -(C₁-C₄алкил)-арилом, -гетероарилом или -гетероарил-(C₁-C₄алкил)};

R^{C} представляет собой -(C₁-C₄алкил), -арил, -(C₁-C₄алкил)-арил, -гетероарил или -(C₁-C₄алкил)-гетероарил {где по меньшей мере один атом Н из -(C₁-C₄алкил) может быть замещен -X или -ОН, по меньшей мере один атом Н из -арила, -(C₁-C₄алкил)-арила, -гетероарила или -(C₁-C₄алкил)-гетероарила может быть замещен -X, -ОН, -CF₃ или -CF₂Н};

каждый из R^{D} и R^{E} независимо представляет собой -Н, -(C₁-C₄алкил), -арил или -(C₁-C₄алкил)-арил {где по меньшей мере один атом Н из -(C₁-C₄алкил) может быть замещен -X или -ОН, по меньшей мере один атом Н из -арила или -(C₁-C₄алкил)-арила может быть замещен -X, -ОН, -CF₃ или -CF₂Н};

R^{F} представляет собой -Н, -(C₁-C₆алкил), -(C₁-C₄алкил)-ОН, -(C₁-C₄алкил)-O-(C₁-C₄алкил), -C(=O)-(C₁-C₄алкил), -C(=O)-O(C₁-C₄алкил), -(C₁-C₄алкил)-C(=O)-O(C₁-C₄алкил), -(C₁-C₄алкил)-NR^DR^E, -S(=O)₂-(C₁-C₄алкил), -арил, -(C₁-C₄алкил)-арил, -(C₂-C₄алкенил)-арил, -гетероарил, -(C₁-C₄алкил)-гетероарил, -C(=O)-(C₃-C₇циклоалкил), -(C₂-C₆гетероциклоалкил) или -(C₁-C₄алкил)-C(=O)-(C₂-C₆гетероциклоалкил)

{где по меньшей мере один атом Н из -(C₁-C₄алкил), -(C₁-C₄алкил)-ОН, -(C₁-C₄алкил)-O-(C₁-C₄алкил), -C(=O)-(C₁-C₄алкил), -C(=O)-O(C₁-C₄алкил), -(C₁-C₄алкил)-C(=O)-O(C₁-C₄алкил), -(C₁-C₄алкил)-NR^DR^E или -S(=O)₂-(C₁-C₄алкил) может быть замещен -X,

по меньшей мере один атом Н из -арила, -(C₁-C₄алкил)-арила, -(C₂-C₄алкенил)-арила, -гетероарила, -(C₁-C₄алкил)-гетероарила, -C(=O)-(C₃-C₇циклоалкил), -C₂-C₆гетероциклоалкила или -(C₁-C₄алкил)-C(=O)-(C₂-C₆гетероциклоалкил) может быть замещен -X, -ОН, -CF₃ или -CF₂Н};

R^{G} представляет собой -Н или -(C₁-C₄алкил);

Q представляет собой -O- или связь;

--- представляет собой одинарную связь или двойную связь {при условии, что --- представляет собой двойную связь, Y_1 представляет собой =CH-};

каждый из a - e независимо представляет собой целое число, составляющее 0, 1, 2, 3 или 4 {при условии, что a и b не могут одновременно равняться 0, и c и d не могут

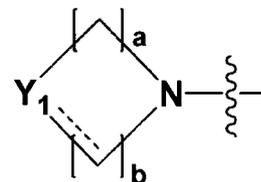
одновременно равняться 0};

каждый из X независимо представляет собой F, Cl, Br или I.

В фармацевтической композиции в соответствии с настоящим изобретением соединение, представленное формулой I, может быть таким, как представлено ниже:

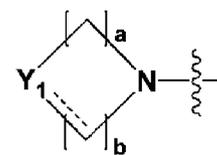
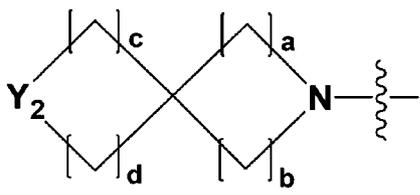
каждый из L_1 , L_2 или L_3 независимо представляет собой связь или $-(C_1-C_2\text{алкилен})-$;

R_1 представляет собой $-CX_2H$ или $-CX_3$;



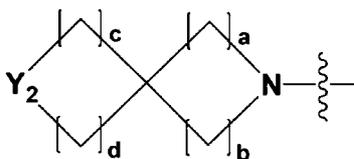
R_2 представляет собой $-NR^A R^B$, $-OR^C$,

или



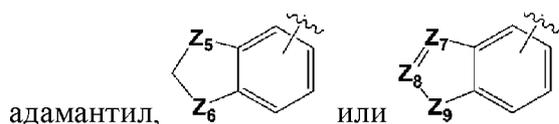
{где по меньшей мере один атом Н из

или

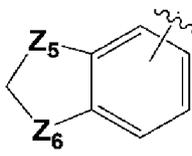
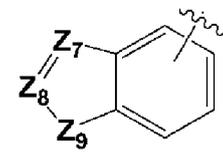


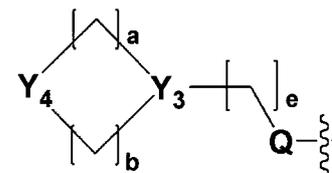
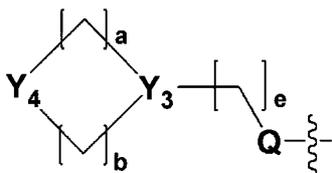
может быть замещен $-X$, $-OH$, $-NR^D R^E$, $-(C_1-C_4\text{алкил})$ };

R_3 представляет собой $-(C_1-C_4\text{алкил})$, $-(C_3-C_7\text{циклоалкил})$, -арил, -гетероарил, -

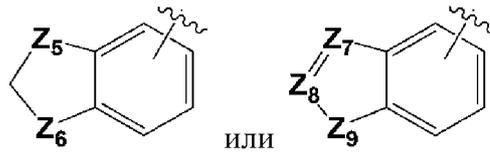


{где каждый по меньшей мере один атом Н из -арила или -гетероарила может быть независимо замещен $-X$, $-O(C_1-C_4\text{алкил})$, $-OCF_3$, $-O$ -арилом, $-NR^D R^E$, $-(C_1-C_4\text{алкил})$, $-CF_3$, -

$S(=O)_2-(C_1-C_4\text{алкил})$, -арилом, -гетероарилом, ,  или



[где по меньшей мере один атом Н из может быть замещен $-NR^D R^E$ или $-(C_1-C_4\text{алкил})$],



по меньшей мере один атом Н из независимо замещен $-(C_1-C_4\text{алкил})$ };

каждый из Y_1 , Y_2 и Y_4 независимо представляет собой $-CH_2-$, $-NR^F-$, $-O-$, $-C(=O)-$ или $-S(=O)_2-$;

Y_3 представляет собой $-CH-$ или $-N-$;

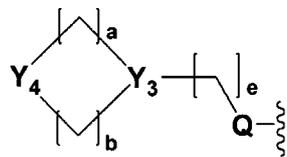
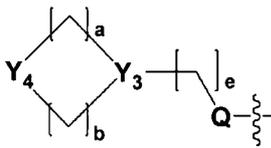
каждый из $Z_1 - Z_4$ независимо представляет собой N или CR^Z {где по меньшей мере три из $Z_1 - Z_4$ не могут одновременно представлять собой N, и R^Z представляет собой $-H$, $-X$ или $-O(C_1-C_4\text{алкил})$ };

каждый из Z_5 и Z_6 независимо представляет собой $-CH_2-$ или $-O-$;

каждый из Z_7 и Z_8 независимо представляет собой $=CH-$ или $=N-$;

Z_9 представляет собой $-NR^G-$ или $-S-$;

каждый из R^A и R^B независимо представляет собой $-H$, $-(C_1-C_4\text{алкил})$, $-(C_1-C_4\text{алкил})-OH$, $-(C_1-C_4\text{алкил})-NR^D R^E$, $-арил$, $-(C_1-C_4\text{алкил})-арил$, $-(C_3-C_7\text{циклоалкил})$ или



{где по меньшей мере один атом Н из X , $-(C_1-C_4\text{алкил})$, $-CF_3$, $-(C_2-C_6\text{гетероциклоалкил})$, $-(C_1-C_4\text{алкил})-арилом$, $-гетероарилом$ или $гетероарил-(C_1-C_4\text{алкил})$ };

R^C представляет собой $-(C_1-C_4\text{алкил})$ или $-арил$;

каждый из R^D и R^E независимо представляет собой $-H$, $-(C_1-C_4\text{алкил})$ или $-(C_1-C_4\text{алкил})-арил$;

R^F представляет собой $-H$, $-(C_1-C_6\text{алкил})$, $-(C_1-C_4\text{алкил})-OH$, $-(C_1-C_4\text{алкил})-O-(C_1-C_4\text{алкил})$, $-C(=O)-(C_1-C_4\text{алкил})$, $-C(=O)-O(C_1-C_4\text{алкил})$, $-(C_1-C_4\text{алкил})-C(=O)-O(C_1-C_4\text{алкил})$, $-(C_1-C_4\text{алкил})-NR^D R^E$, $-S(=O)_2-(C_1-C_4\text{алкил})$, $-арил$, $-(C_1-C_4\text{алкил})-арил$, $-(C_2-C_4\text{алкенил})-арил$, $-гетероарил$, $-(C_1-C_4\text{алкил})-гетероарил$, $-C(=O)-(C_3-C_7\text{циклоалкил})$, $-(C_2-C_6\text{гетероциклоалкил})$ или $-(C_1-C_4\text{алкил})-C(=O)-(C_2-C_6\text{гетероциклоалкил})$

{где по меньшей мере один атом Н из $-(C_1-C_4\text{алкил})$ или $-C(=O)-O(C_1-C_4\text{алкил})$ может быть замещен $-X$,

по меньшей мере один атом Н из $-арила$ может быть замещен $-X$ };

R^G представляет собой $-(C_1-C_4\text{алкил})$;

Q представляет собой $-O-$ или связь;



представляет собой одинарную связь или двойную связь {при условии, что

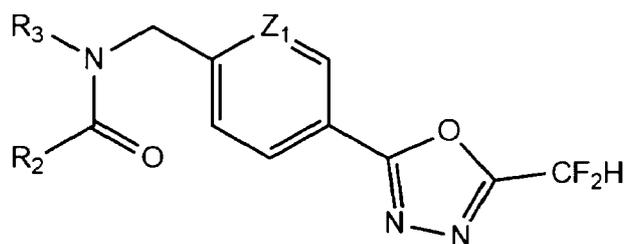
\equiv представляет собой двойную связь, Y_1 представляет собой $-\text{CH}-$;

каждый из a - e независимо представляет собой целое число, составляющее 0, 1, 2, 3 или 4 {при условии, что a и b не могут одновременно равняться 0, и c и d не могут одновременно равняться 0};

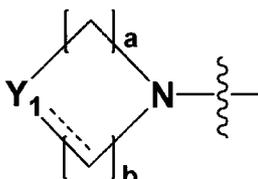
каждый из X независимо представляет собой F, Cl, Br или I.

В фармацевтической композиции в соответствии с настоящим изобретением соединение, представленное формулой I, может представлять собой соединение, представленное формулой Ia:

[формула Ia],



в формуле Ia



R_2 представляет собой ;

R_3 представляет собой -арил {где каждый по меньшей мере один атом H из -арила может быть независимо замещен $-X$ };

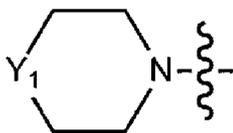
Y_1 представляет собой $-\text{O}-$ или $-\text{S}(=\text{O})_2-$;

Z_1 представляет собой N или CR^Z {где R^Z представляет собой $-X$ };

каждый из a и b независимо представляет собой целое число, составляющее 0, 1, 2, 3 или 4 {где a и b не могут одновременно равняться 0};

каждый из X независимо представляет собой F, Cl, Br или I.

В фармацевтической композиции в соответствии с настоящим изобретением соединение, представленное формулой Ia, может быть таким, как представлено ниже:



R_2 представляет собой ;

R_3 представляет собой -фенил {где каждый по меньшей мере один атом H из -арила может быть независимо замещен $-X$ атом H из -фенила может быть независимо замещен $-F$ или $-Cl$ };

Y_1 представляет собой $-\text{O}-$ или $-\text{S}(=\text{O})_2-$;

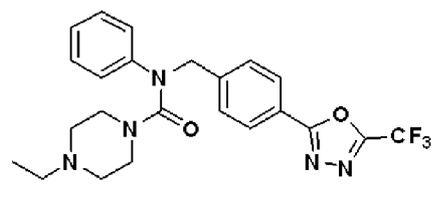
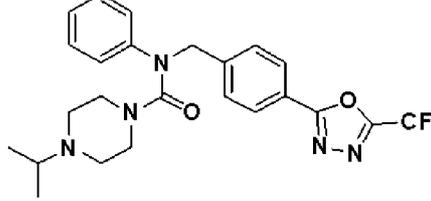
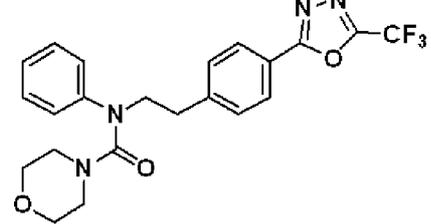
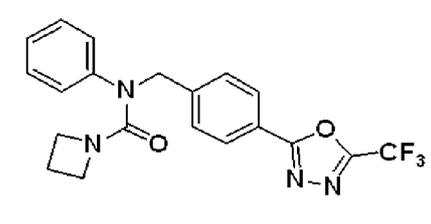
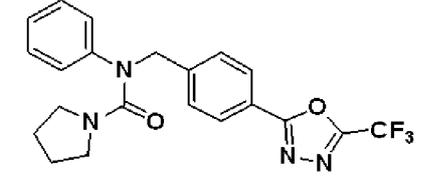
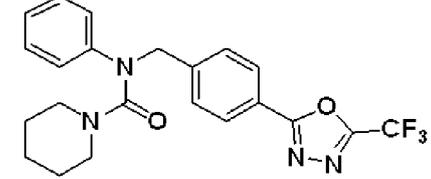
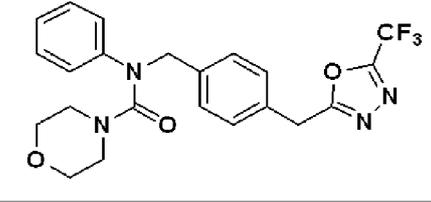
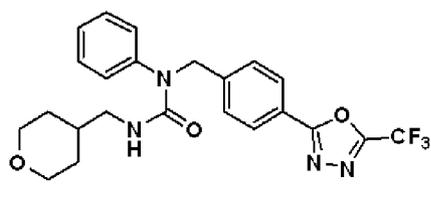
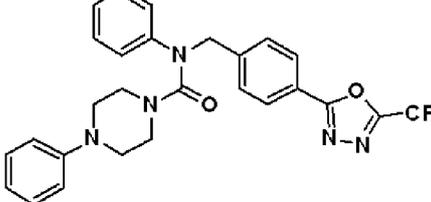
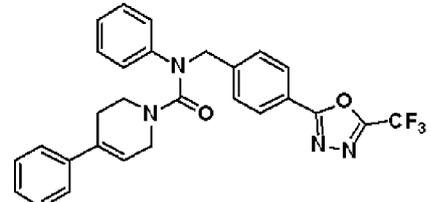
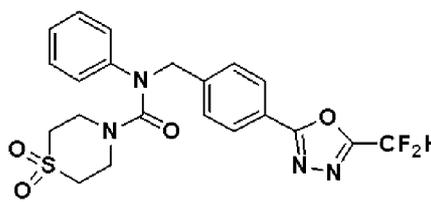
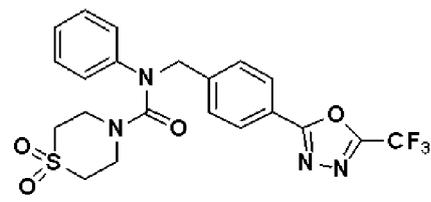
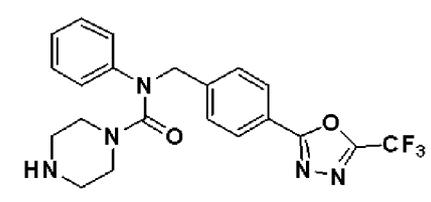
Z_1 представляет собой N или CF.

В фармацевтической композиции в соответствии с настоящим изобретением

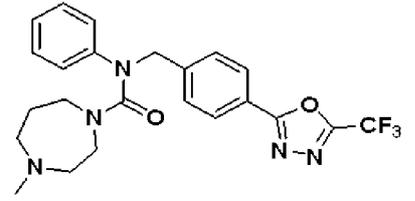
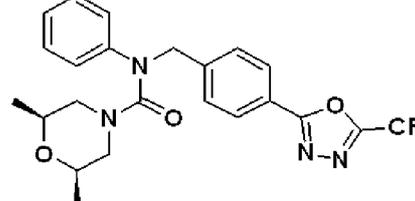
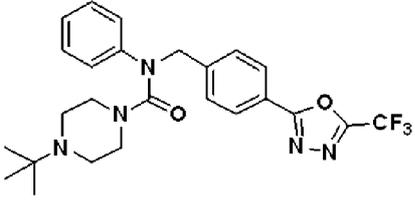
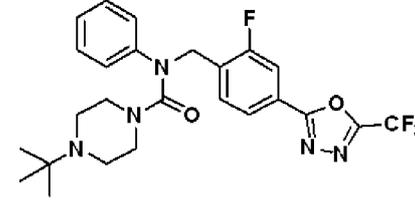
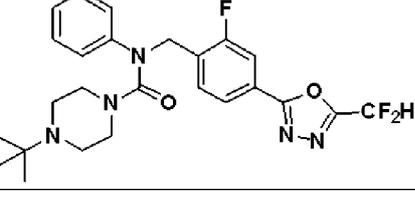
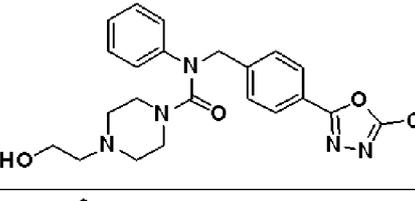
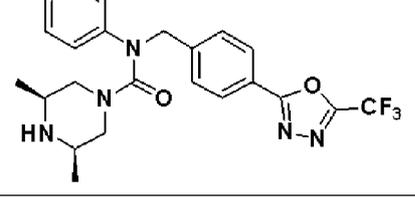
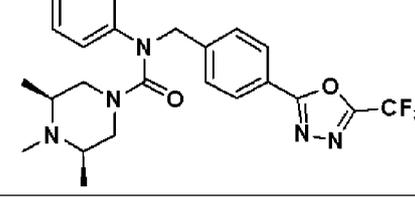
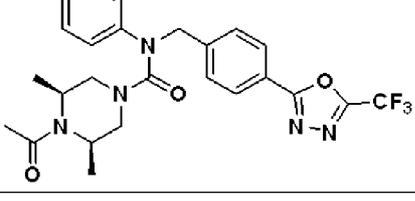
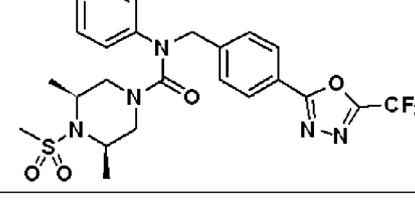
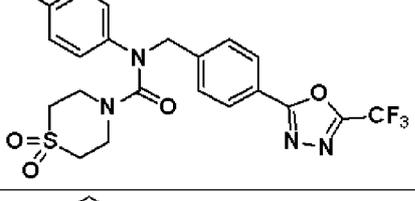
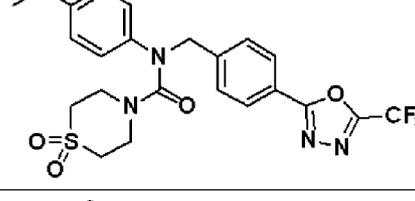
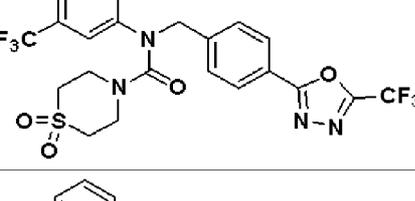
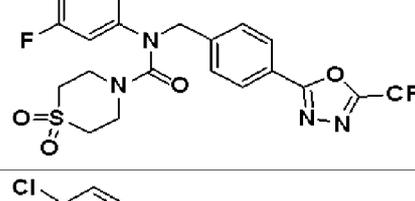
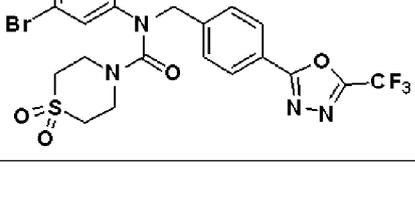
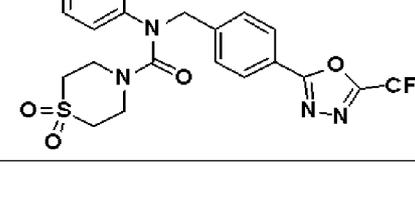
соединения, представленные формулой I, могут быть показаны в таблице А ниже.

[Таблица А]

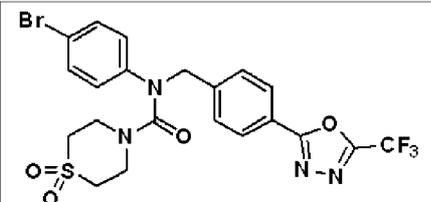
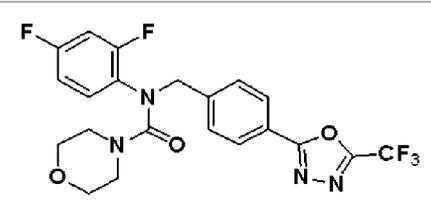
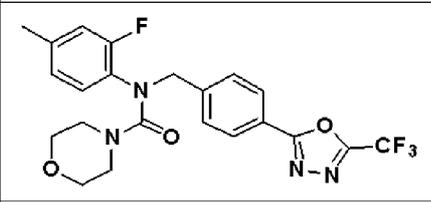
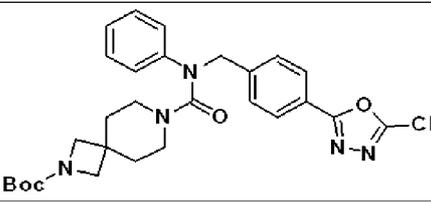
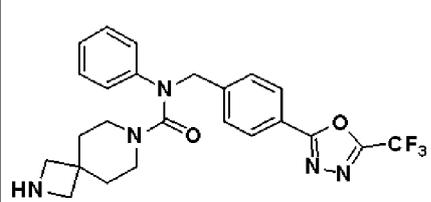
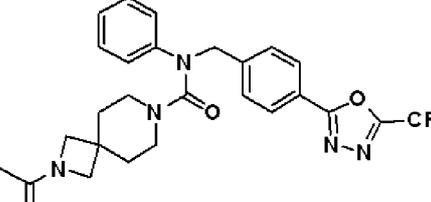
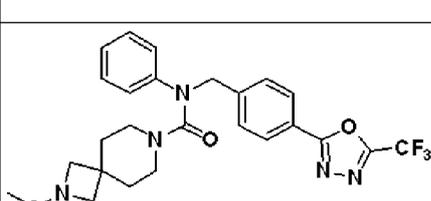
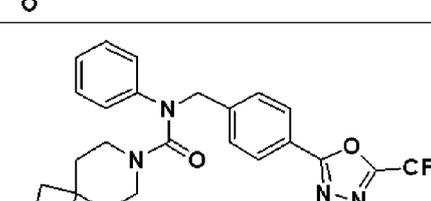
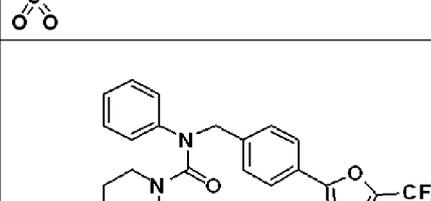
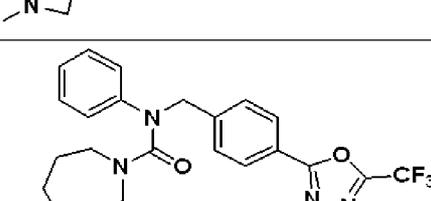
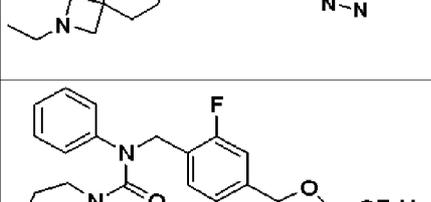
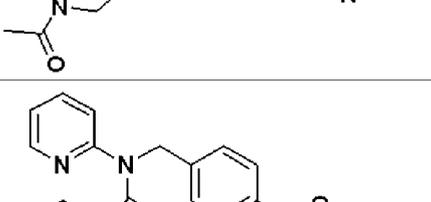
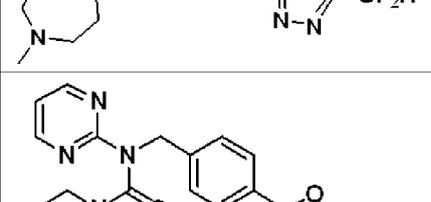
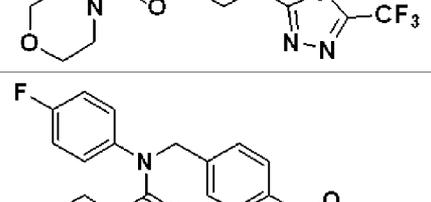
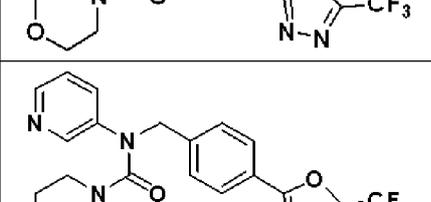
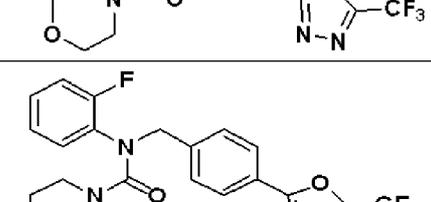
Соединение	Структура	Соединение	Структура
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	
9		10	
11		12	
13		14	
15		16	

17		18	
19		20	
21		22	
23		24	
25		26	
27		28	
29		30	
31		32	

33		34	
35		36	
37		38	
39		40	
41		42	
43		44	
45		46	
47		48	

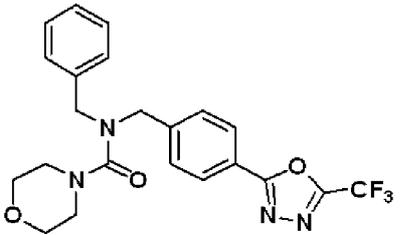
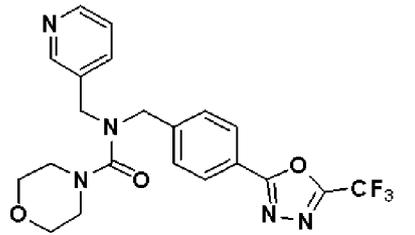
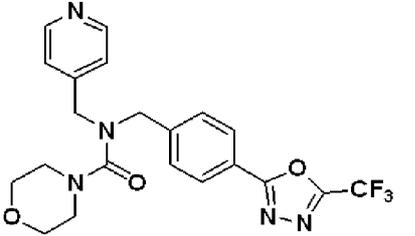
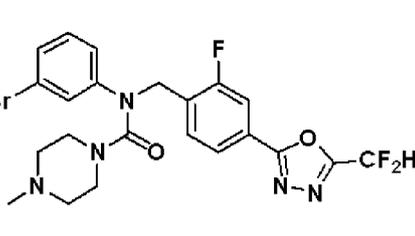
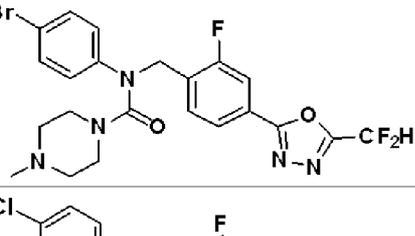
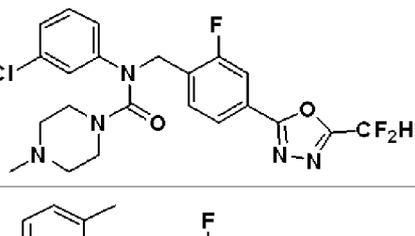
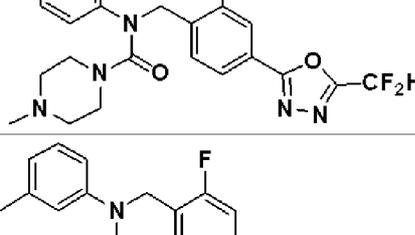
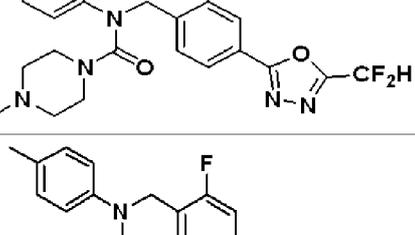
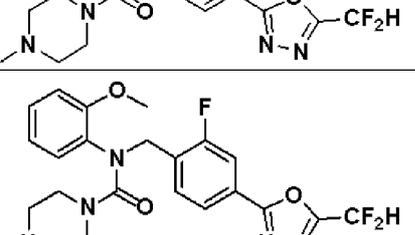
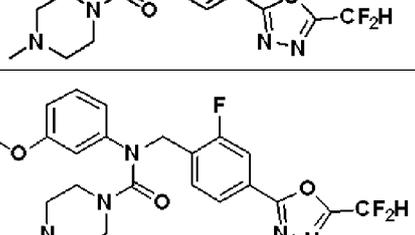
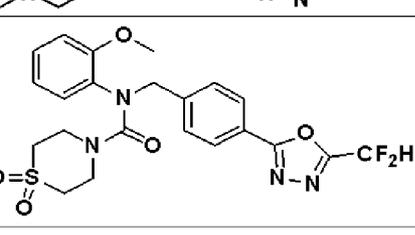
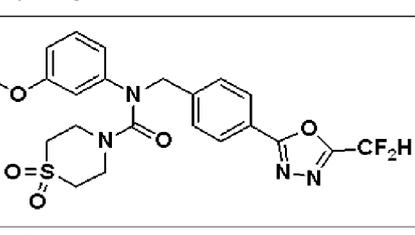
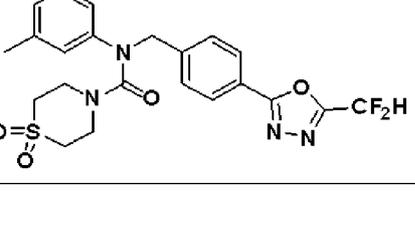
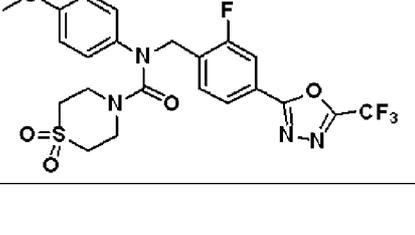
49		50	
51		52	
53		54	
55		56	
57		58	
59		60	
61		62	
63		64	

65		66	
67		68	
69		70	
71		72	
73		74	
75		76	
77		78	
79		80	
81		82	

83		84	
85		86	
87		88	
89		90	
91		92	
93		94	
95		96	
97		98	

99		100	
101		102	
103		104	
105		106	
107		108	
109		110	
111		112	
113		114	

115		116	
117		118	
119		120	
121		122	
123		124	
125		126	
127		128	
129		130	

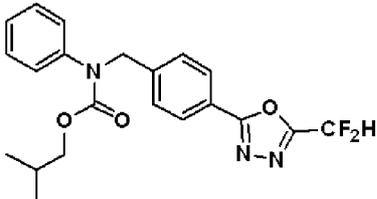
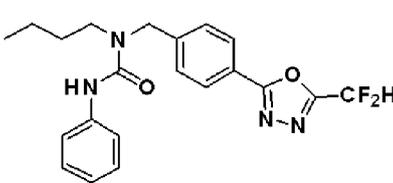
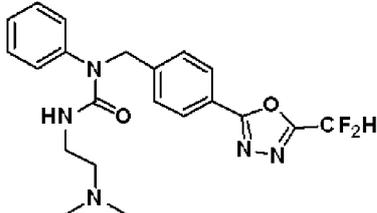
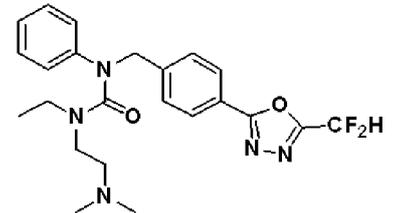
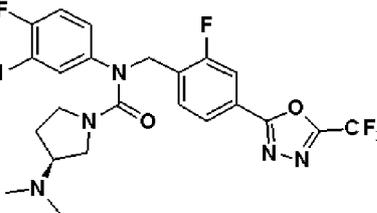
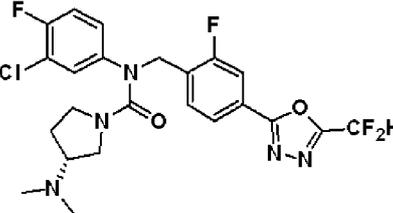
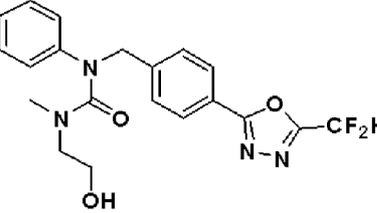
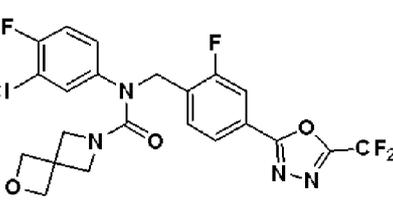
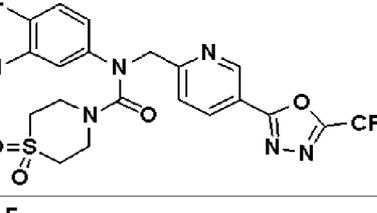
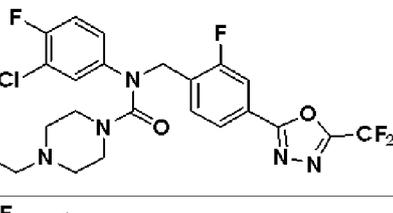
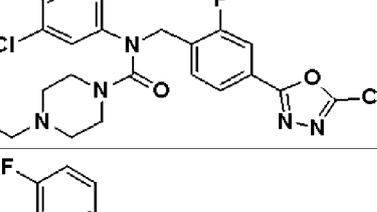
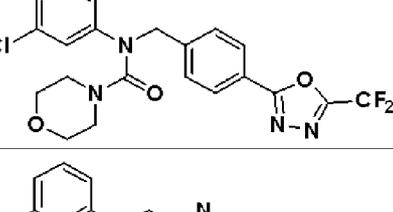
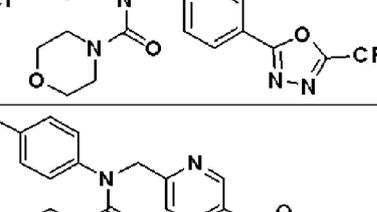
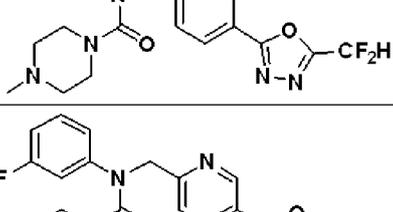
131		132	
133		134	
135		136	
137		138	
139		140	
141		142	
143		144	
145		146	

147		148	
149		150	
151		152	
153		154	
155		156	
157		158	
159		160	
161		162	

163		164	
165		166	
167		168	
169		170	
171		172	
173		174	
175		176	
177		178	

179		180	
181		182	
183		184	
185		186	
187		188	
189		190	
191		192	
193		194	
195		196	

197		198	
199		200	
201		202	
203		204	
205		206	
207		208	
209		210	
211		212	

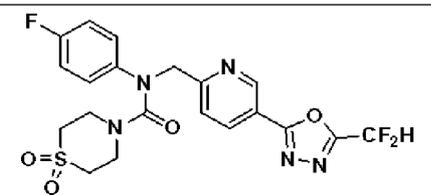
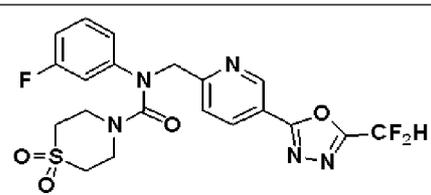
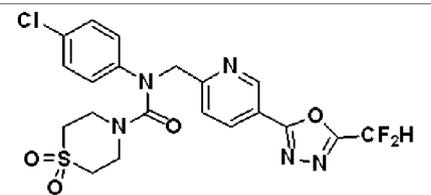
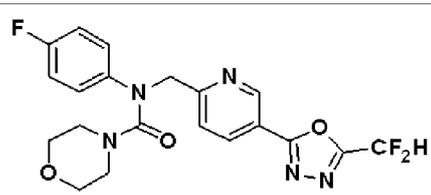
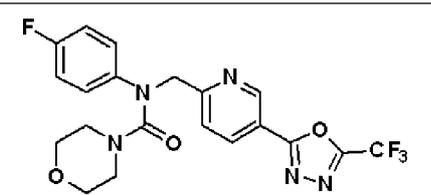
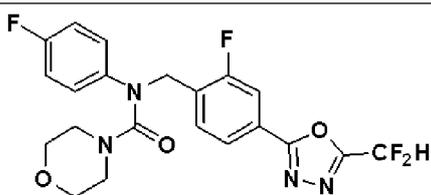
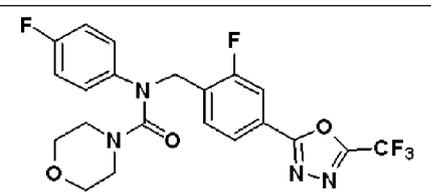
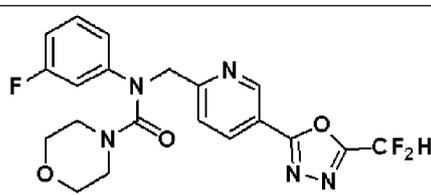
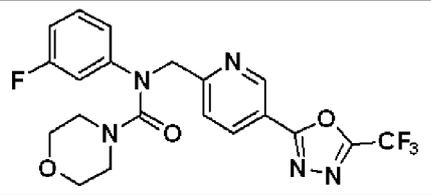
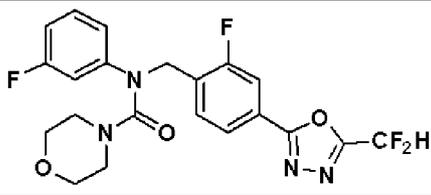
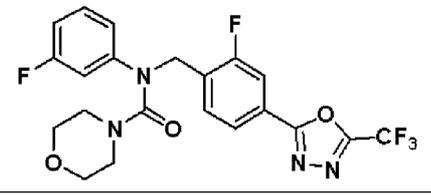
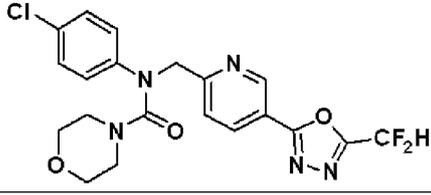
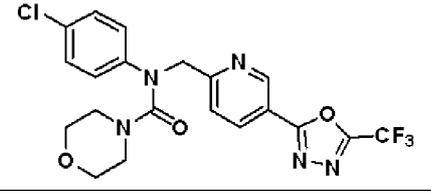
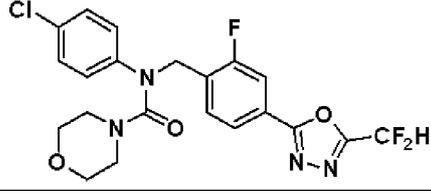
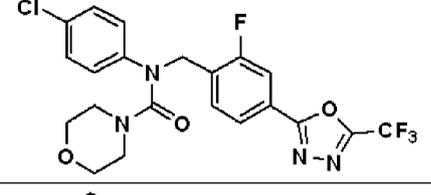
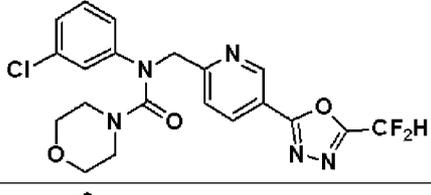
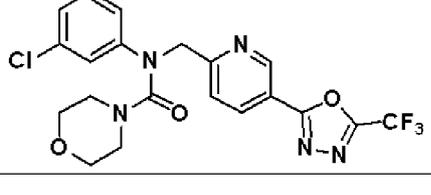
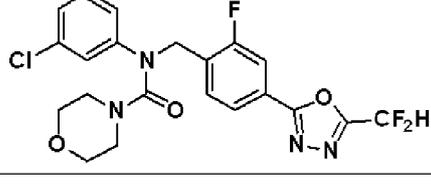
213		214	
215		216	
217		218	
219		220	
221		222	
223		224	
225		226	
227		228	

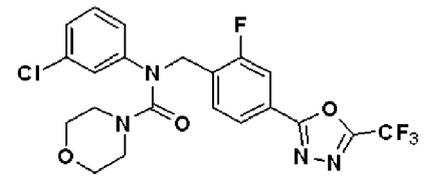
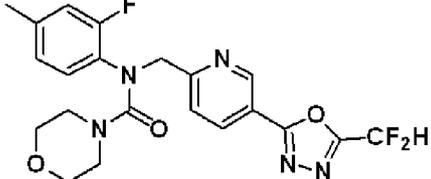
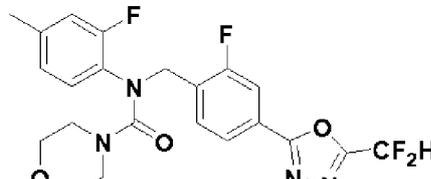
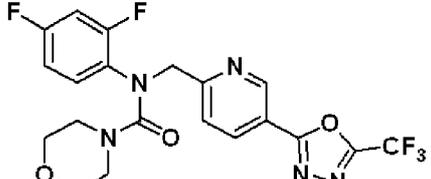
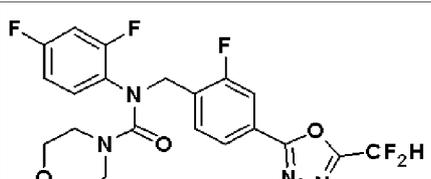
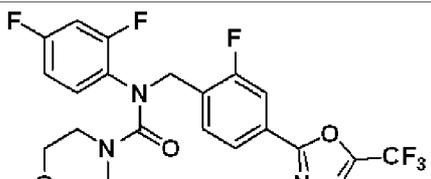
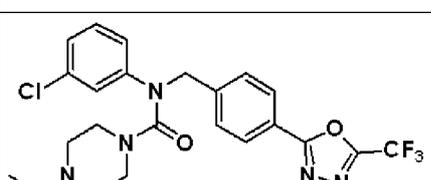
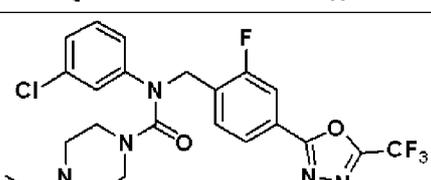
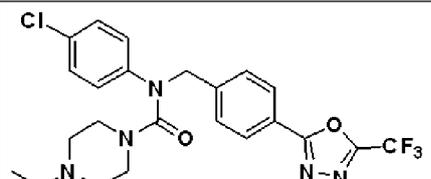
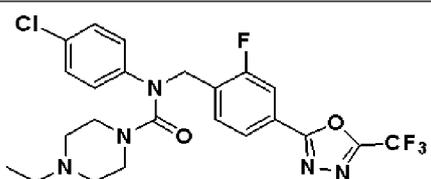
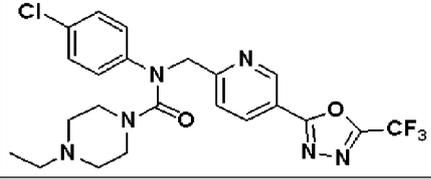
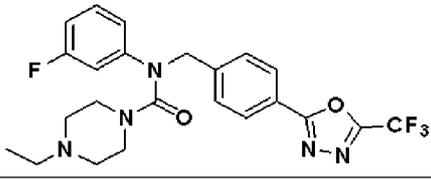
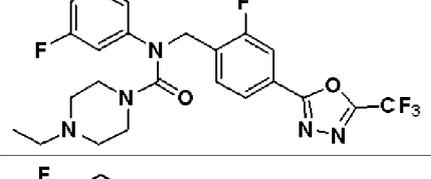
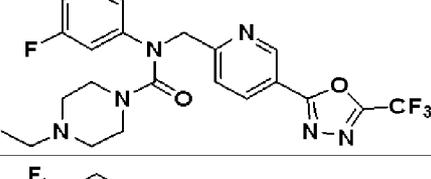
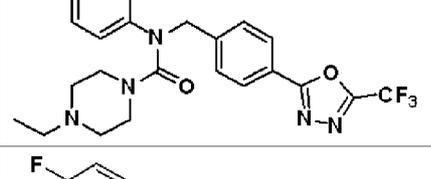
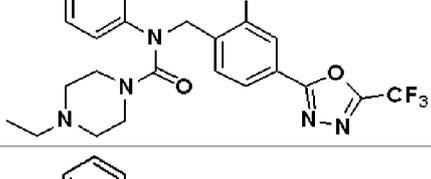
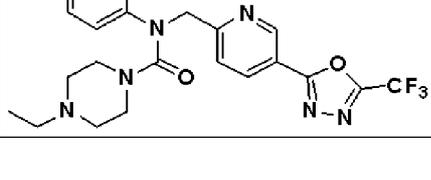
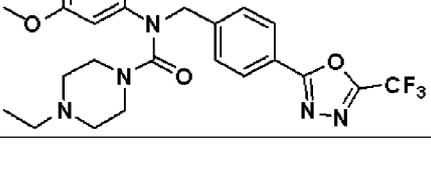
229		230	
231		232	
233		234	
235		236	
237		238	
239		240	
241		242	
243		244	
245		246	

247		248	
249		250	
251		252	
253		254	
255		256	
257		258	
259		260	
261		262	

263		264	
265		266	
267		268	
269		270	
271		272	
273		274	
275		276	
277		278	

279		280	
281		282	
283		284	
285		286	
287		288	
289		290	
291		292	
293		294	

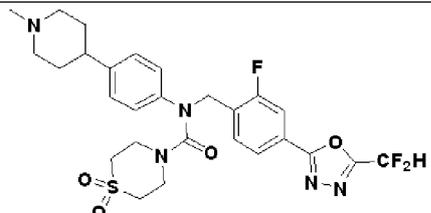
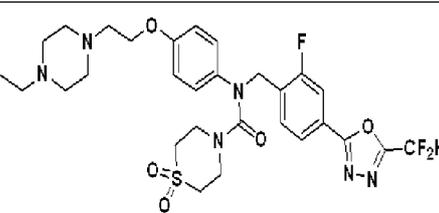
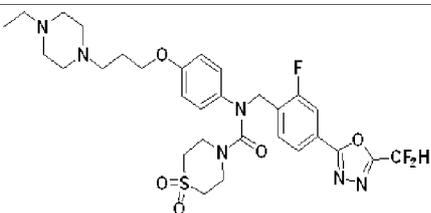
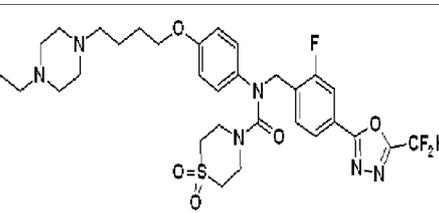
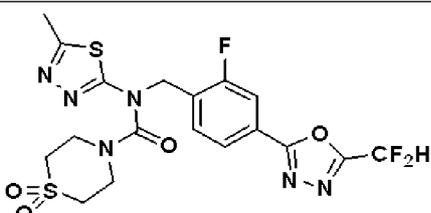
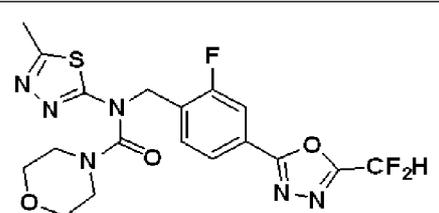
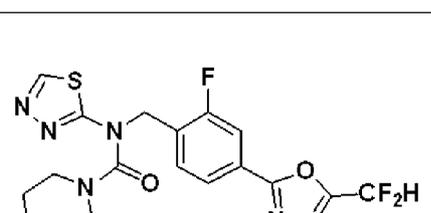
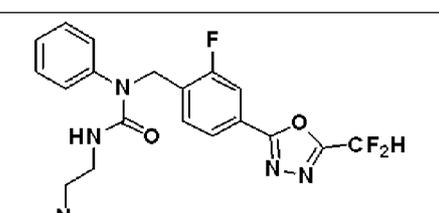
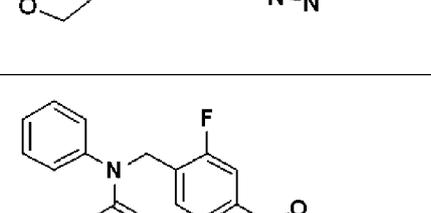
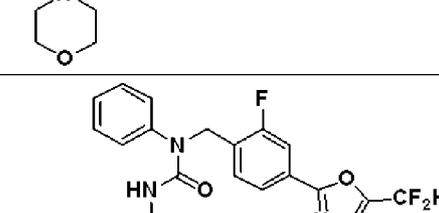
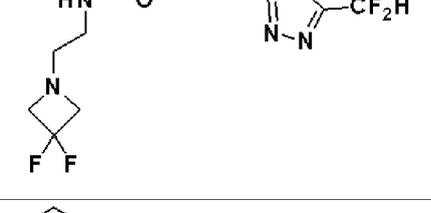
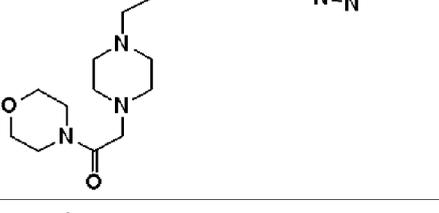
295		296	
297		298	
299		300	
301		302	
303		304	
305		306	
307		308	
309		310	
311		312	

313		314	
315		316	
317		318	
319		320	
321		322	
323		324	
325		326	
327		328	
329		330	

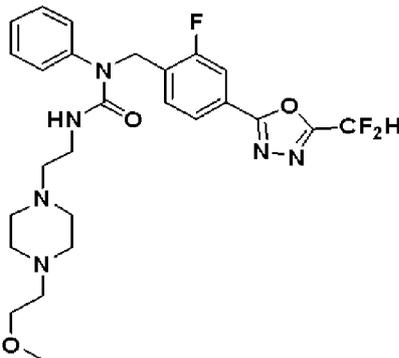
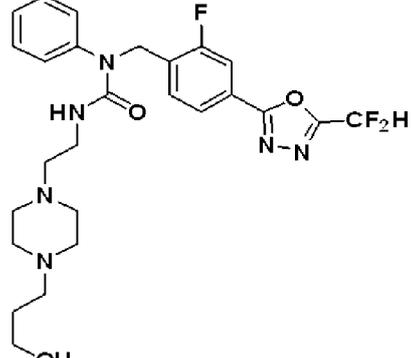
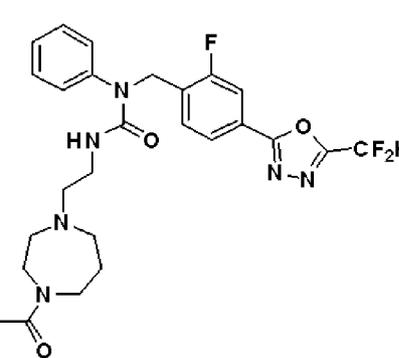
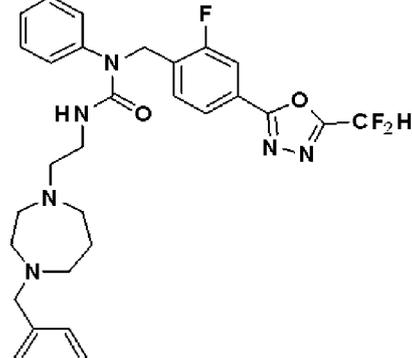
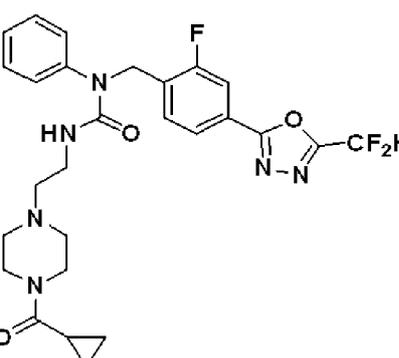
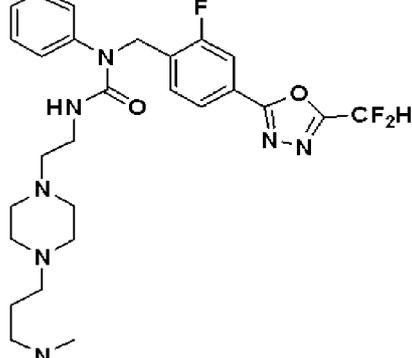
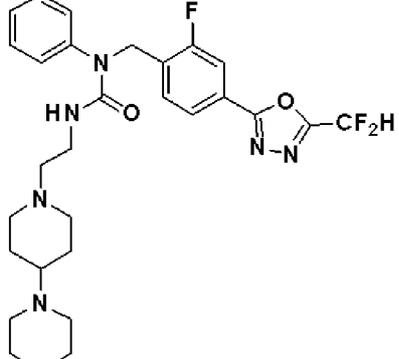
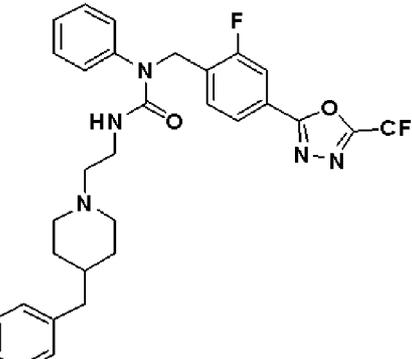
331		332	
333		334	
335		336	
337		338	
339		340	
341		342	
343		344	
345		346	
347		348	

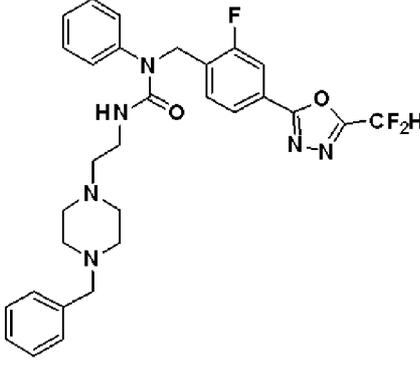
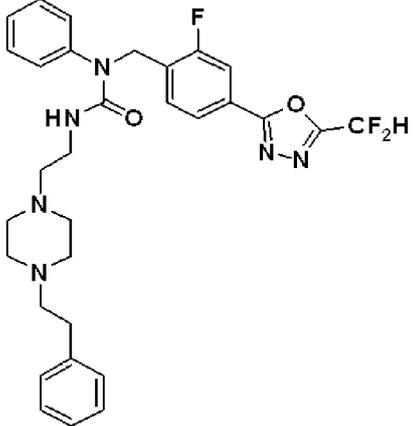
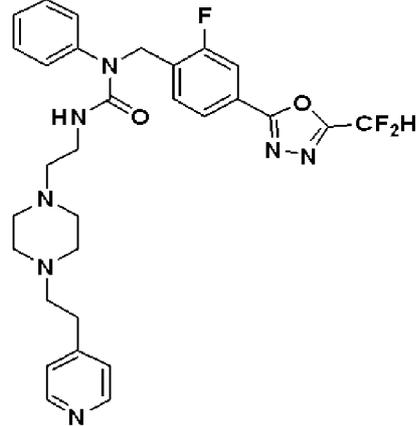
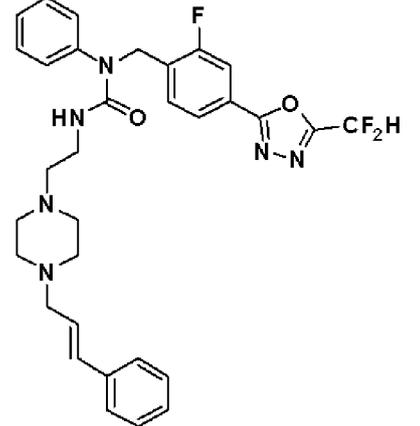
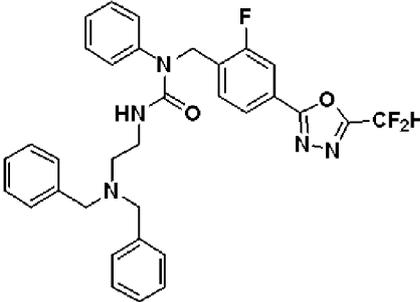
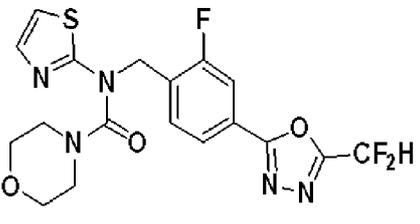
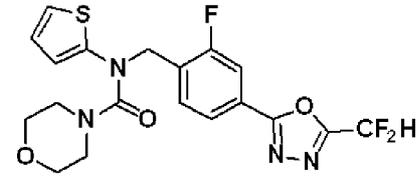
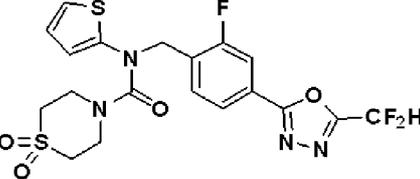
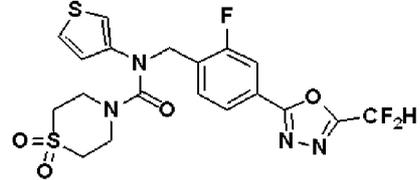
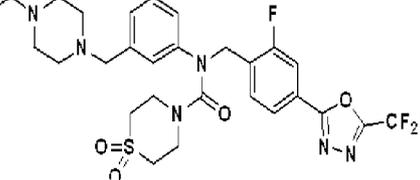
349		350	
351		352	
353		354	
355		356	
357		358	
359		360	
361		362	
363		364	
365		366	
367		368	

369		370	
371		372	
373		374	
375		376	
377		378	
379		380	
381		382	
383		384	
385		386	

403		404	
405		406	
407		408	
409		410	
411		412	
413		414	

415	<chem>CN1CC[C@H]1NC(=O)N(Cc2ccc(F)c(c2)c3oc4nnc4o3)C(=O)c5ccccc5</chem>	416	<chem>CN1CC[C@H]1NC(=O)N(Cc2ccc(F)c(c2)c3oc4nnc4o3)C(=O)c5ccccc5</chem>
417	<chem>CN1CCNCC1NC(=O)N(Cc2ccc(F)c(c2)c3oc4nnc4o3)C(=O)c5ccccc5</chem>	418	<chem>Fc1ccncc1NC(=O)N(Cc2ccc(F)c(c2)c3oc4nnc4o3)C(=O)c5ccccc5</chem>
419	<chem>O=C1CCNCC1NC(=O)N(Cc2ccc(F)c(c2)c3oc4nnc4o3)C(=O)c5ccccc5</chem>	420	<chem>CN1C(C)CCNC1NC(=O)N(Cc2ccc(F)c(c2)c3oc4nnc4o3)C(=O)c5ccccc5</chem>
421	<chem>CN1CCNCC1NC(=O)N(Cc2ccc(F)c(c2)c3oc4nnc4o3)C(=O)c5ccccc5</chem>	422	<chem>CCN1CCNCC1NC(=O)N(Cc2ccc(F)c(c2)c3oc4nnc4o3)C(=O)c5ccccc5</chem>
423	<chem>CC(=O)N1CCNCC1NC(=O)N(Cc2ccc(F)c(c2)c3oc4nnc4o3)C(=O)c5ccccc5</chem>	424	<chem>OCCN1CCNCC1NC(=O)N(Cc2ccc(F)c(c2)c3oc4nnc4o3)C(=O)c5ccccc5</chem>

425		426	
427		428	
429		430	
431		432	

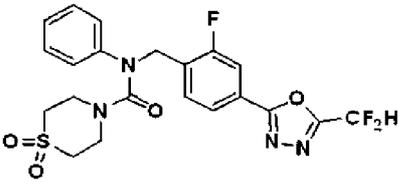
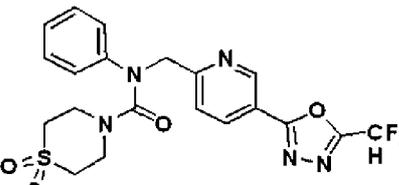
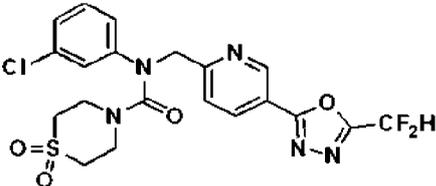
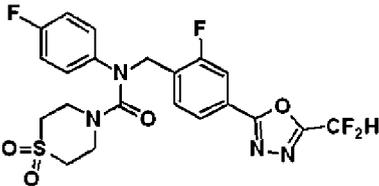
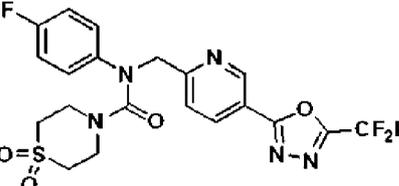
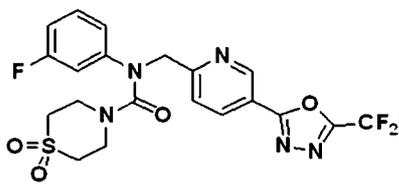
441		442	
443		444	
445		446	
447		448	
449		450	

В иллюстративных вариантах осуществления настоящего изобретения фармацевтическая композиция, содержащая соединение из таблицы А, его оптические изомеры или его фармацевтически приемлемые соли в качестве активного ингредиента, может обеспечить предупреждение или лечение сердечной недостаточности.

В фармацевтической композиции в соответствии с настоящим изобретением

соединения, представленные формулой I, могут быть показаны в таблице В ниже.

[Таблица В]

Соединение	Структура
40	
43	
239	
285	
295	
296	

В иллюстративных вариантах осуществления настоящего изобретения фармацевтическая композиция, содержащая соединение из таблицы В, его оптические изомеры или его фармацевтически приемлемые соли в качестве активного ингредиента, может обеспечить предупреждение или лечение сердечной недостаточности.

В настоящем изобретении соединение, представленное приведенной выше формулой I, может быть получено без ограничения посредством способа, раскрытого в публикации не прошедшей экспертизу заявки на патент Кореи № 10-2017-0017792.

В фармацевтической композиции в соответствии с настоящим изобретением

соединение, представленное приведенной выше формулой I, может содержать по меньшей мере один асимметричный атом углерода и, таким образом, может присутствовать в виде рацемической смеси, отдельного энантиомера (оптического изомера), смеси диастереомеров и отдельного диастереомера. Такой изомер может быть отделен путем разделения в соответствии с предыдущим уровнем техники, например, посредством колоночной хроматографии, HPLC и т. п. В качестве альтернативы изомер может быть стереоспецифически синтезирован с использованием известного набора оптически чистых исходных материалов и/или реагентов. В частности, указанный изомер может представлять собой оптический изомер (энантиомер).

В настоящем изобретении термин "фармацевтически приемлемый" может относиться к препарату, который является физиологически приемлемым и обычно не вызывает желудочно-кишечного расстройства, аллергического ответа, такого как головокружение, или других подобных ответов при введении индивидууму.

Фармацевтически приемлемые соли в соответствии с вариантами осуществления настоящего изобретения могут быть получены посредством традиционного способа, известного специалистам в данной области.

Фармацевтически приемлемые соли в соответствии с вариантом осуществления настоящего изобретения могут включать без ограничения, например, соли неорганических ионов, полученные из кальция, калия, натрия, магния и т. д.; соли неорганических кислот, полученные из хлористоводородной кислоты, азотной кислоты, фосфорной кислоты, бромноватой кислоты, йодноватой кислоты, перхлорной кислоты, серной кислоты, йодистоводородной кислоты и т. д.; соли органических кислот, полученные из уксусной кислоты, трифторуксусной кислоты, лимонной кислоты, малеиновой кислоты, янтарной кислоты, щавелевой кислоты, бензойной кислоты, винной кислоты, фумаровой кислоты, миндальной кислоты, пропионовой кислоты, молочной кислоты, гликолевой кислоты, глюконовой кислоты, галактуроновой кислоты, глутаминовой кислоты, глутаровой кислоты, глюкуроновой кислоты, аспарагиновой кислоты, аскорбиновой кислоты, карбоновой кислоты, ванилиновой кислоты и т. д.; соли сульфоновой кислоты, полученные из метансульфоновой кислоты, этансульфоновой кислоты, бензолсульфоновой кислоты, п-толуолсульфоновой кислоты, нафталинсульфоновой кислоты и т. д.; соли аминокислот, полученные из глицина, аргинина, лизина и т. д.; соли аминов, полученные из триметиламина, триэтиламина, аммония, пиридина, пиколина и т. д. и т. п. В вариантах осуществления настоящего изобретения соли могут включать хлористоводородную кислоту, трифторуксусную кислоту, лимонную кислоту, бромноватую кислоту, малеиновую кислоту, фосфорную кислоту, серную кислоту, винную кислоту или их смесь.

В настоящем изобретении термин "сердечная недостаточность (HF)" может относиться к заболеванию, при котором функция сердца нарушается, что не позволяет сердцу таким образом обеспечивать доставку кислорода и крови, насыщенной питательными веществами, в другие части организма вследствие повреждения

миокардиальных клеток, вызванного сердечно-сосудистым заболеванием и заболеванием коронарных артерий, гипертензией и различными генетическими факторами и т. д., кардиомиопатией, вызванной дисфункцией или гибелью миокардиальных клеток и/или фиброзом сердца и т. д.

В вариантах осуществления настоящего изобретения сердечная недостаточность может включать все нарушения функции сердца, вызванные дисфункцией и/или гибелью миокардиальных клеток или фиброзом сердца и т. д., вследствие различных причин. Например, сердечная недостаточность может быть связана без ограничения с сердечно-сосудистым заболеванием, метаболическим заболеванием или генетическими факторами или по меньшей мере двумя из них.

В вариантах осуществления настоящего изобретения сердечная недостаточность может представлять собой без ограничения по меньшей мере одно, выбранное из группы, состоящей из сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (HFpEF), сердечной недостаточности с промежуточной фракцией выброса (HFmrEF) и сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса (HFrEF).

В вариантах осуществления настоящего изобретения сердечная недостаточность может включать кардиомиопатию. Кардиомиопатия может представлять собой без ограничения по меньшей мере одно, выбранное из группы, состоящей из гипертрофической кардиомиопатии (HCM), рестриктивной кардиомиопатии и дилатационной кардиомиопатии (DCMP).

В вариантах осуществления настоящего изобретения кардиомиопатия может быть вызвана генетической аномалией, и в данном случае причиной генетической аномалии может являться без ограничения по меньшей мере одна причина, выбранная из группы, состоящей из генетических модификаций TTN, LMNA, MYH7, MYH6, MYPN, DSP, RBM20, TNNT2, SCN5A и TPM1.

Термин "предупреждение", применяемый в данном документе, может относиться ко всем действиям, которые обеспечивают подавление или задержку возникновения заболевания путем введения соединения формулы I по настоящему изобретению, его оптических изомеров или его фармацевтически приемлемых солей.

В вариантах осуществления настоящего изобретения "предупреждение" может включать все действия, которые обеспечивают предупреждение, подавление или задержку нарушений функции сердца, вызванных повреждением миокардиальных клеток, кардиомиопатии, вызванной дисфункцией или гибелью миокардиальных клеток и/или фиброзом сердца и т. д. В качестве альтернативы в вариантах осуществления настоящего изобретения предупреждение может включать случай, при котором симптомы сердечной недостаточности слабо выражены в соответствии с нарушениями функции сердца, вызванными повреждением миокардиальных клеток, кардиомиопатии, вызванной дисфункцией или гибелью миокардиальных клеток и/или фиброзом сердца и т. д., по сравнению с субъектами, которым не вводили соединение формулы I, его оптические изомеры или его фармацевтически приемлемые соли.

В вариантах осуществления настоящего изобретения термин "лечение" может относиться ко всем действиям, с помощью которых подозрительный симптом у индивидуума, у которого вероятно развитие заболевания, или симптом у индивидуума, страдающего заболеванием, улучшается или принимает благоприятный оборот, путем введения соединения формулы I, его оптических изомеров или его фармацевтически приемлемых солей по настоящему изобретению. В вариантах осуществления настоящего изобретения "лечение" может включать все действия, которые обеспечивают излечение сердечной недостаточности, такой как нарушения функции сердца, вызванные повреждением миокардиальных клеток, кардиомиопатия, вызванная дисфункцией или гибелью миокардиальных клеток и/или фиброзом сердца и т. д., обеспечивают облегчение сердечной недостаточности, останавливают прогрессирование сердечной недостаточности или замедляют прогрессирование сердечной недостаточности. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы I, его оптические изомеры или его фармацевтически приемлемые соли в соответствии с настоящим изобретением, может оказывать исключительно превосходный эффект в отношении предупреждения и лечения сердечной недостаточности.

Фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы I, его оптические изомеры или его фармацевтически приемлемые соли в соответствии с настоящим изобретением, может проявлять превосходный эффект в предупреждении и лечении сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (HFpEF), сердечной недостаточности с промежуточной фракцией выброса (HFmrEF), сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса (HFrEF) или комбинаций всех из них.

Фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы I, его оптические изомеры или его фармацевтически приемлемые соли в соответствии с настоящим изобретением, может оказывать исключительно превосходный эффект в отношении предупреждения или лечения кардиомиопатии.

Фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы I, его оптические изомеры или его фармацевтически приемлемые соли в соответствии с настоящим изобретением, может оказывать исключительно превосходный эффект в отношении предупреждения и лечения по меньшей мере одной кардиомиопатии, выбранной из группы, состоящей из гипертрофической кардиомиопатии (HCM), рестриктивной кардиомиопатии и дилатационной кардиомиопатии (DCMP).

Фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы I, его оптические изомеры или его фармацевтически приемлемые соли в соответствии с настоящим изобретением, может оказывать исключительно превосходный эффект в отношении предупреждения и лечения кардиомиопатии, вызванной генетической аномалией.

Фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы I, его оптические изомеры или его фармацевтически приемлемые соли в соответствии с настоящим изобретением, может обеспечивать эффективное предупреждение или лечение

поражений сердца вследствие сердечной недостаточности. Например, фармацевтическая композиция в соответствии с настоящим изобретением может в норме обеспечивать улучшение электрокардиограммы (ЭКГ) и интервала RR у субъектов, у которых произошло поражение сердца вследствие сердечной недостаточности.

Фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы I, его оптические изомеры или его фармацевтически приемлемые соли в соответствии с настоящим изобретением, может оказывать чрезвычайно низкий побочный эффект. Например, фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может проявлять превосходный терапевтический эффект без влияния на интервал QT на ЭКГ.

Фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы I, его оптические изомеры или его фармацевтически приемлемые соли в соответствии с настоящим изобретением, может обеспечивать эффективное подавление и облегчение фиброза сердечных клеток у субъектов с сердечной недостаточностью, обеспечивать стабилизацию транзиев Ca^{2+} в миокардиальных клетках субъектов с сердечной недостаточностью, обеспечивать снижение уровня экспрессии α -SMA и TGF- β у субъектов с поражением сердца вследствие сердечной недостаточности и обеспечивать восстановление экспрессии ацетилированного тубулина до нормального уровня.

Кроме того, фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы I, его оптические изомеры или его фармацевтически приемлемые соли в соответствии с настоящим изобретением, может характеризоваться превосходной безопасностью с небольшим количеством побочных эффектов или без них, проявляя при этом превосходный терапевтический эффект в отношении сердечной недостаточности. Например, фармацевтическая композиция может характеризоваться небольшим количеством или отсутствием побочных эффектов, таких как индукция желудочковой брадикардии.

Фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы I, его оптические изомеры или его фармацевтически приемлемые соли в соответствии с настоящим изобретением, может обеспечивать восстановление функции сердца кроликов в условиях, имитирующих поражение сердца (стимуляция тахикардии), до уровня группы нормы кроликов, в которой условия, имитирующие поражение сердца (стимуляция тахикардии), не индуцируются.

Фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы I, его оптические изомеры или его фармацевтически приемлемые соли в соответствии с настоящим изобретением, может характеризоваться значительно меньшим количеством или отсутствием побочных эффектов наряду с превосходным терапевтическим эффектом по сравнению с традиционными лекарственными средствами. Например, введение фармацевтической композиции в соответствии с настоящим изобретением может не приводить в результате к увеличению интервала Q-T на электрокардиограмме (ЭКГ).

Фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы I, его оптические изомеры или его фармацевтически приемлемые соли в соответствии с

настоящим изобретением, может обеспечивать эффективное лечение, подавление или задержку фиброза сердечной ткани у собак породы бигль с индуцированной сердечной недостаточностью и, например, может обеспечивать значительное снижение уровня экспрессии α -SMA и TGF- β у собак породы бигль с индуцированной сердечной недостаточностью.

Фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы I, его оптические изомеры или его фармацевтически приемлемые соли в соответствии с настоящим изобретением, может обеспечивать стабилизацию транзиентов Ca^{2+} в миокардиальных клетках iPSC-CM, полученных от пациентов с сердечной недостаточностью DCMР (дилатационной кардиомиопатией), до уровня транзиентов Ca^{2+} в миокардиальных клетках iPSC-CM, полученных от нормальных людей.

Фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы I, его оптические изомеры или его фармацевтически приемлемые соли в соответствии с настоящим изобретением, может обеспечивать стабилизацию степени экспрессии ацетилированного тубулина в тканях, полученных из предсердия и желудочка кроликов в условиях, имитирующих поражение сердца (стимуляция тахикардии), до уровня группы нормы кроликов, в которой условия, имитирующие поражение сердца (стимуляция тахикардии), не индуцируются.

Фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы I, его оптические изомеры или его фармацевтически приемлемые соли в соответствии с настоящим изобретением, может обеспечивать подавление уменьшения фракции выброса вследствие сердечной недостаточности и увеличения веса легкого и сердца вследствие сердечной недостаточности у крысы с сопутствующей сердечной недостаточностью (модель TAC).

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может дополнительно содержать по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель в дополнение к соединению, представленному приведенной выше формулой I, его оптическим изомерам или его фармацевтически приемлемым солям. Фармацевтически приемлемый носитель может представлять собой такой, который традиционно применяется в данной области техники, в частности включая без ограничения лактозу, декстрозу, сахарозу, сорбит, маннит, крахмал, гуммиарабик, фосфат кальция, альгинат, желатин, силикат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, поливинилпирролидин, целлюлозу, воду, сироп, метилцеллюлозу, метилгидроксibenзоат, пропилгидроксibenзоат, тальк, стеарат магния, минеральное вещество или масло. Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может дополнительно содержать смазывающие вещества, увлажняющие вещества, подсластители, ароматизаторы, эмульгаторы, суспендирующие средства, консерванты, диспергирующие средства, стабилизирующие средства и т. д. в дополнение к приведенным выше ингредиентам. Кроме того, фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может быть составлена в виде лекарственной формы для перорального применения, такой как таблетка, порошок, гранула, пилюля, капсула,

суспензия, эмульсия, жидкость для внутреннего применения, замасливатель, сироп и т. д., а также формы для наружного применения, суппозитория или стерильного раствора для инъекции с применением фармацевтически приемлемых носителей и вспомогательных веществ и, таким образом, может быть получена в виде стандартной дозированной формы или получена путем введения в многодозовый контейнер. Такие препараты могут быть получены в соответствии с традиционным способом, применяемым для составления в данной области техники, или способом, раскрытым в Remington's Pharmaceutical Science (19-ое изд., 1995), и могут быть составлены в виде различных препаратов в зависимости от каждого заболевания или ингредиента.

Неограничивающий пример препаратов для перорального введения с применением фармацевтической композиции по настоящему изобретению может включать таблетки, троше, пастилки, водорастворимые суспензии, масляные суспензии, готовые порошки, гранулы, эмульсии, твердые капсулы, мягкие капсулы, сиропы, настойки или т. п. Для составления фармацевтической композиции в соответствии с вариантами осуществления настоящего изобретения в препарате для перорального введения могут применяться следующие вещества: связующие вещества, такие как лактоза, сахароза, сорбит, маннит, крахмал, амилопектин, целлюлоза, желатин или т. п.; вспомогательные вещества, такие как фосфат дикальция и т. д.; разрыхлители, такие как маисовый крахмал, крахмал сладкого картофеля и т. п.; смазывающие вещества, такие как стеарат магния, стеарат кальция, стеарилфумарат натрия, полиэтиленгликольный воск или т. п. и т. д., в которых также могут применяться подсластители, ароматизаторы, сиропы и т. д. Кроме того, в случае капсул в дополнение к вышеупомянутым материалам могут дополнительно применяться жидкие носители, такие как жирное масло и т. д.

Неограничивающий пример препаратов для парентерального применения с применением фармацевтической композиции в соответствии с вариантами осуществления настоящего изобретения может включать растворы для инъекций, суппозитории, порошки для респираторной ингаляции, аэрозоли для спрея, мази, порошки для нанесения, масла, кремы и т. д. Для составления фармацевтической композиции в соответствии с вариантами осуществления настоящего изобретения в виде препарата для парентерального введения можно применять следующее: стерилизованные водные растворы, неводные растворители, суспензии, эмульсии, высушенные сублимацией препараты, препараты для наружного применения и т. д. В качестве неводных растворителей и суспензий без ограничения можно применять пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, растительные масла, такие как оливковое масло, пригодные для инъекций сложные эфиры, такие как этилолеат и т. д.

Фармацевтическая композиция в соответствии с вариантами осуществления настоящего изобретения может быть подвергнута без ограничения пероральному введению или парентеральному введению в соответствии с целевым способом, например, внутривенному, подкожному, внутривнутрибрюшному или местному введению, в частности пероральному введению.

Суточная дозировка соединения, представленного формулой I, его оптических изомеров или его фармацевтически приемлемых солей в соответствии с настоящим изобретением в частности может составлять без ограничения от приблизительно 0,1 до приблизительно 10000 мг/кг, от приблизительно 1 до приблизительно 8000 мг/кг, от приблизительно 5 до приблизительно 6000 мг/кг или от приблизительно 10 до приблизительно 4000 мг/кг и более конкретно от приблизительно 50 до приблизительно 2000 мг/кг, и ее можно также вводить один раз в день или несколько раз в день путем деления суточной дозировки соединения.

Фармацевтически эффективная доза и эффективная дозировка фармацевтической композиции в соответствии с вариантами осуществления настоящего изобретения могут варьироваться в зависимости от способа составления фармацевтической композиции, способа введения, времени введения, пути введения и/или т. п., и их можно разнообразить в соответствии с различными факторами, включая тип и степень реакции, которую необходимо достичь при введении фармацевтической композиции, тип индивидуума для введения, возраст индивидуума, вес, общее состояние здоровья, симптом или тяжесть заболевания, пол, диету и экскрецию, ингредиенты других композиций на основе лекарственных средств, которые необходимо применять для соответствующего индивидуума в одно и то же время или в разные моменты времени и т. д., а также других подобных факторов, хорошо известных в области фармацевтики, и специалисты в данной области техники могут легко определить и назначить эффективную дозировку для предполагаемого лечения.

Фармацевтическую композицию в соответствии с вариантами осуществления настоящего изобретения можно вводить один раз в сутки или несколько раз в сутки путем разделения суточной дозировки композиции.

Фармацевтическую композицию по настоящему изобретению можно вводить как отдельное терапевтическое средство или в комбинации с другими терапевтическими средствами, а также можно вводить последовательно или одновременно с традиционным терапевтическим средством. Учитывая все вышеперечисленные факторы, фармацевтическую композицию по настоящему изобретению можно вводить в таком количестве, чтобы максимальный эффект мог достигаться минимальным количеством без побочного эффекта, и такое количество может быть легко определено специалистами в данной области техники, к которой принадлежит настоящее изобретение.

Фармацевтическую композицию, содержащую соединение формулы I, его оптические изомеры или его фармацевтически приемлемые соли в соответствии с вариантами осуществления настоящего изобретения, можно вводить в комбинации с одним или несколькими другими терапевтическими средствами.

Фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы I, его оптические изомеры или его фармацевтически приемлемые соли в соответствии с вариантами осуществления настоящего изобретения, может демонстрировать превосходный эффект даже при применении по отдельности, но ее можно дополнительно

применять в комбинации с различными способами, такими как гормональная терапия, лечение лекарственными средствами и т. д. для увеличения терапевтической эффективности.

В настоящем изобретении может быть предусмотрен способ предупреждения или лечения сердечной недостаточности, включающий введение индивидууму соединения, представленного приведенной выше формулой I, его оптических изомеров или его фармацевтически приемлемых солей.

В настоящем изобретении может быть предусмотрен способ предупреждения или лечения сердечной недостаточности, включающий введение индивидууму соединения из приведенной выше таблицы A, его оптических изомеров или его фармацевтически приемлемых солей.

В настоящем изобретении может быть предусмотрен способ предупреждения или лечения сердечной недостаточности, включающий введение индивидууму соединения из приведенной выше таблицы B, его оптических изомеров или его фармацевтически приемлемых солей.

Указанные термины "сердечная недостаточность", "предупреждение" и "лечение" могут являться такими же, как описано выше.

В настоящем изобретении термин "введение" может относиться к введению предварительно определенного вещества индивидууму посредством подходящего способа.

В настоящем изобретении термин "индивидуум" может относиться без ограничения ко всем животным, таким как крысы, мыши, домашний скот и т. д., включая людей, у которых развилась или существует вероятность развития сердечной недостаточности, и может означать в частности млекопитающих, включая людей.

Способ предупреждения или лечения сердечной недостаточности в соответствии с вариантами осуществления настоящего изобретения может включать введение терапевтически эффективного количества соединения, представленного приведенной выше формулой I, его оптических изомеров или его фармацевтически приемлемых солей.

В настоящем изобретении термин "терапевтически эффективное количество" может относиться к количеству, достаточному для лечения заболевания при разумном соотношении риск/польза, применимом к медицинскому лечению, и которое не вызывает побочный эффект, и может быть определен специалистами в данной области техники в соответствии с факторами, включая пол пациента, возраст, вес и состояние здоровья, тип заболевания, тяжесть заболевания, активность лекарственного средства, чувствительность к лекарственному средству, способ введения, время введения, путь введения, скорость экскреции, период лечения, комбинированное или совместно применяемое лекарственное средство, а также других факторов, хорошо известных в области фармацевтики. Предпочтительно по-разному применять конкретное терапевтически эффективное количество для определенного пациента в зависимости от различных факторов, включая тип и степень реакции, которую необходимо достичь, конкретную композицию, включая

наличие других препаратов, применяемых в некоторых случаях, возраст пациента, вес, общее состояние здоровья, пол и диету, время введения, путь введения, скорость экскреции композиции, период лечения и лекарственное средство, применяемое вместе с конкретной композицией или одновременно с ней, а также других подобных факторов, хорошо известных в области фармацевтики.

Способ предупреждения или лечения сердечной недостаточности по настоящему изобретению может включать не только борьбу с заболеванием *per se* до проявления его симптомов, но также подавление или устранение таких симптомов путем введения соединения, представленного приведенной выше формулой I, его изомеров или его фармацевтически приемлемых солей. При лечении заболевания профилактическая или терапевтическая доза определенного активного ингредиента может варьироваться в зависимости от характеристик и тяжести заболевания или состояний, а также пути, посредством которого вводится активный ингредиент. Доза и ее частота могут варьироваться в зависимости от возраста, веса и реакций отдельного пациента. Подходящая доза и применение могут быть легко выбраны специалистами в данной области техники, естественно с учетом таких факторов.

Кроме того, способ предупреждения или лечения сердечной недостаточности по настоящему изобретению может дополнительно включать введение терапевтически эффективного количества дополнительного активного средства, которое помогает предупреждать или лечить заболевание, вместе с соединением, представленным приведенной выше формулой I, его оптическими изомерами или его фармацевтически приемлемыми солями, и при этом дополнительное активное средство может демонстрировать синергический эффект или аддитивный эффект вместе с соединением, представленным приведенной выше формулой I, его оптическими изомерами или его фармацевтически приемлемыми солями.

В настоящем изобретении может быть предусмотрено применение соединения, представленного приведенной выше формулой I, его оптических изомеров или его фармацевтически приемлемых солей для предупреждения или лечения сердечной недостаточности.

В настоящем изобретении может быть предусмотрено применение соединения из приведенной выше таблицы A, его оптических изомеров или его фармацевтически приемлемых солей для предупреждения или лечения сердечной недостаточности.

В настоящем изобретении может быть предусмотрено применение соединения из приведенной выше таблицы B, его оптических изомеров или его фармацевтически приемлемых солей для предупреждения или лечения сердечной недостаточности.

В настоящем изобретении может быть предусмотрено применение соединения, представленного приведенной выше формулой I, его оптических изомеров или его фармацевтически приемлемых солей в получении лекарственного препарата для предупреждения или лечения сердечной недостаточности.

В настоящем изобретении может быть предусмотрено применение соединения из

приведенной выше таблицы А, его оптических изомеров или его фармацевтически приемлемых солей в получении лекарственного препарата для предупреждения или лечения сердечной недостаточности.

В настоящем изобретении может быть предусмотрено применение соединения из приведенной выше таблицы В, его оптических изомеров или его фармацевтически приемлемых солей в получении лекарственного препарата для предупреждения или лечения сердечной недостаточности.

Указанные термины "сердечная недостаточность", "предупреждение" и "лечение" могут являться такими же, как описано выше.

Для получения лекарственного препарата соединение, представленное приведенной выше формулой I, его оптические изомеры или его фармацевтически приемлемые соли можно смешивать с фармацевтически приемлемыми вспомогательными средствами, разбавителями, носителями и т. д., и при этом можно получать комплексный препарат вместе с другими активными средствами, обеспечивая таким образом синергическое действие.

Объекты, упомянутые в фармацевтической композиции, способе лечения и применении по настоящему изобретению, применяются одинаково, если не противоречат друг другу.

[Положительные эффекты]

Соединение, представленное формулой I, его оптические изомеры или его фармацевтически приемлемые соли и фармацевтическую композицию, включающую указанное в качестве активного ингредиента в соответствии с настоящим изобретением, можно успешно применять в предупреждении или лечении сердечной недостаточности.

[Краткое описание графических материалов]

На фиг. 1 и 2 представлены изображения, демонстрирующие эффект соединения по настоящему изобретению в отношении клеток H9c2.

На фиг. 3 представлено изображение электрокардиограммы, демонстрирующее эффект соединения в соответствии с настоящим изобретением в отношении лечения и предупреждения сердечной недостаточности при состояниях, имитирующих поражение сердца (стимуляция тахикардии).

На фиг. 4 представлено изображение, демонстрирующее эффект соединения в соответствии с настоящим изобретением в отношении лечения и предупреждения сердечной недостаточности при состояниях, имитирующих поражение сердца (стимуляция тахикардии).

На фиг. 5 и 6 представлены изображения электрокардиограмм, демонстрирующие безопасность соединения в соответствии с настоящим изобретением.

На фиг. 7 представлено изображение, демонстрирующее эффект соединения в соответствии с настоящим изобретением в отношении лечения и предупреждения сердечной недостаточности у модели сердечного заболевания.

На фиг. 8 и 9 представлены изображения, демонстрирующие эффект соединения в

соответствии с настоящим изобретением в отношении стабилизации транзиентов Ca^{2+} в миокардиальных клетках iPSC-СМ, полученных от людей в нормальном состоянии и пациентов с сердечной недостаточностью соответственно.

На фиг. 10 и 11 представлены изображения, демонстрирующие эффект соединения в соответствии с настоящим изобретением в отношении лечения и предупреждения сердечной недостаточности при состояниях, имитирующих поражение сердца (стимуляция тахикардии).

На фиг. 12-14 представлены изображения, демонстрирующие эффект соединения в соответствии с настоящим изобретением в отношении лечения и предупреждения сердечной недостаточности у животной модели сердечной недостаточности у (модель ТАС).

[Принцип изобретения]

Настоящее изобретение будет подробно описано со ссылкой на примеры, приведенные далее в данном документе. Однако примеры предназначены только для цели иллюстрирования настоящего изобретения, и для специалистов в данной области является очевидным, что объем настоящего изобретения не ограничивается примерами, раскрытыми далее в данном документе.

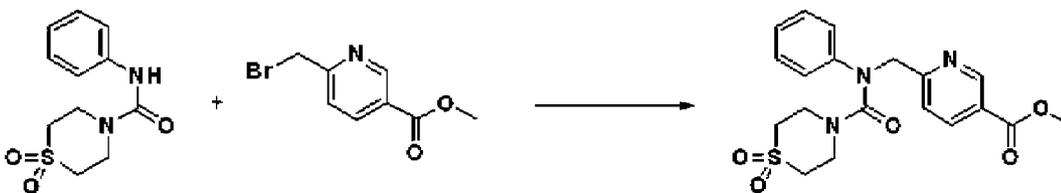
Пример синтеза 1. Синтез соединения 43, N-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2-ил)метил)-N-фенилтиоморфолин-4-карбоксамид-1,1-диоксида

[Стадия 1] N-Фенилтиоморфолин-4-карбоксамид-1,1-диоксид



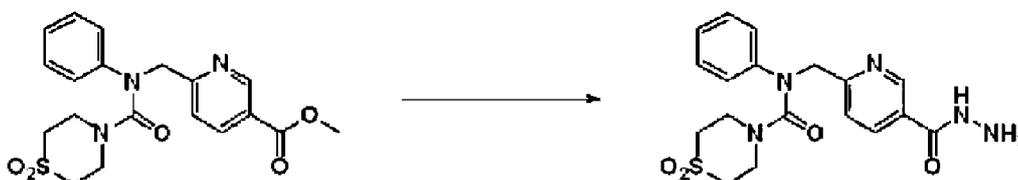
К раствору анилина (3,000 г, 32213 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (33,439 мл, 193,278 ммоль) в дихлорметане (100 мл) добавляли при 0°C трифосген (4,780 г, 16,107 ммоль) и перемешивали при такой же температуре. К реакционной смеси добавляли тиоморфолин-1,1-диоксид (4,790 г, 35,434 ммоль) и перемешивали в течение дополнительных 16 ч при комнатной температуре. Затем к реакционной смеси добавляли воду с последующей экстракцией этилацетатом. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали (безводный MgSO_4), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Концентрат очищали и концентрировали посредством колоночной хроматографии (SiO_2 , картридж 40 г; метанол/дихлорметан=2%) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (1,325 г, 16,2%).

[Стадия 2] Синтез метил-6-((1,1-диоксидо-N-фенилтиоморфолин-4-карбоксамидо)метил)никотината



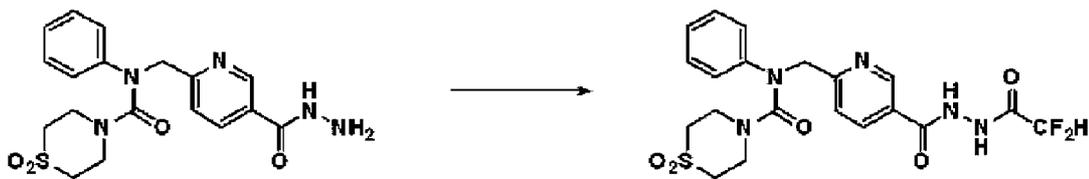
Раствор N-фенилтиоморфолин-4-карбоксамид-1,1-диоксида (1,000 г, 3,932 ммоль), полученного на стадии 1, и гидроксида натрия (60,00%, 0,157 г, 3,932 ммоль) в N,N-диметилформамиде (10 мл) перемешивали при 0°C в течение 1 ч и смешивали с метил-4-(бромметил)-3-фторбензоатом (0,905 г, 3,932 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение дополнительных 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с удалением растворителя и к концентрату добавляли воду с последующей экстракцией этилацетатом. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали (безводный MgSO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт подвергали кристаллизации при комнатной температуре с применением метанола (20 мл). Полученные в результате осадки, полученные посредством фильтрации, промывали метанолом и высушивали с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества (0,816 г, 51,4%).

[Стадия 3] Синтез N-((5-(гидразинкарбонил)пиридин-2-ил)метил)-N-фенилтиоморфолин-4-карбоксамид-1,1-диоксида



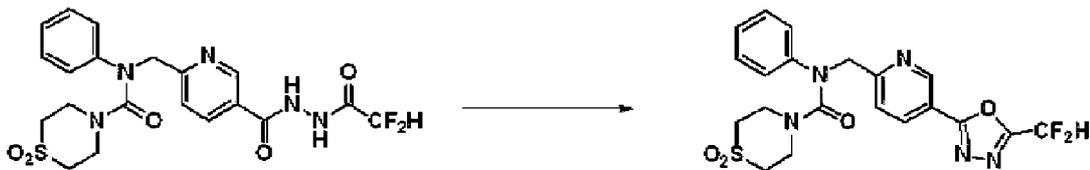
Метил-6-((1,1-диоксидо-N-фенилтиоморфолин-4-карбоксамидо)метил)никотинат (0,816 г, 2,023 ммоль), полученный на стадии 2, и моногидрат гидразина (1,910 мл, 40,451 ммоль) смешивали в этаноле (10 мл) при комнатной температуре и затем нагревали при 100°C при воздействии микроволнового излучения в течение 1 ч и охлаждали до комнатной температуры с прекращением реакции. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с удалением растворителя. Неочищенный продукт подвергали кристаллизации при комнатной температуре с применением дихлорметана (20 мл). Полученные в результате осадки, полученные посредством фильтрации, промывали дихлорметаном и высушивали с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-коричневого твердого вещества (0,560 г, 68,6%).

[Стадия 4] Синтез N-((5-(2-(2,2-дифторацетил)гидразин-1-карбонил)пиридин-2-ил)метил)-N-фенилтиоморфолин-4-карбоксамид-1,1-диоксида



Раствор N-((5-(гидразинкарбонил)пиридин-2-ил)метил)-N-фенилтиоморфолин-4-карбоксамид-1,1-диоксида (0,260 г, 0,644 ммоль), полученного на стадии 3, и триэтиламина (0,178 мл, 1,289 ммоль) в дихлорметане (2 мл) смешивали с ангидридом дифторуксусной кислоты (0,087 мл, 0,580 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при такой же температуре в течение 16 ч. Затем к реакционной смеси добавляли воду с последующей экстракцией дихлорметаном. Смесь пропускали через пластиковую фритту с удалением твердых остатков и водного слоя, и собранный органический слой концентрировали при пониженном давлении. Концентрат очищали и концентрировали посредством колоночной хроматографии (SiO_2 , картридж 4 г; метанол/дихлорметан=0% - 5%) с получением указанного в заголовке соединения в виде белой пены (0,156 г, 50,3%).

[Стадия 5] Синтез соединения 43

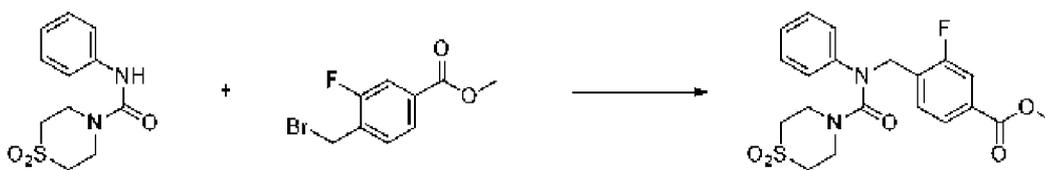


Смесь N-((5-(2-(2,2-дифторацетил)гидразин-1-карбонил)пиридин-2-ил)метил)-N-фенилтиоморфолин-4-карбоксамид-1,1-диоксида (0,156 г, 0,324 ммоль), полученный на стадии 4, и 1-метокси-N-триэтиламмониосульфониламетанимидата (реактив Берджесса, 0,116 г, 0,486 ммоль) в тетрагидрофуране (2 мл) нагревали при 150°C в течение 30 мин при воздействии микроволнового излучения и охлаждали до комнатной температуры с прекращением реакции. Затем к реакционной смеси добавляли воду с последующей экстракцией дихлорметаном. Двухфазную смесь пропускали через пластиковую фритту с удалением твердых остатков и водного слоя, и собранный органический слой концентрировали при пониженном давлении. Концентрат очищали и концентрировали посредством колоночной хроматографии (SiO_2 , картридж 4 г; метанол/дихлорметан=3%) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (0,078 г, 51,9%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,23 (d, 1H, $J=2,2$ Гц), 8,38 (dd, 1H, $J=8,2, 2,2$ Гц), 7,54 (d, 1H, $J=8,2$ Гц), 7,41-7,31 (m, 2H), 7,19 (ddd, 3H, $J=6,4, 3,0, 1,6$ Гц), 6,94 (m, 1H), 5,10 (s, 2H), 3,72 (dd, 4H, $J=6,9, 3,7$ Гц), 2,97-2,90 (m, 4H); LRMS (ES) масса/заряд 464,2 ($\text{M}^+ + 1$).

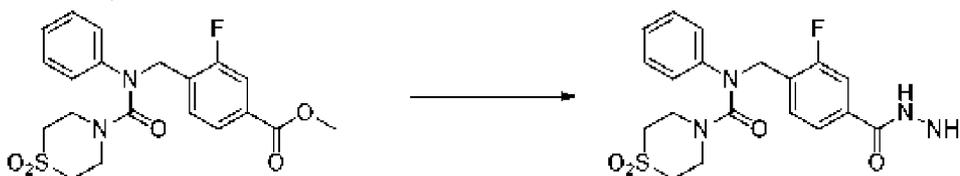
Пример синтеза 2. Синтез соединения 40, N-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2-фторбензил)-N-фенилтиоморфолин-4-карбоксамид-1,1-диоксида

[Стадия 1] Метил-4-((1,1-диоксидо-N-фенилтиоморфолин-4-карбоксамидо)метил)-3-фторбензоат



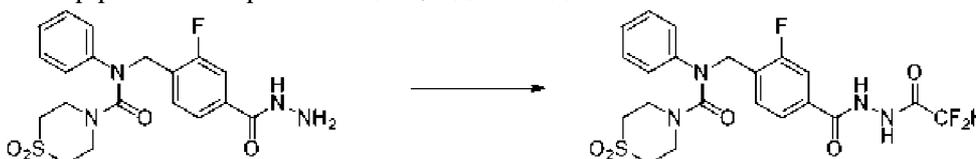
Раствор N-фенилтиоморфолин-4-карбоксамида (1,000 г, 3,932 ммоль) и гидрида натрия (60,00%, 0,189 г, 4,719 ммоль) в N,N-диметилформамиде (30 мл) смешивали при 0°C с метил-4-(бромметил)-3-фторбензоатом (1,020 г, 4,129 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Затем к реакционной смеси добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия с последующей экстракцией этилацетатом. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали (безводный $MgSO_4$), фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Концентрат очищали и концентрировали посредством колоночной хроматографии (SiO_2 , картридж 40 г; этилацетат/гексан=0% - 50%) с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой метил-4-((1,1-диоксидо-N-фенилтиоморфолин-4-карбоксамидо)метил)-3-фторбензоат, в виде белого твердого вещества (1,240 г, 75,0%).

[Стадия 2] N-(2-фтор-4-(гидразинкарбонил)бензил)-N-фенилтиоморфолин-4-карбоксамида-1,1-диоксид



Раствор метил-4-((1,1-диоксидо-N-фенилтиоморфолин-4-карбоксамидо)метил)-3-фторбензоата (1,240 г, 2,949 ммоль), полученного на стадии 1, и моногидрата гидразина (2,786 мл, 58,983 ммоль) в этаноле (15 мл) перемешивали при 120°C в течение 1 ч и охлаждали до комнатной температуры с прекращением реакции. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с удалением растворителя и к концентрату добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия с последующей экстракцией дихлорметаном. Двухфазную смесь пропускали через пластиковую фритту с удалением твердых остатков и водного слоя, и собранный органический слой концентрировали *in vacuo*. Неочищенное указанное в заголовке соединение, представляющее собой N-(2-фтор-4-(гидразинкарбонил)бензил)-N-фенилтиоморфолин-4-карбоксамида-1,1-диоксид, применяли без дополнительной очистки (1,240 г, 100,0%, белое твердое вещество).

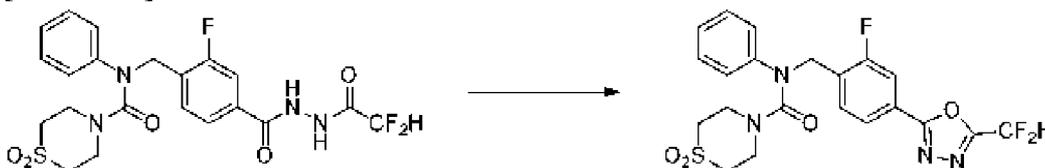
[Стадия 3] N-(4-(2-(2,2-дифторацетил)гидразин-1-карбонил)-2-фторбензил)-N-фенилтиоморфолин-4-карбоксамида-1,1-диоксид



Раствор N-(2-фтор-4-(гидразинкарбонил)бензил)-N-фенилтиоморфолин-4-карбоксамида-1,1-диоксида (0,615 г, 1,463 ммоль), полученного на стадии 2, триэтиламина

(0,304 мл, 2,194 ммоль) и ангидрида дифторуксусной кислоты (0,164 мл, 1,316 ммоль) в дихлорметане (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Затем к реакционной смеси добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия с последующей экстракцией этилацетатом. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали (безводный $MgSO_4$), фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Концентрат очищали и концентрировали посредством колоночной хроматографии (SiO_2 , картридж 24 г; метанол/дихлорметан=0% - 3%) с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой N-(4-(2-(2,2-дифторацетил)гидразин-1-карбонил)-2-фторбензил)-N-фенилтиоморфолин-4-карбоксамид-1,1-диоксид, в виде белого твердого вещества (0,462 г, 63,4%).

[Стадия 4] Синтез соединения 40

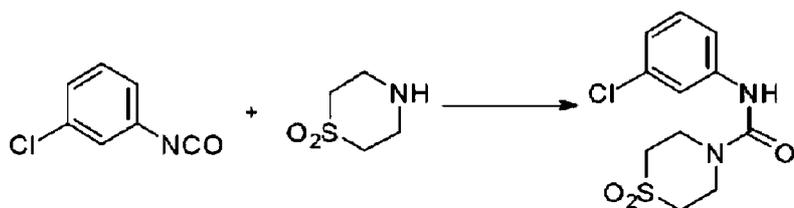


Смесь N-(4-(2-(2,2-дифторацетил)гидразин-1-карбонил)-2-фторбензил)-N-фенилтиоморфолин-4-карбоксамид-1,1-диоксида (0,462 г, 0,927 ммоль), полученного на стадии 3, и 1-метокси-N-триэтиламмониосульфониламетанимидата (реагент Берджесса, 0,331 г, 1,390 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) нагревали при 150°C в течение 30 мин при воздействии микроволнового излучения и охлаждали до комнатной температуры с прекращением реакции. Затем к реакционной смеси добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия с последующей экстракцией дихлорметаном. Двухфазную смесь пропускали через пластиковую фритту с удалением твердых остатков и водного слоя, и собранный органический слой концентрировали *in vacuo*. Концентрат очищали и концентрировали посредством колоночной хроматографии (SiO_2 , картридж 12 г; этилацетат/гексан=0% - 50%) с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой N-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2-фторбензил)-N-фенилтиоморфолин-4-карбоксамид-1,1-диоксид, в виде белого твердого вещества (0,337 г, 75,7%).

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,87-7,85 (m, 1H), 7,75-7,72 (m, 1H), 7,67-7,64 (m, 1H), 7,38-7,34 (m, 2H), 7,25-7,20 (m, 1H), 7,13-7,10 (m, 2H), 7,03-6,77 (m, 1H), 4,92 (s, 2H), 3,71-3,67 (m, 4H), 2,77-2,74 (m, 4H); LRMS (ES) масса/заряд 481,1 ($M^+ + 1$).

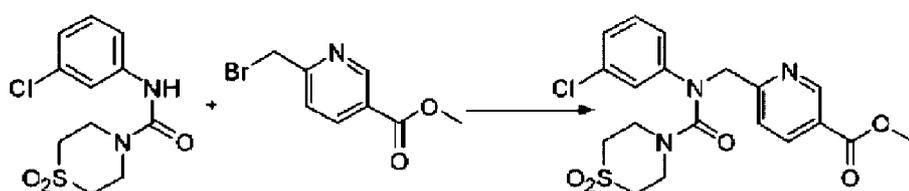
Пример синтеза 3. Синтез соединения 239, N-(3-хлорфенил)-N-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2-ил)метил)тиоморфолин-4-карбоксамид-1,1-диоксида

[Стадия 1] Синтез N-(3-хлорфенил)тиоморфолин-4-карбоксамид-1,1-диоксида



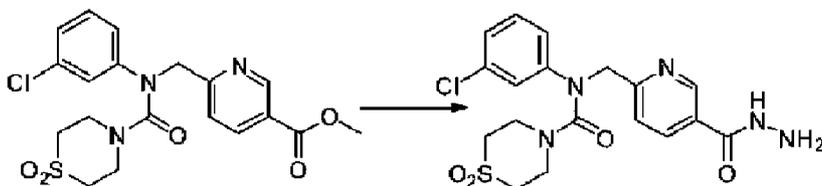
Раствор 1-хлор-3-изоцианатобензола (1,000 г, 6,512 ммоль) и тиоморфолин-1,1-диоксида (0,871 г, 6,447 ммоль) в диэтиловом эфире (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Осадки фильтровали, промывали диэтиловым эфиром и высушивали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (1,811 г, 96,3%).

[Стадия 2] Синтез метил-6-((N-(3-хлорфенил)-1,1-диоксидотиоморфолин-4-карбоксамидо)метил)никотината



К раствору N-(3-хлорфенил)тиоморфолин-4-карбоксамид-1,1-диоксида (0,200 г, 0,693 ммоль), полученного на стадии 1, в N, N-диметилформамиде (5 мл) добавляли при 0°C гидрид натрия (60,00%, 0,028 г, 0,693 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при такой же температуре в течение 1 ч, добавляли при такой же температуре метил-6-(бромметил)никотинат (0,159 г, 0,693 ммоль) и перемешивали в течение дополнительных 2 ч. Затем к реакционной смеси добавляли воду с последующей экстракцией этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушивали (безводный MgSO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали и концентрировали посредством хроматографии (SiO₂, картридж 12 г; метанол/дихлорметан=0% - 5%) с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого масла (0,261 г, 86,0%).

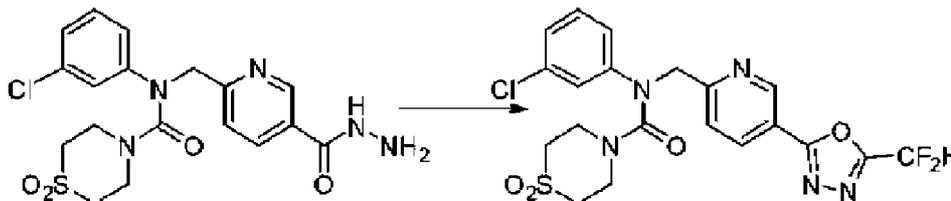
[Стадия 3] Синтез N-(3-хлорфенил)-N-((5-(гидразинкарбонил)пиридин-2-ил)метил)тиоморфолин-4-карбоксамид-1,1-диоксида



Метил-6-((N-(3-хлорфенил)-1,1-диоксидотиоморфолин-4-карбоксамидо)метил)никотинат (0,261 г, 0,596 ммоль), полученный на стадии 2, и моногидрат гидразина (0,290 мл, 5,958 ммоль) смешивали при комнатной температуре в этаноле (2 мл), и затем перемешивали при 110°C в течение 18 ч, и охлаждали до комнатной температуры с прекращением реакции. Реакционную смесь концентрировали

при пониженном давлении с удалением растворителя. Затем к полученному концентрату добавляли воду с последующей экстракцией дихлорметаном. Двухфазную смесь пропускали через пластиковую фритту с удалением твердых остатков и водного слоя, и собранный органический слой концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали и концентрировали посредством хроматографии (SiO_2 , картридж 4 г; метанол/дихлорметан=5% - 15%) с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого масла (0,261 г, 100,0%).

[Стадия 4] Синтез соединения 239

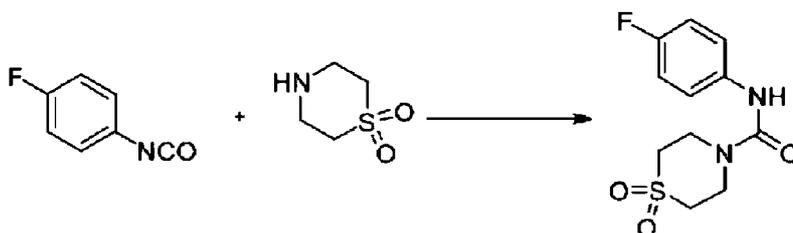


N-(3-хлорфенил)-N-((5-(гидразинкарбонил)пиридин-2-ил)метил)тиоморфолин-4-карбоксамид-1,1-диоксид (0,261 г, 0,596 ммоль), полученный на стадии 3, триэтиламин (0,415 мл, 2,980 ммоль) и ангидрид 2,2-дифторуксусной кислоты (0,195 мл, 1,788 ммоль) смешивали при комнатной температуре в тетрагидрофуране (2 мл), и затем полученный раствор перемешивали при 80°C в течение 18 ч, и охлаждали до комнатной температуры с прекращением реакции. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с удалением растворителя. Затем к полученному концентрату добавляли воду с последующей экстракцией дихлорметаном. Двухфазную смесь пропускали через пластиковую фритту с удалением твердых остатков и водного слоя, и собранный органический слой концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали и концентрировали посредством хроматографии (SiO_2 , картридж, 4 г; метанол/дихлорметан=0% - 3%) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтой пены (0,087 г, 29,3%).

$^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, CDCl_3) δ 9,27 (dd, 1H, $J=2,2, 0,8$ Гц), 8,43 (dd, 1H, $J=8,2, 2,2$ Гц), 7,55 (dd, 1H, $J=8,2, 0,9$ Гц), 7,31 (t, 1H, $J=8,0$ Гц), 7,23 (t, 1H, $J=2,1$ Гц), 7,21-7,10 (m, 2H), 7,10 (t, 1H), 5,12 (s, 2H), 3,75 (t, 4H, $J=5,3$ Гц), 3,06-2,99 (m, 4H); LRMS (ES) масса/заряд 498,3 ($\text{M}^+ + 1$).

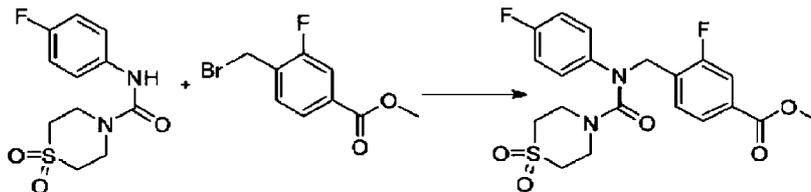
Пример синтеза 4. Синтез соединения 285: N-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2-фторбензил)-N-(4-фторфенил)тиоморфолин-4-карбоксамид-1,1-диоксид

[Стадия 1] N-(4-фторфенил)тиоморфолин-4-карбоксамид-1,1-диоксид



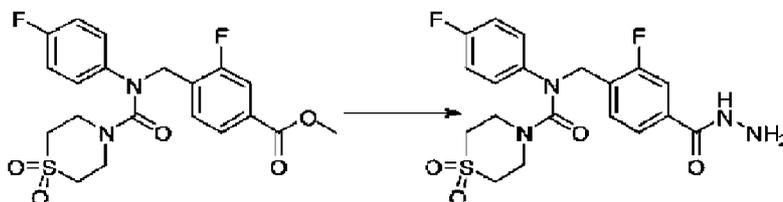
Раствор 1-фтор-4-изоцианатобензола (0,500 г, 3,647 ммоль) в диэтиловом эфире (10 мл) смешивали при 0°C с тиоморфолин-1,1-диоксидом (0,493 г, 3,647 ммоль) и перемешивали при такой же температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение дополнительных 4 ч. Осадки собирали посредством фильтрации, промывали диэтиловым эфиром и высушивали с получением N-(4-фторфенил)тиоморфолин-4-карбоксамид-1,1-диоксида в виде белого твердого вещества (0,920 г, 92,7%).

[Стадия 2] Метил-3-фтор-4-((N-(4-фторфенил)-1,1-диоксидотиоморфолин-4-карбоксамидо)метил)бензоат



Раствор N-(4-фторфенил)тиоморфолин-4-карбоксамид-1,1-диоксида (0,300 г, 1,102 ммоль), полученного на стадии 1, и гидрида натрия (60,00%, 0,048 г, 1,212 ммоль) в N,N-диметилформамиде (5 мл) перемешивали при 0°C в течение 2 ч и смешивали с метил-4-(бромметил)-3-фторбензоатом (0,299 г, 1,212 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение дополнительных 17 ч, гасили при комнатной температуре посредством добавления воды (2 мл, перемешивание 10 мин). Затем к реакционной смеси добавляли воду с последующей экстракцией дихлорметаном. Двухфазную смесь пропускали через пластиковую фритту с удалением твердых остатков и водного слоя, и собранный органический слой концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт подвергали кристаллизации при комнатной температуре с применением дихлорметана (3 мл). Полученные в результате осадки фильтровали, промывали дихлорметаном и высушивали с получением метил-3-фтор-4-((N-(4-фторфенил)-1,1-диоксидотиоморфолин-4-карбоксамидо)метил)бензоата в виде белого твердого вещества (0,212 г, 43,9%).

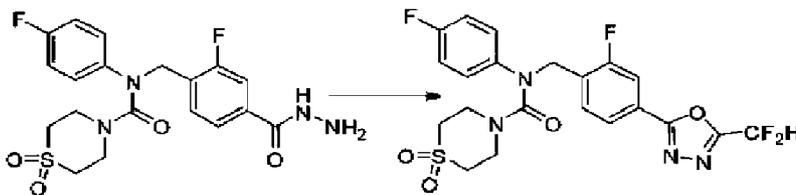
[Стадия 3] N-(2-фтор-4-((гидразинкарбонил)бензил)-N-(4-фторфенил)тиоморфолин-4-карбоксамид-1,1-диоксид



Метил-3-фтор-4-((N-(4-фторфенил)-1,1-диоксидотиоморфолин-4-карбоксамидо)метил)бензоат (0,212 г, 0,484 ммоль), полученный на стадии 2, и моногидрат гидразина (0,470 мл, 9,670 ммоль) в этаноле (4 мл) смешивали при комнатной температуре, и затем нагревали при 120°C при воздействии микроволнового излучения в течение 1 ч, и охлаждали до комнатной температуры с прекращением реакции.

Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с удалением растворителя. Затем к реакционной смеси добавляли воду с последующей экстракцией дихлорметаном. Двухфазную смесь пропускали через пластиковую фритту с удалением твердых остатков и водного слоя, и собранный органический слой концентрировали *in vacuo*. Остаток разбавляли диэтиловым эфиром (5 мл) и этилацетатом (1 мл) и перемешивали при температуре окружающей среды. Полученные в результате осадки собирали посредством фильтрации, промывали гексаном и высушивали с получением N-(2-фтор-4-(гидразинкарбонил)бензил)-N-(4-фторфенил)тиоморфолин-4-карбоксамид-1,1-диоксида в виде белого твердого вещества (0,179 г, 84,4%).

[Стадия 4] Синтез соединения 285

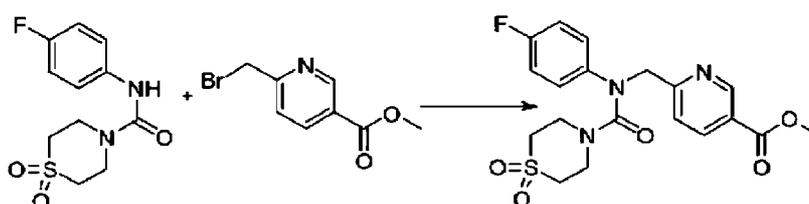


Раствор N-(2-фтор-4-(гидразинкарбонил)бензил)-N-(4-фторфенил)тиоморфолин-4-карбоксамид-1,1-диоксида (0,100 г, 0,228 ммоль), полученного на стадии 3, и триэтиламина (0,095 мл, 0,684 ммоль) в дихлорметане (4 мл) смешивали при комнатной температуре с ангидридом 2,2-дифторуксусной кислоты (0,028 мл, 0,228 ммоль) и перемешивали при такой же температуре в течение 17 ч. Затем к реакционной смеси добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия с последующей экстракцией дихлорметаном. Двухфазную смесь пропускали через пластиковую фритту с удалением твердых остатков и водного слоя, и собранный органический слой концентрировали *in vacuo*. Остаток хроматографировали (SiO_2 , картридж 4 г; этилацетат/гексан=20% - 50%) с получением N-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2-фторбензил)-N-(4-фторфенил)тиоморфолин-4-карбоксамид-1,1-диоксида в виде белого твердого вещества (0,053 г, 46,6%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,90 (dd, 1H, $J=8,0$, 1,6 Гц), 7,77 (dd, 1H, $J=10,1$, 1,6 Гц), 7,69 (t, 1H, $J=7,6$ Гц), 7,14-6,81 (m, 5H), 4,90 (s, 2H), 3,74-3,71 (m, 4H), 2,85-2,82 (m, 4H); LRMS (ES) масса/заряд 499,3 ($\text{M}^+ + 1$).

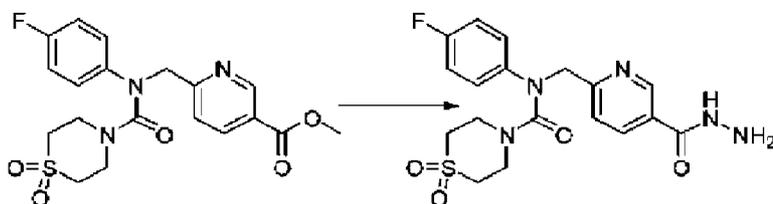
Пример синтеза 5. Синтез соединения 295, N-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2-ил)метил)-N-(4-фторфенил)тиоморфолин-4-карбоксамид-1,1-диоксида

[Стадия 1] Метил-6-((N-(4-фторфенил)-1,1-диоксидотиоморфолин-4-карбоксамидо)метил)никотинат



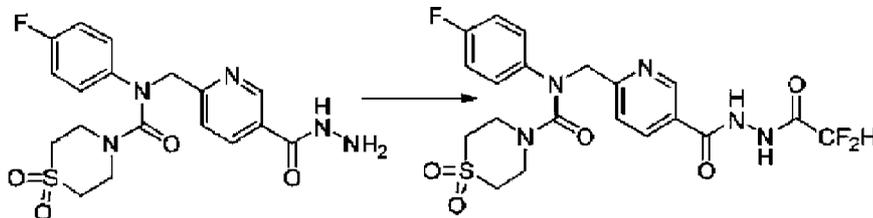
Раствор N-(4-фторфенил)тиоморфолин-4-карбоксамид-1,1-диоксида (0,500 г, 1,836 ммоль), полученного на стадии 1 примера синтеза 4 (соединение 285) d, гидроксида натрия (60,00%, 0,081 г, 2,020 ммоль) в N,N-диметилформамиде (10 мл) перемешивали при 0°C в течение 30 мин и смешивали с метил-6-(бромметил)никотинатом (0,465 г, 2,020 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение дополнительных 5 ч, гасили при комнатной температуре посредством добавления воды (5 мл, перемешивание 10 мин). Затем к реакционной смеси добавляли воду с последующей экстракцией этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушивали (безводный MgSO₄), фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Метил-6-((N-(4-фторфенил)-1,1-диоксидотиоморфолин-4-карбоксамидо)метил)никотинат применяли без дополнительной очистки (0,450 г, 58,1%, коричневое твердое вещество).

[Стадия 2] N-(4-фторфенил)-N-((5-(гидразинкарбонил)пиридин-2-ил)метил)тиоморфолин-4-карбоксамид-1,1-диоксид



Метил-6-((N-(4-фторфенил)-1,1-диоксидотиоморфолин-4-карбоксамидо)метил)никотинат (0,150 г, 0,356 ммоль), полученный на стадии 1, и моногидрат гидразина (0,346 мл, 7,118 ммоль) смешивали при комнатной температуре в этаноле (5 мл) и затем перемешивали при 100°C в течение 17 ч, охлаждали до комнатной температуры. Осадки собирали посредством фильтрации, промывали этанолом и высушивали с получением N-(4-фторфенил)-N-((5-(гидразинкарбонил)пиридин-2-ил)метил)тиоморфолин-4-карбоксамид-1,1-диоксида в виде бледно-желтого твердого вещества (0,111 г, 74,0%).

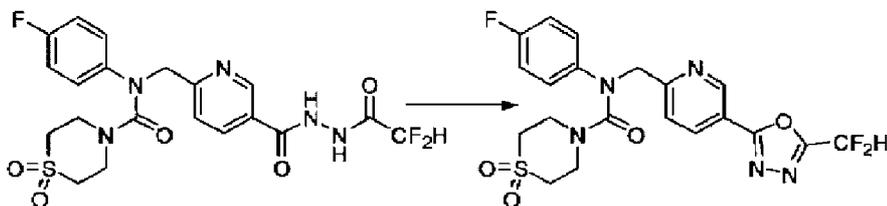
[Стадия 3] N-((5-(2-(2,2-дифторацетил)гидразин-1-карбонил)пиридин-2-ил)метил)-N-(4-фторфенил)тиоморфолин-4-карбоксамид-1,1-диоксид



Раствор N-(4-фторфенил)-N-((5-(гидразинкарбонил)пиридин-2-ил)метил)тиоморфолин-4-карбоксамид-1,1-диоксида (0,111 г, 0,263 ммоль), полученного на стадии 2, и триэтиламина (0,110 мл, 0,790 ммоль) в дихлорметане (5 мл) смешивали при комнатной температуре с ангидридом 2,2-дифторуксусной кислоты (0,065 мл, 0,527 ммоль) и перемешивали при такой же температуре в течение 1 ч. Затем к реакционной смеси добавляли воду с последующей экстракцией дихлорметаном. Двухфазную смесь

пропускали через пластиковую фритту с удалением твердых остатков и водного слоя, и собранный органический слой концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт применяли без дополнительной очистки (0,082 г, 62,3%, желтое твердое вещество).

[Стадия 4] Синтез соединения 295

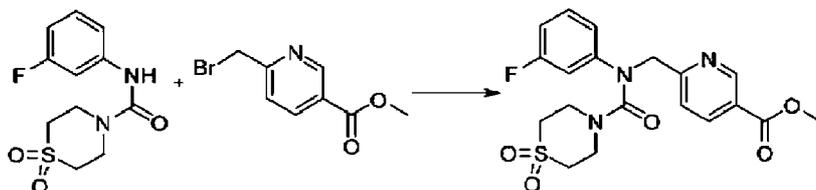


N-((5-(2-(2,2-дифторацетил)гидразин-1-карбонил)пиридин-2-ил)метил)-N-(4-фторфенил)тиоморфолин-4-карбоксамид-1,1-диоксид (0,082 г, 0,164 ммоль), полученный на стадии 3, и 1-метокси-N-триэтиламмониосульфониламетанимидат (реагент Берджесса, 0,117 г, 0,493 ммоль) смешивали при комнатной температуре в тетрагидрофуране (5 мл) и затем перемешивали при 70°C в течение 5 ч, охлаждали до комнатной температуры, фильтровали с удалением твердых веществ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали (SiO₂, картридж 4 г; метанол/дихлорметан=0% - 10%) с получением N-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2-ил)метил)-N-(4-фторфенил)тиоморфолин-4-карбоксамид-1,1-диоксида в виде белого твердого вещества (0,015 г, 19,0%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,27 (d, 1H, J=1,6 Гц), 8,43 (dd, 1H, J=8,2, 2,2 Гц), 7,58 (d, 2H, J=8,2 Гц), 7,25-7,21 (m, 2H), 7,10-6,84 (m, 3H), 5,08 (s, 2H), 3,73 (t, 4H, J=5,1 Гц), 2,98 (t, 4H, J=5,2 Гц); LRMS (ES) масса/заряд 482,1 (M⁺ + 1).

Пример синтеза 6. Синтез соединения 296, N-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2-ил)метил)-N-(3-фторфенил)тиоморфолин-4-карбоксамид-1,1-диоксида

[Стадия 1] Метил-6-((N-(3-фторфенил)-1,1-диоксидотиоморфолин-4-карбоксамидо)метил)никотинат

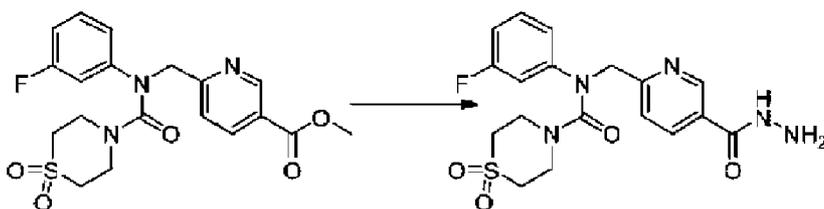


Раствор 1-фтор-3-изоцианатобензола (0,500 г, 3,647 ммоль) в диэтиловом эфире (10 мл) смешивали при 0°C с тиоморфолин-1,1-диоксидом (0,493 г, 3,647 ммоль) и перемешивали при такой же температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение дополнительных 4 ч. Осадки собирали посредством фильтрации, промывали диэтиловым эфиром и высушивали с получением N-(3-фторфенил)тиоморфолин-4-карбоксамид-1,1-диоксида в виде белого твердого вещества (0,870 г, 87,6%).

Раствор N-(3-фторфенил)тиоморфолин-4-карбоксамид-1,1-диоксида (0,500 г, 1,836

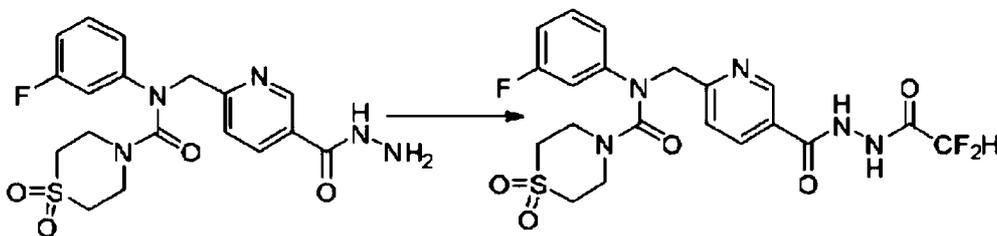
ммоль), полученного выше, и гидрида натрия (60,00%, 0,081 г, 2,020 ммоль) в N,N-диметилформамиде (10 мл) перемешивали при 0°C в течение 30 мин и смешивали с метил-6-(бромметил)никотинатом (0,465 г, 2,020 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение дополнительных 5 ч, гасили при комнатной температуре посредством добавления воды (5 мл, перемешивание 10 мин). Затем к реакционной смеси добавляли воду с последующей экстракцией этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушивали (безводный MgSO₄), фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Метил-6-((N-(3-фторфенил)-1,1-диокситиоморфолин-4-карбоксамидо)метил)никотинат применяли без дополнительной очистки (0,450 г, 58,1%, коричневое твердое вещество).

[Стадия 2] N-(3-фторфенил)-N-((5-(гидразинкарбонил)пиридин-2-ил)метил)тиоморфолин-4-карбоксамид-1,1-диоксид



Метил-6-((N-(3-фторфенил)-1,1-диокситиоморфолин-4-карбоксамидо)метил)никотинат (0,150 г, 0,356 ммоль), полученный на стадии 1, и моногидрат гидразина (0,346 мл, 7,118 ммоль) смешивали при комнатной температуре в этаноле (5 мл) и затем перемешивали при 100°C в течение 17 ч, охлаждали до комнатной температуры. Осадки собирали посредством фильтрации, промывали этанолом и высушивали с получением N-(3-фторфенил)-N-((5-(гидразинкарбонил)пиридин-2-ил)метил)тиоморфолин-4-карбоксамид-1,1-диоксида в виде бледно-желтого твердого вещества (0,113 г, 75,3%).

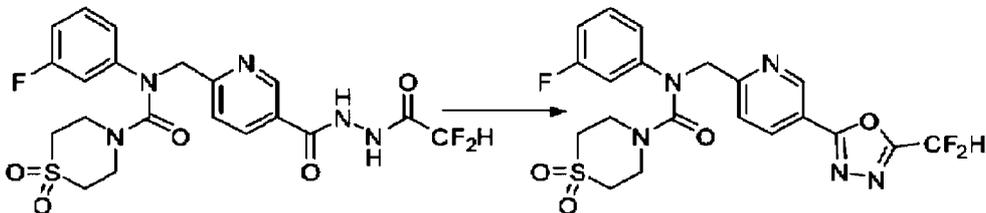
[Стадия 3] N-((5-(2-(2,2-дифторацетил)гидразин-1-карбонил)пиридин-2-ил)метил)-N-(3-фторфенил)тиоморфолин-4-карбоксамид-1,1-диоксид



Раствор N-(3-фторфенил)-N-((5-(гидразинкарбонил)пиридин-2-ил)метил)тиоморфолин-4-карбоксамид-1,1-диоксида (0,113 г, 0,268 ммоль), полученного на стадии 2, и триэтиламина (0,112 мл, 0,804 ммоль) в дихлорметане (5 мл) смешивали при комнатной температуре с ангидридом 2,2-дифторуксусной кислоты (0,067 мл, 0,536 ммоль) и перемешивали при такой же температуре в течение 1 ч. Затем к реакционной смеси добавляли воду с последующей экстракцией дихлорметаном. Двухфазную смесь пропускали через пластиковую фритту с удалением твердых остатков и водного слоя, и

собранный органический слой концентрировали *in vacuo*. N-((5-(2-(2,2-дифторацетил)гидразин-1-карбонил)пиридин-2-ил)метил)-N-(3-фторфенил)тиоморфолин-4-карбоксамид-1,1-диоксид применяли без дополнительной очистки (0,090 г, 67,2%, желтое твердое вещество).

[Стадия 4] Синтез соединения 296



N-((5-(2-(2,2-дифторацетил)гидразин-1-карбонил)пиридин-2-ил)метил)-N-(3-фторфенил)тиоморфолин-4-карбоксамид-1,1-диоксид (0,090 г, 0,180 ммоль), полученный на стадии 3, и 1-метокси-N-триэтиламмониосульфониламетанимидат (реагент Берджесса, 0,129 г, 0,541 ммоль) смешивали при комнатной температуре в тетрагидрофуране (5 мл) и затем перемешивали при 70°C в течение 5 ч, охлаждали до комнатной температуры, фильтровали с удалением твердых веществ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали (SiO₂, картридж 4 г; метанол/дихлорметан=0% - 10%) с получением N-((5-(5-(диформетил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2-ил)метил)-N-(3-фторфенил)тиоморфолин-4-карбоксамид-1,1-диоксида в виде белого твердого вещества (0,044 г, 50,7%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,28 (d, 1H, J=1,6 Гц), 8,46 (dd, 1H, J=8,2, 2,2 Гц), 7,58 (d, 1H, J=8,2 Гц), 7,37-7,32 (m, 1H), 7,10-6,92 (m, 4H), 5,14 (s, 2H), 3,76 (t, 4H, J=5,1 Гц), 3,03 (t, 4H, J=5,2 Гц); LRMS (ES) масса/заряд 482,3 (M⁺ + 1).

<Пример 1> Подтверждение эффекта в отношении клеток H9c2

Клетки H9c2 (2,0 X 10⁵ клеток/лунка, крыса, сердце, миобласт) высевали в шестилуночный планшет и обрабатывали лекарственными средствами (соединения 43, 295, 296, 40, 239 и 285) для каждой концентрации. Через четыре часа при 37°C белки экстрагировали буфером для лизиса и количественно определяли посредством метода Брэдфорда. Растворяли 5 мкг белков в буфере для образцов, подвергали электрофорезу на 4-12% градиентном геле, переносили на нитроцеллюлозную мембрану в течение семи минут и блокировали в 3% растворе BSA в течение одного часа. Антитело к ацетилтубулину (1:1000) и GAPDH (1:2000) добавляли к 3% раствору BSA, после чего мембрану погружали в него, и обеспечивали осуществление реакции при 4°C в течение 10 часов, и затем трижды промывали с помощью 1X TBST в течение 10 минут каждый раз. Антитело IgG-HRP (1:5000) добавляли к 5% BSA, после чего мембрану погружали в него, и обеспечивали осуществление реакции при комнатной температуре в течение одного часа, и затем трижды промывали с помощью 1X TBST в течение 10 минут каждый раз. Уровень экспрессии белка подтверждали с применением раствора ECL и результаты этого показаны на фиг. 1 и 2.

Как подтверждено на приведенных выше фиг. 1 и 2, можно было увидеть, что соединения 43, 295, 296, 40, 239 и 285 по настоящему изобретению обеспечивают увеличение концентрации ацетилтубулина в клетках H9c2 коррелирующим с концентрацией образцом.

<Пример 2> Подтверждение терапевтического эффекта в отношении поражения сердца

Эффект соединения формулы 1 (соединение 43: соединение из примера синтеза 1) в отношении лечения поражения сердца подтверждали введением соединения формулы 1 (соединение 43: соединение из примера синтеза 1) в животную модель.

1) Получение способа тестирования и животных моделей.

Способ тестирования по Лангендорфу применяли для оценки терапевтического эффекта соединения в отношении поражения сердца. Способ тестирования по Лангендорфу известен как способ тестирования, который помогает определить непосредственный эффект соединения в отношении сердца с точки зрения эффективности и безопасности. В частности, с помощью данного способа легко измерить фактическую сократимость сердца и показатели частоты сердечных сокращений посредством исключения переменных периферической гемодинамики, которые могут оказывать экстракардиальное влияние у экспериментальных животных, и при этом он имеет преимущество в том, что дает возможность интенсивно исследовать корреляцию между химической структурой и фармакологическим действием с применением различных доз соединения.

В данном примере была предпринята попытка подтвердить улучшающий эффект соединения формулы 1 (соединение 43: соединение из примера синтеза 1) и его дифференциацию от существующих лекарственных средств при состояниях поражения сердца, вызванных стимуляцией тахикардии.

Осуществляли подготовку кроликов-самцов, находящихся в следующих условиях.

Тип	Источник	Пол	Вес	Период акклиматизации
Кролик	Orient Bio	Мужской	1,2-1,5 кг	1 неделя

У вышеупомянутых кроликов-самцов произошло поражение сердца, индуцированное тахикардией.

Кроликов поставляли из Orient Bio, кормили согласно стандартной диете (Central Lab Animal, Inc.) и содержали в условиях постоянной температуры ($20 \pm 2^\circ\text{C}$), влажности ($40 \pm 10\%$) и освещения (цикл 12 ч свет-темнота) со свободным доступом к питью. Все экспериментальные процедуры были одобрены и осуществлялись в соответствии с Институциональным комитетом по уходу за животными и их использованию (IACUC) агентства по внешнему тестированию (с номером утверждения протокола исследования на животных IACUC: VnH2015-9E).

Кроликов разделяли на группу нормы (контроль или симуляция), группу без

обработки лекарственным средством (группа сравнения, среда-носитель) и группу с обработкой лекарственным средством (соединением), с пятью кроликами в каждой группе.

2) Способ тестирования

2-1) Экспериментальный метод по Лангендорфу

Кроликов-самцов подвергали анестезии посредством вдыхания и из них извлекали сердца. После удаления соединительных тканей сердца перфузировали физиологическим раствором при 37°C (модифицированный бикарбонатный буфер Кребса-Хенселейту; композиция: 116 мМ/л NaCl, 4,7 мМ/л KCl, 1,1 мМ/л MgSO₄, 1,17 мМ/л KН₂PO₄, 24,9 мМ/л NaHCO₃, 2,52 мМ/л CaCl₂, 8,32 мМ/л глюкозы), насыщенным 95% O₂/5% CO₂ с перфузией под постоянным давлением, и электроды присоединяли к предсердию и желудочку с тем, чтобы подтвердить состояние стабилизации путем измерения электрокардиограммы в течение одного часа.

2-2) способ оценки функций желудочков с помощью экспериментального метода по Лангендорфу

После подтверждения состояния стабилизации сердца в течение одного часа посредством электрокардиограммы применяли стимуляцию поражения сердца с помощью стимуляции тахикардии с частотой 50 Гц в течение 30 минут. После измерения электрокардиограммы предсердия и желудочка тестируемое целевое соединение (соединение 43: соединение из примера получения 1) вводили в физиологический раствор и через один час измеряли электрокардиограмму. Для проверки того, сохраняется ли эффект лекарственного средства даже после удаления соединения из физиологического раствора, физиологический раствор, содержащий соединение, в который было погружено сердце кролика, вымывали и вводили физиологический раствор без соединения с тем, чтобы измерить электрокардиограмму через час.

2-3) Способ оценки безопасности в отношении сердца с помощью экспериментального метода по Лангендорфу

После подтверждения состояния стабилизации сердца посредством электрокардиограммы в течение одного часа соединение вводили в физиологический раствор и через 30 минут измеряли электрокардиограмму для анализа интервала Q-T.

3) Результаты тестирования

3-1) Подтверждение эффективности соединения в условиях ex vivo

Эффект соединения в отношении улучшения функций желудочков анализировали в условиях, имитирующих поражение сердца ex vivo (стимуляция тахикардии), и результаты этого показаны на фиг. 3 и 4 и в таблице 1. На представленной выше фиг. 4 ** на графике может означать P < 0,01 по сравнению с группой нормы (симуляция), а ## может означать P < 0,01 по сравнению со стимуляцией тахикардии (группа сравнения, среда-носитель).

【Таблица 1】

Интервал R-R (мс)

	Группа нормы (контроль)	Группа сравнения (среда- носитель)	Соединение 43	Вымывание
Среднее значение (мс)	240,3	117,5	240,8	239,9

Как понятно из фиг. 3, могло быть подтверждено, что электрокардиограмма улучшалась до некоторой степени по сравнению с группой нормы (контроль) без нарушений функций желудочков, индуцированных при обработке с помощью 1 мкМ соединения 43, а также было обнаружено, что эффект кардиоверсии сохраняется в течение по меньшей мере одного часа даже после удаления соединения.

Кроме того, как подтверждено на фиг. 4 и в таблице 1, интервал R-R улучшался до степени, аналогичной таковой в группе нормы (симуляция) при обработке с помощью 1 мкМ соединения и при удалении соединения.

3-2) Обеспечение безопасности в отношении сердца по сравнению с существующими лекарственными средствами

С применением дофетилида в качестве контрольного лекарственного средства эффект соединения в соответствии с настоящим изобретением (соединение 43: соединение из примера синтеза 1) в отношении интервала Q-T на ЭКГ был подтвержден у кроликов в нормальном состоянии.

Осуществляли подготовку в таких же условиях, как и в 1), и разделяли на группу нормы, группу с обработкой дофетилидом и группу с обработкой соединением 43, после чего сердца кроликов извлекали в соответствии с экспериментальным методом по Лангендорфу в 2-2) с тем, чтобы проанализировать интервал Q-T в соответствии с 2-3), и результаты этого показаны на фиг. 5 и 6 и в таблицах 2 и 3 ниже. На приведенных выше фиг. 5 и 6 и в таблицах 2 и 3 контроль может относиться к группе нормы, а все значения данных в таблицах 2 и 3 выражены в виде среднего значения \pm стандартная ошибка.

【Таблица 2】

Интервал Q-T (мс)				
Дофетилид (n=6)	Группа нормы (контроль)	0,3 мкМ	Группа нормы (контроль)	1 мкМ
	121,1 \pm 15,4	199,2 \pm 17,8	110,1 \pm 12,7	205,4 \pm 26,3

Как может быть подтверждено в представленных выше таблицах 2 и на фиг. 5, интервал Q-T увеличивался как при использовании 0,3 мкМ, так и при использовании 1 мкМ при лечении с помощью дофетилида по сравнению с интервалом Q-T на нормальной ЭКГ.

【Таблица 3】

Интервал Q-T (мс)

Соединение 43 (n=6)	Группа нормы (контроль)	1 мкМ
Среднее значение (мс)	128,6±1,6	125,4±1,7

Как подтверждено на фиг. 6 и в таблице 3, интервал Q-T на нормальной ЭКГ не изменялся в группе нормы при обработке соединением 43.

Таким образом, можно увидеть, что соединение формулы I в соответствии с настоящим изобретением является безопасным лекарственным средством, не оказывающим каких-либо неблагоприятных эффектов в отношении сердца.

<Пример 3> Подтверждение эффекта противofiброзной активности

1) Получение модели заболевания сердца и подготовка экспериментальных животных.

Собак породы бигль, находящихся в следующих условиях, применяли для подтверждения эффекта противofiброзной активности соединения в соответствии с настоящим изобретением при сердечной недостаточности.

Тип	Источник	Пол	Возраст	Период акклиматизации
Собака породы бигль	Orient Bio	Мужской	11 месяцев	1 неделя

Собак породы бигль поставляли из Orient Bio, кормили согласно стандартной диете (Central Lab Animal, Inc.) и содержали в условиях постоянной температуры ($23 \pm 3^\circ\text{C}$), влажности ($55 \pm 15\%$) и освещения (цикл 12 ч свет-темнота) со свободным доступом к питью. Все экспериментальные процедуры были одобрены и осуществлялись в соответствии с Институциональным комитетом по уходу за животными и их использованию (IACUC) агентства по внешнему тестированию (с номером утверждения протокола исследования на животных IACUC: KNOTUS IACUC 18-KE-268).

Для введения анестетика собакам породы бигль (самцы, 11 месяцев) им внутривенно вводили пентобарбитал (25 мг/кг) и анестезию поддерживали посредством изофлурана. Имплантируемый электрод кардиостимулятора *in vivo* (биполярный кардиостимулятор, Medtronic, IRE) помещали в ушко правого предсердия посредством применения оборудования C-arm (ARCADIS Varic, SIEMENS Co.) и контрастных сред для сосудов, и затем проверяли посредством контрастного изображения, был ли он правильно вставлен, и затем электрод водителя ритма кардиостимулятора фиксировали в ушке правого предсердия. После стабилизации в течение одной недели после хирургического вмешательства кардиостимулятор работал со скоростью 400 ударов в минуту, чтобы подтвердить нормальную индукцию с помощью электрокардиографии и затем индуцировали стимуляцию тахикардии. Измеряли гемодинамические параметры для каждой группы.

Для того, чтобы подтвердить эффект введения лекарственного средства соединения в соответствии с настоящим изобретением, каждую из собак породы бигль с индуцированным заболеванием сердца относили к группе из двух животных, и каждую из

групп классифицировали, как показано в таблице 4 ниже, в соответствии с вводимым веществом [среда-носитель (Veh), соединение], путем введения [пероральное введение (P.O.)] и интервалом введения [ежедневно (Bid)].

Таблица 4 Состав тестируемых групп

Группа	Введенная доза	Стимуляция тахикардии	Число животных
Группа нормы (контроль)	Пустая капсула	X	2
Группа без обработки лекарственным средством (среда-носитель)	Пустая капсула	O	2
Группа с обработкой лекарственным средством (соединением)	1 мг/кг; капсула, Bid	O	2

В приведенной выше таблице 4 группа нормы представляла собой группу без стимуляции тахикардии, группа без обработки лекарственным средством представляла собой группу с индуцированной стимуляцией тахикардии, но без введения лекарственного средства, и группа с обработкой лекарственным средством представляла собой группу с индуцированной стимуляцией тахикардии и введением соединения 43 (пример синтеза 1).

Для того, чтобы подтвердить эффект соединения в соответствии с настоящим изобретением в отношении предупреждения или лечения заболевания, характеризующегося сердечной недостаточностью, анализировали экспрессию α -SMA и TGF- β , которые непосредственно связаны с фиброзом в тканях сердца. После того, как сердца из каждой группы были выделены, из каждой ткани сердца выделяли белки. Экспрессию α -SMA и TGF- β анализировали для каждого белка посредством вестерн-блоттинга, чтобы сравнить степень фиброза сердца между группами, и результаты анализа показаны на фиг. 7.

В результате, как подтверждено на фиг. 7, наблюдали, что группа, которой вводили дозу соединения 43 в соответствии с настоящим изобретением, проявляет сниженный уровень экспрессии α -SMA и TGF- β по сравнению с группой, которой не вводили дозу лекарственного средства в условиях, имитирующих поражение сердца (стимуляция тахикардии) соответственно. Таким образом, можно было увидеть, что соединение в соответствии с настоящим изобретением демонстрирует противифиброзный эффект и, таким образом, успешно применяется в предупреждении или лечении заболевания, характеризующегося сердечной недостаточностью.

<Пример 4> Подтверждение эффекта в отношении транзистентной активности Ca^{2+} в DCMP iPSC-CM, сопровождаемой мутацией TPM1

Для того, чтобы подтвердить эффект соединения в соответствии с настоящим изобретением в отношении предупреждения или лечения заболевания,

характеризующегося сердечной недостаточностью, анализировали транзиенты Ca^{2+} в миокардиальных клетках iPSC-CM, полученных от пациентов с дилатационной кардиомиопатией (DCMP) с сердечной недостаточностью.

Миокардиальные клетки, полученные от пациентов с сердечной недостаточностью, обрабатывали соединением 43 (пример синтеза 1) для каждой концентрации в течение 24 часов. После этого осуществляли стимуляцию частотой 3 Гц как миокардиальных клеток iPSC-CM, полученных от людей в нормальном состоянии (группа нормы, нормальное состояние), так и миокардиальных клеток iPSC-CM, полученных от пациентов с дилатационной кардиомиопатией (DCMP) с сердечной недостаточностью в течение 24 часов в условиях, имитирующих поражение сердца (стимуляция тахикардии). После того, как каждую группу обрабатывали с помощью Fluo-4 (AM, проникающее в клетки вещество, Thermo Fisher Scientific), проникаемого для клеток кальциевого красителя, изображения Ca^{2+} снимали в реальном времени с помощью конфокального микроскопа для сравнения и анализа транзиентов Ca^{2+} между группами. Затем результаты для клеток, полученных от нормальных людей, показаны на фиг. 8, тогда как результаты для клеток, полученных от пациентов с DCMP с сердечной недостаточностью, показаны на фиг. 9. Нормальные клетки на представленной выше фиг. 8 могут относиться к миокардиальным клеткам, не подвергавшимся стимуляции тахикардии, а 0, 0,1, 1 и 3 на фиг. 8 и 9 могут представлять концентрации соединения 43 (соединения из примера синтеза 1) в клетках, подвергавшихся стимуляции тахикардии. Кроме того, на фиг. 8 и 9, *** может означать $P < 0,001$ по сравнению со стимуляцией без тахикардии (нормальное состояние), а #, ## и ### могут обозначать $P < 0,05$, менее чем $P < 0,01$ и $P < 0,001$ соответственно по сравнению с группой стимуляции тахикардии.

Как может быть подтверждено на фиг. 9, наблюдали, что транзиенты Ca^{2+} уменьшались при стимуляции со стимуляцией тахикардии в результате сравнительного анализа транзиентов Ca^{2+} в миокардиальных клетках, полученных от пациентов с DCMP с сердечной недостаточностью. В группе, которой вводили дозу соединения 43 в соответствии с настоящим изобретением, наблюдали, что транзиенты Ca^{2+} восстанавливаются, и соединение 43 является эффективным даже при введении для каждой концентрации (0,1-3 мкМ). Таким образом, было подтверждено, что соединение в соответствии с настоящим изобретением проявляет стабилизирующий эффект в отношении транзиентов Ca^{2+} и, таким образом, может успешно применяться для предупреждения или лечения заболевания, характеризующегося сердечной недостаточностью, и проявлять достаточный терапевтический эффект даже при тяжелой сердечной недостаточности.

<Пример 5> Подтверждение эффекта в отношении ацетилированного тубулина в тканях предсердий и желудочков при состояниях, имитирующих поражение сердца (стимуляция тахикардии)

Для того, чтобы подтвердить эффект соединения в соответствии с настоящим изобретением в отношении предупреждения или лечения заболевания,

характеризующегося сердечной недостаточностью, анализировали экспрессию ацетилированного тубулина.

Осуществляли подготовку кроликов-самцов таким же образом, как и в примере 1, и кроликов разделяли на группу нормы (симуляция), группу без обработки лекарственным средством (среда-носитель), и группу с обработкой лекарственным средством (соединение).

После этого сердце оценивали с помощью экспериментального метода по Лангендорфу как в 2-1) из 2) в примере 2. В группе с обработкой лекарственным средством сердце обрабатывали лекарственным средством путем введения соединения 43 (соединения в соответствии с примером синтеза 1) в физиологический раствор, как в 2-2) из 2) в примере 2.

Затем предсердия и желудочки отделяли и затем из каждой ткани выделяли белки. Экспрессию ацетилированного тубулина анализировали для каждого белка посредством вестерн-блоттинга, чтобы сравнить уровни экспрессии между группами, и результаты анализа показаны на фиг. 10 и 11. * может означать $P < 0,05$, ** может относиться к $P < 0,01$, и *** может означать менее чем $P < 0,001$.

Как может быть подтверждено на фиг. 10 и 11 группа, которой вводили дозу соединения 43 в соответствии с настоящим изобретением, характеризовалась уровнем экспрессии ацетилированного тубулина, восстановленного до уровня группы нормы (симуляция) по сравнению с группой среды-носителя, которой не вводили дозу лекарственного средства в условиях, имитирующих поражение сердца (стимуляция тахикардии).

Таким образом, было подтверждено, что соединение в соответствии с настоящим изобретением демонстрирует эффект стабилизации тубулина и, таким образом, успешно применяется в предупреждении или лечении заболевания, характеризующегося сердечной недостаточностью.

<Пример 6> Подтверждение эффекта в отношении улучшения функции сердца на животной модели с сердечной недостаточностью

Для того, чтобы подтвердить эффект соединения по настоящему изобретению (соединение 43: соединение из примера синтеза 1) в отношении улучшения функции сердца, соединение по настоящему изобретению (соединение 43: соединение из примера синтеза 1) вводили в ТАС (поперечное сужение аорты) модели сердечной недостаточности с применением крысы линии Спрег-Доули и анализировали результаты.

1) Осуществление подготовки животных моделей и классификация групп

Осуществляли подготовку крыс линии Спрег-Доули, находящихся в следующих условиях.

Тип	Источник	Пол	Возраст	Период акклиматизации
Крыса линии	Koatech	Мужской	Семь недель	1 неделя

Спрег-Доули				
-------------	--	--	--	--

Крыс поставляли из Koatech, кормили согласно стандартной диете (Central Lab Animal, Inc.) и содержали в условиях постоянной температуры ($23 \pm 3^\circ\text{C}$), влажности ($55 \pm 15\%$) и освещения (цикл 12 ч свет-темнота) со свободным доступом к питью. Все экспериментальные процедуры были одобрены и осуществлялись в соответствии с Институциональным комитетом по уходу за животными и их использованию (IACUC) агентства по внешнему тестированию (с номером утверждения протокола исследования на животных IACUC: KNOTUS IACUC 22-KE-0333).

После периода акклиматизации животных взвешивали и случайным образом разделяли на группы таким образом, чтобы средний вес тела в каждой группе распределялся как можно более равномерно в соответствии с ранжированными значениями веса. В результате крыс разделяли на группу нормы (контроль; контр.), группу сравнения (среда-носитель), группу с введением лекарственного средства (соединения 43).

2) Осуществление подготовки модели ГАС сердечной недостаточности

После общей анестезии крысы линии Спрег-Доули делали разрез во втором-третьем межреберье с левой стороны, при этом наблюдая за электрокардиограммой, выделяли и делали поперечное сужение аорты посередине левой и правой сонных артерий с применением иглы калибра 22 и шовной нити. Затем осуществляли подготовку животной модели сердечной недостаточности путем удаления иглы и зашивания грудной полости и кожи.

3) Введение лекарственного средства

Сердечную недостаточность индуцировали в группе сравнения (среда-носитель) и группе с введением лекарственного средства (соединение 43) в соответствии со способом 2). Среда-носитель (0,5% метилцеллюлоза, 5 мл/кг) вводили перорально в группе нормы (контр.) и группе сравнения (среда-носитель) и соединение 43 вводили перорально в группе с введением лекарственного средства в течение 6 недель от даты индукции сердечной недостаточности.

【Таблица 5】 Состав тестируемых групп

Группа	Введенная доза	Применение	Число животных
Группа нормы	0,5% метилцеллюлоза, 5 мл/кг	Перорально bid (два раза в сутки)	Семь
Группа сравнения	0,5% метилцеллюлоза, 5 мл/кг	Перорально bid (два раза в сутки)	Семь
Группа с введением лекарственного	Соединение 43, 10 мг/кг	Перорально bid (два раза в	Семь

средства	0,5% метилцеллюлоза, 5 мл/кг	сутки)	
----------	---------------------------------	--------	--

4) Ультразвуковое измерение

На шестой неделе после индуцирования ТАС на животной модели и введения лекарственного средства измеряли изменения в сердце в соответствии с фракцией выброса с применением ультразвукового устройства (S-Sharp ProspectT1, Тайвань). Все данные представляли в виде \pm стандартной ошибки, и статистическую значимость анализировали с применением однофакторного дисперсионного анализа ANOVA (множественные сравнения) для сравнения между группой сравнения, в которой вводили среду-носитель, и другой группой. * может представлять $P < 0,05$, и **** может представлять $P < 0,0001$.

5) Вскрытие животной модели

На шестой неделе после индуцирования ТАС у животной модели и введения лекарственного средства осуществляли торакотомия, и при этом сердце и легкие извлекали и взвешивали. Все данные представляли в виде \pm стандартной ошибки, и статистическую значимость анализировали с применением однофакторного дисперсионного анализа ANOVA (множественные сравнения) для сравнения между группой сравнения, в которой вводили среду-носитель, и другой группой. * может представлять $P < 0,05$, и ** может представлять $P < 0,01$.

6) Подтверждение фармакологического эффекта путем измерения фракции выброса

Как показано на фиг. 12, соединение в соответствии с настоящим изобретением обеспечивало увеличение фракции выброса в животной модели сердечной недостаточности, когда фракция выброса уменьшалась вследствие сердечной недостаточности в результате индуцирования ТАС.

Таким образом, подтверждено, что соединение в соответствии с настоящим изобретением с успехом применяется для предупреждения или лечения заболевания, характеризующегося сердечной недостаточностью.

7) Подтверждение фармакологического эффекта путем анализирования веса сердца и легкого

Как показано на фиг. 13, соединение в соответствии с настоящим изобретением обеспечивало снижение веса сердца в животной модели сердечной недостаточности, когда вес сердца увеличивался вследствие сердечной недостаточности в результате индуцирования ТАС.

Таким образом, подтверждено, что соединение в соответствии с настоящим изобретением с успехом применяется для предупреждения или лечения заболевания, характеризующегося сердечной недостаточностью.

Как показано на фиг. 14, соединение в соответствии с настоящим изобретением обеспечивало снижение веса легкого в животной модели сердечной недостаточности, когда вес легкого увеличивался вследствие сердечной недостаточности в результате индуцирования ТАС.

Таким образом, подтверждено, что соединение в соответствии с настоящим изобретением с успехом применяется для предупреждения или лечения заболевания, характеризующегося сердечной недостаточностью.

В настоящем изобретении следующим образом предусмотрены фармацевтическая композиция, способ и применение.

Пункт 1. Фармацевтическая композиция для предупреждения или лечения сердечной недостаточности, содержащая соединение, представленное вышеупомянутой формулой I выше, его оптические изомеры или его фармацевтически приемлемые соли в качестве активного ингредиента.

Пункт 2. Фармацевтическая композиция по пункту 1, где соединение, представленное формулой I, представляет собой по меньшей мере одно соединение, выбранное из группы, состоящей из вышеупомянутого соединения 1-450, которое описано в вышеупомянутой таблице A.

Пункт 3. Фармацевтическая композиция по пункту 1 или пункту 2, где соединение, представленное формулой I, представляет собой по меньшей мере одно соединение, выбранное из группы, состоящей из соединения 40, соединения 43, соединения 239, соединения 285, соединения 295 и соединения 296, которое описано в вышеупомянутой таблице B.

Пункт 4. Способ предупреждения или лечения сердечной недостаточности, включающий введение индивидууму соединения, представленного приведенной выше формулой I, его оптических изомеров или его фармацевтически приемлемых солей, описанных в пунктах 1-3.

Пункт 5. Применение соединения, представленного приведенной выше формулой I, его оптических изомеров или его фармацевтически приемлемых солей, описанных в пунктах 1-3, для предупреждения или лечения сердечной недостаточности.

Пункт 6. Применение соединения, представленного приведенной выше формулой I, его оптических изомеров или его фармацевтически приемлемых солей, описанных в пунктах 1-3, в получении лекарственного препарата для предупреждения или лечения сердечной недостаточности.

Пункт 7. Фармацевтическая композиция в соответствии с любым из пунктов 1-3, способ в соответствии с пунктом 4 или применение в соответствии с пунктом 5 или пунктом 6, где сердечная недостаточность по меньшей мере представляет собой сердечную недостаточность, выбранную из группы, состоящей из сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (HFpEF), сердечной недостаточности с промежуточной фракцией выброса (HFmrEF) и сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса (HFrEF).

Пункт 8. Фармацевтическая композиция в соответствии с любым из пунктов 1-3, способ в соответствии с пунктом 4 или применение в соответствии с пунктом 5 или пунктом 6, где сердечная недостаточность предусматривает кардиомиопатию.

Пункт 9. Фармацевтическая композиция в соответствии с любым из пунктов 1-3,

способ в соответствии с пунктом 4 или применение в соответствии с пунктом 5 или пунктом 6, где кардиомиопатия по меньшей мере представляет собой кардиомиопатию, выбранную из группы, состоящей из гипертрофической кардиомиопатии (HCMР), рестриктивной кардиомиопатии и дилатационной кардиомиопатии (DCMP).

Пункт 10. Фармацевтическая композиция в соответствии с любым из пунктов 1-3, 7, 8 и 9, где фармацевтическая композиция вводится перорально.

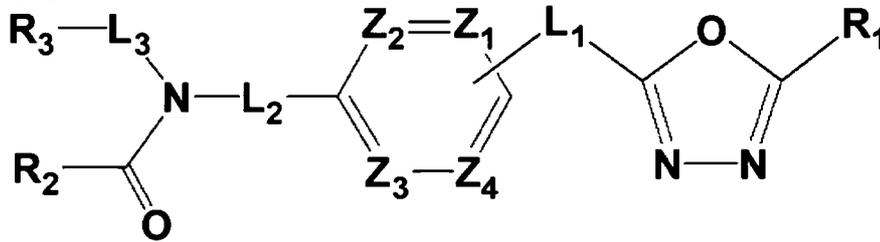
Пункт 11. Способ в соответствии с любым из пунктов 4, 7, 8 и 9 или применение в соответствии с любым из пунктов 5-9, где соединение, представленное приведенной выше формулой I, его оптические изомеры или их фармацевтически приемлемые соли, описанные в пунктах 1-3, вводят перорально.

Хотя конкретные части настоящего изобретения были подробно описаны выше, специалистам в данной области техники очевидно, что такое подробное описание изложено только для демонстрации иллюстративных вариантов осуществления, но они не предназначены для ограничения объема настоящего изобретения. Таким образом, следует понимать, что существенный объем настоящего изобретения определяется прилагаемой формулой изобретения и ее эквивалентами.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция для предупреждения или лечения сердечной недостаточности, содержащая соединение, представленное ниже формулой I, его оптические изомеры или его фармацевтически приемлемые соли в качестве активного ингредиента,

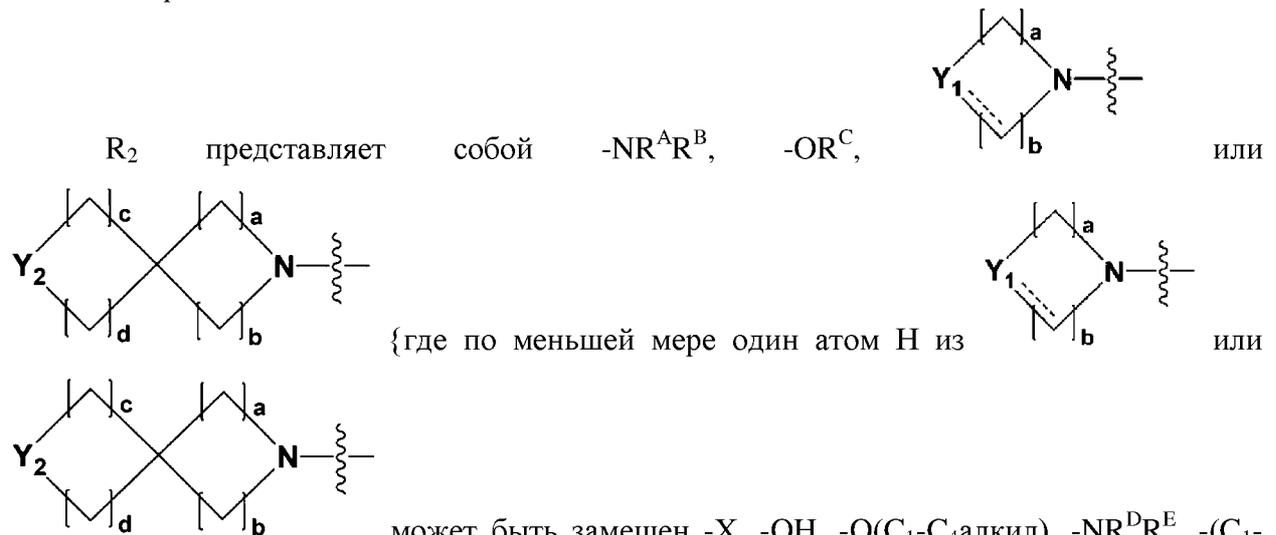
[формула I],



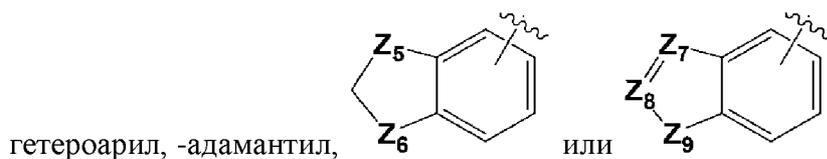
в формуле I,

где каждый из L_1 , L_2 или L_3 независимо представляет собой связь или $-(C_1-C_2\text{алкилен})-$;

R_1 представляет собой $-CX_2H$ или $-CX_3$;

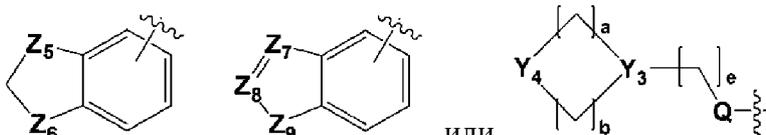


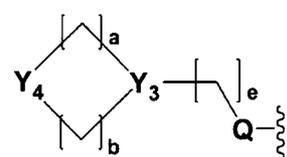
R_3 представляет собой $-H$, $-(C_1-C_4\text{алкил})$, $-(C_1-C_4\text{алкил})-O(C_1-C_4\text{алкил})$, $-(C_1-C_4\text{алкил})-C(=O)-O(C_1-C_4\text{алкил})$, $-(C_3-C_7\text{циклоалкил})$, $-(C_2-C_6\text{циклогетероалкил})$, $-арил$, $-гетероарил$, $-адамантил$,



{где по меньшей мере один атом Н из $-(C_1-C_4\text{алкил})$ может быть замещен $-X$ или $-OH$,

каждый по меньшей мере один атом Н из -арила или -гетероарила независимо может быть замещен -X, -ОН, -O(C₁-C₄алкил), -OCF₃, -O-арилом, -NR^DR^E, -(C₁-C₄алкил), -CF₃, -CF₂H, -C(=O)-(C₁-C₄алкил), -C(=O)-O(C₁-C₄алкил), -C(=O)-NR^DR^E, -S(=O)₂-(C₁-

C₄алкил), арилом, гетероарилом,  или

 [где по меньшей мере один атом Н из C₄алкил), -NR^DR^E, -CF₃ или -CF₂H], может быть замещен -X, -(C₁-

каждый по меньшей мере один атом Н из -(C₃-C₇циклоалкил), -(C₂-

C₆циклогетероалкил), адамантила,  или может быть независимо замещен -X, -ОН или -(C₁-C₄алкил)};

каждый из Y₁, Y₂ и Y₄ независимо представляет собой -CH₂-, -NR^F-, -O-, -C(=O)- или -S(=O)₂-;

Y₃ представляет собой -CH- или -N-;

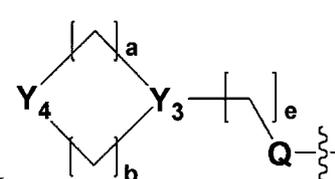
каждый из Z₁ - Z₄ независимо представляет собой N или CR^Z {где по меньшей мере три из Z₁ - Z₄ не могут одновременно представлять собой N, и R^Z представляет собой -H, -X или -O(C₁-C₄ алкил)};

каждый из Z₅ и Z₆ независимо представляет собой -CH₂- или -O-;

каждый из Z₇ и Z₈ независимо представляет собой =CH- или =N-;

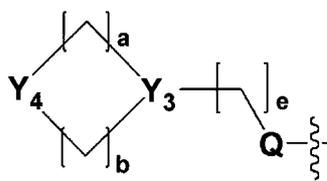
Z₉ представляет собой -NR^G- или -S-;

каждый из R^A и R^B независимо представляет собой -H, -(C₁-C₄алкил), -(C₁-C₄алкил)-ОН, -(C₁-C₄алкил)-NR^DR^E, -арил, -(C₁-C₄алкил)-арил, -гетероарил, -(C₁-C₄арил)-

гетероарил, -(C₃-C₇циклоалкил), -(C₂-C₆гетероциклоалкил) или 

{где по меньшей мере один атом Н из -(C₁-C₄алкил), -(C₁-C₄алкил)-ОН или -(C₁-C₄алкил)-NR^DR^E может быть замещен -X,

по меньшей мере один атом Н из -арила, -(C₁-C₄алкил)-арила, -гетероарила, -(C₁-C₄алкил)-гетероарила, -(C₃-C₇циклоалкил) или -(C₂-C₆гетероциклоалкил) может быть замещен -X, -ОН, -O(C₁-C₄алкил), -(C₁-C₄алкил), -CF₃, -CF₂H или -CN,



по меньшей мере один атом Н из Y_4 , Y_3 , Y_2 может быть замещен X, -ОН, $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{алкил})$, $-(\text{C}_1\text{-C}_4\text{алкил})$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CF}_2\text{H}$, $-\text{CN}$, $-(\text{C}_2\text{-C}_6\text{гетероциклоалкил})$, -арилом, $-(\text{C}_1\text{-C}_4\text{алкил})$ -арилом, -гетероарилом или -гетероарил- $-(\text{C}_1\text{-C}_4\text{алкил})$ };

R^{C} представляет собой $-(\text{C}_1\text{-C}_4\text{алкил})$, -арил, $-(\text{C}_1\text{-C}_4\text{алкил})$ -арил, -гетероарил или $-(\text{C}_1\text{-C}_4\text{алкил})$ -гетероарил {где по меньшей мере один атом Н из $-(\text{C}_1\text{-C}_4\text{алкил})$ может быть замещен -X или -ОН, по меньшей мере один атом Н из -арила, $-(\text{C}_1\text{-C}_4\text{алкил})$ -арила, -гетероарила или $-(\text{C}_1\text{-C}_4\text{алкил})$ -гетероарила может быть замещен -X, -ОН, $-\text{CF}_3$ или $-\text{CF}_2\text{H}$ };

каждый из R^{D} и R^{E} независимо представляет собой -Н, $-(\text{C}_1\text{-C}_4\text{алкил})$, -арил или $-(\text{C}_1\text{-C}_4\text{алкил})$ -арил {где по меньшей мере один атом Н из $-(\text{C}_1\text{-C}_4\text{алкил})$ может быть замещен -X или -ОН, по меньшей мере один атом Н из -арила или $-(\text{C}_1\text{-C}_4\text{алкил})$ -арила может быть замещен -X, -ОН, $-\text{CF}_3$ или $-\text{CF}_2\text{H}$ };

R^{F} представляет собой -Н, $-(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкил})$, $-(\text{C}_1\text{-C}_4\text{алкил})$ -ОН, $-(\text{C}_1\text{-C}_4\text{алкил})$ -О- $-(\text{C}_1\text{-C}_4\text{алкил})$, $-\text{C}(=\text{O})$ - $-(\text{C}_1\text{-C}_4\text{алкил})$, $-\text{C}(=\text{O})$ -О- $-(\text{C}_1\text{-C}_4\text{алкил})$, $-(\text{C}_1\text{-C}_4\text{алкил})$ - $\text{C}(=\text{O})$ -О- $-(\text{C}_1\text{-C}_4\text{алкил})$, $-(\text{C}_1\text{-C}_4\text{алкил})$ - $\text{NR}^{\text{D}}\text{R}^{\text{E}}$, $-\text{S}(=\text{O})_2$ - $-(\text{C}_1\text{-C}_4\text{алкил})$, -арил, $-(\text{C}_1\text{-C}_4\text{алкил})$ -арил, $-(\text{C}_2\text{-C}_4\text{алкенил})$ -арил, -гетероарил, $-(\text{C}_1\text{-C}_4\text{алкил})$ -гетероарил, $-\text{C}(=\text{O})$ - $(\text{C}_3\text{-C}_7\text{циклоалкил})$, $-(\text{C}_2\text{-C}_6\text{гетероциклоалкил})$ или $-(\text{C}_1\text{-C}_4\text{алкил})$ - $\text{C}(=\text{O})$ - $(\text{C}_2\text{-C}_6\text{гетероциклоалкил})$

{где по меньшей мере один атом Н из $-(\text{C}_1\text{-C}_4\text{алкил})$, $-(\text{C}_1\text{-C}_4\text{алкил})$ -ОН, $-(\text{C}_1\text{-C}_4\text{алкил})$ -О- $-(\text{C}_1\text{-C}_4\text{алкил})$, $-\text{C}(=\text{O})$ - $-(\text{C}_1\text{-C}_4\text{алкил})$, $-\text{C}(=\text{O})$ -О- $-(\text{C}_1\text{-C}_4\text{алкил})$, $-(\text{C}_1\text{-C}_4\text{алкил})$ - $\text{C}(=\text{O})$ -О- $-(\text{C}_1\text{-C}_4\text{алкил})$, $-(\text{C}_1\text{-C}_4\text{алкил})$ - $\text{NR}^{\text{D}}\text{R}^{\text{E}}$ или $-\text{S}(=\text{O})_2$ - $-(\text{C}_1\text{-C}_4\text{алкил})$ может быть замещен -X,

по меньшей мере один атом Н из -арила, $-(\text{C}_1\text{-C}_4\text{алкил})$ -арила, $-(\text{C}_2\text{-C}_4\text{алкенил})$ -арила, -гетероарила, $-(\text{C}_1\text{-C}_4\text{алкил})$ -гетероарила, $-\text{C}(=\text{O})$ - $(\text{C}_3\text{-C}_7\text{циклоалкил})$, $-\text{C}_2\text{-C}_6\text{гетероциклоалкила}$ или $-(\text{C}_1\text{-C}_4\text{алкил})$ - $\text{C}(=\text{O})$ - $(\text{C}_2\text{-C}_6\text{гетероциклоалкил})$ может быть замещен -X, -ОН, $-\text{CF}_3$ или $-\text{CF}_2\text{H}$ };

R^{G} представляет собой -Н или $-(\text{C}_1\text{-C}_4\text{алкил})$;

Q представляет собой -О- или связь;

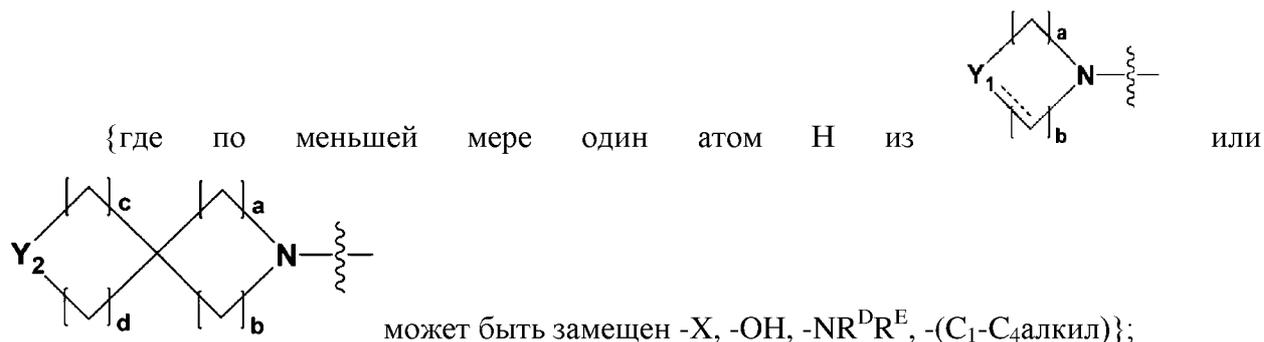
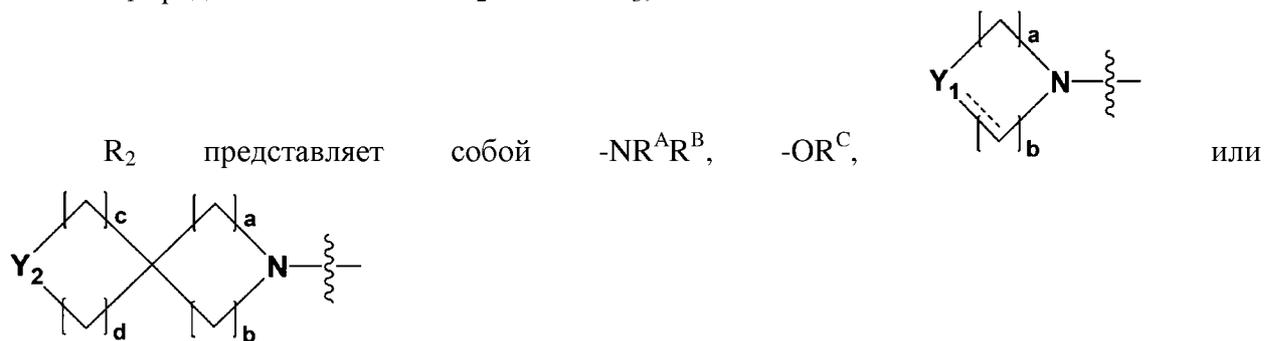
--- представляет собой одинарную связь или двойную связь {при условии, что --- представляет собой двойную связь, Y_1 представляет собой $=\text{CH}-$ };

каждый из a - e независимо представляет собой целое число, составляющее 0, 1, 2, 3 или 4 {при условии, что a и b не могут одновременно равняться 0, и c и d не могут одновременно равняться 0};

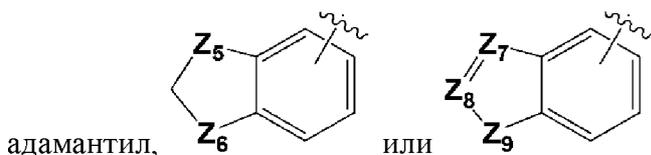
каждый из X независимо представляет собой F, Cl, Br или I.

2. Фармацевтическая композиция по п. 1, где в соединении, представленном формулой I,

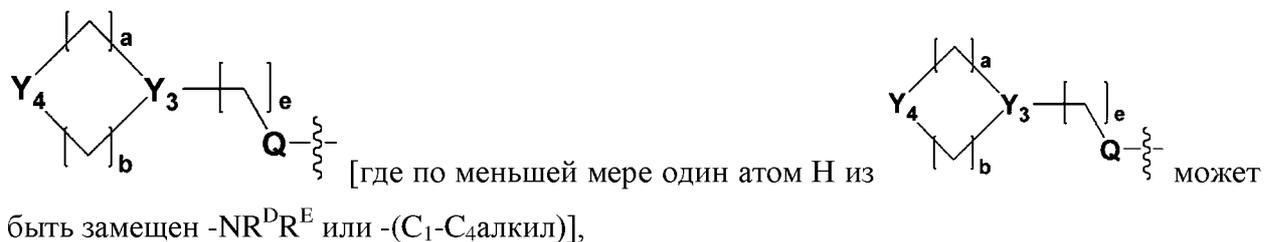
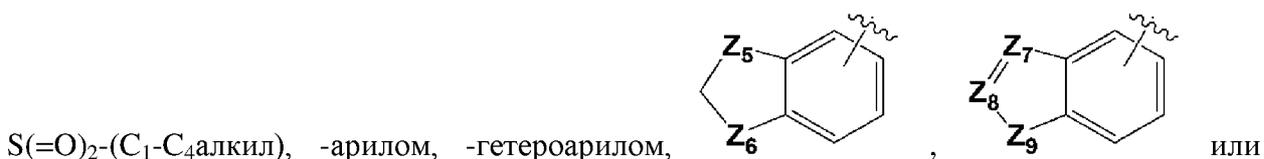
каждый из L_1 , L_2 или L_3 независимо представляет собой связь или $-(C_1-C_2\text{алкилен})-$;
 R_1 представляет собой $-CX_2H$ или $-CX_3$;

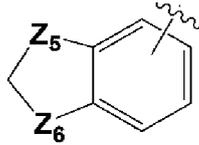
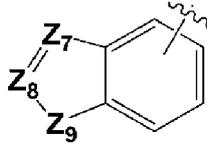


R_3 представляет собой $-(C_1-C_4\text{алкил})$, $-(C_3-C_7\text{циклоалкил})$, -арил, -гетероарил, -



{где каждый по меньшей мере один атом Н из -арила или -гетероарила может быть независимо замещен $-X$, $-O(C_1-C_4\text{алкил})$, $-OCF_3$, $-O$ -арилом, $-NR^D R^E$, $-(C_1-C_4\text{алкил})$, $-CF_3$, -



по меньшей мере один атом Н из  или  может быть независимо замещен $-(C_1-C_4\text{алкил})$ };

каждый из Y_1 , Y_2 и Y_4 независимо представляет собой $-CH_2-$, $-NR^F-$, $-O-$, $-C(=O)-$ или $-S(=O)_2-$;

Y_3 представляет собой $-CH-$ или $-N-$;

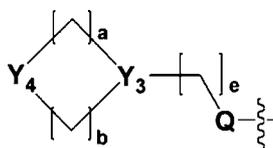
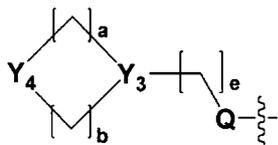
каждый из $Z_1 - Z_4$ независимо представляет собой N или CR^Z {где по меньшей мере три из $Z_1 - Z_4$ не могут одновременно представлять собой N , и R^Z представляет собой $-H$, $-X$ или $-O(C_1-C_4\text{алкил})$ };

каждый из Z_5 и Z_6 независимо представляет собой $-CH_2-$ или $-O-$;

каждый из Z_7 и Z_8 независимо представляет собой $=CH-$ или $=N-$;

Z_9 представляет собой $-NR^G-$ или $-S-$;

каждый из R^A и R^B независимо представляет собой $-H$, $-(C_1-C_4\text{алкил})$, $-(C_1-C_4\text{алкил})-OH$, $-(C_1-C_4\text{алкил})-NR^D R^E$, $-арил$, $-(C_1-C_4\text{алкил})-арил$, $-(C_3-C_7\text{циклоалкил})$ или



{где по меньшей мере один атом H из $-(C_1-C_4\text{алкил})$, $-CF_3$, $-(C_2-C_6\text{гетероциклоалкил})$, $-(C_1-C_4\text{алкил})-арилом$, $-гетероарилом$ или $-гетероарил-(C_1-C_4\text{алкил})$ };

R^C представляет собой $-(C_1-C_4\text{алкил})$ или $-арил$;

каждый из R^D и R^E независимо представляет собой $-H$, $-(C_1-C_4\text{алкил})$ или $-(C_1-C_4\text{алкил})-арил$;

R^F представляет собой $-H$, $-(C_1-C_6\text{алкил})$, $-(C_1-C_4\text{алкил})-OH$, $-(C_1-C_4\text{алкил})-O-(C_1-C_4\text{алкил})$, $-C(=O)-(C_1-C_4\text{алкил})$, $-C(=O)-O(C_1-C_4\text{алкил})$, $-(C_1-C_4\text{алкил})-C(=O)-O(C_1-C_4\text{алкил})$, $-(C_1-C_4\text{алкил})-NR^D R^E$, $-S(=O)_2-(C_1-C_4\text{алкил})$, $-арил$, $-(C_1-C_4\text{алкил})-арил$, $-(C_2-C_4\text{алкил})-арил$, $-гетероарил$, $-(C_1-C_4\text{алкил})-гетероарил$, $-C(=O)-(C_3-C_7\text{циклоалкил})$, $-(C_2-C_6\text{гетероциклоалкил})$ или $-(C_1-C_4\text{алкил})-C(=O)-(C_2-C_6\text{гетероциклоалкил})$

{где по меньшей мере один атом H из $-(C_1-C_4\text{алкил})$ или $-C(=O)-O(C_1-C_4\text{алкил})$ может быть замещен $-X$,

по меньшей мере один атом H из $-арила$ может быть замещен $-X$ };

R^G представляет собой $-(C_1-C_4\text{алкил})$;

Q представляет собой $-O-$ или связь;

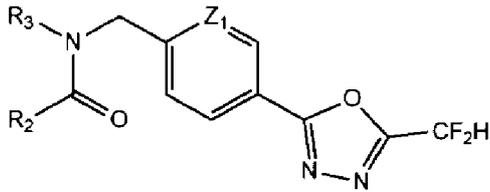
--- представляет собой одинарную связь или двойную связь {при условии, что = представляет собой двойную связь, Y_1 представляет собой $-CH-$ };

каждый из $a - e$ независимо представляет собой целое число, составляющее $0, 1, 2, 3$ или 4 {при условии, что a и b не могут одновременно равняться 0 , и c и d не могут одновременно равняться 0 };

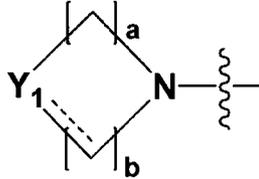
каждый из X независимо представляет собой F, Cl, Br или I .

3. Фармацевтическая композиция по п. 1, где соединение представленное формулой I, представляет собой соединение, представленное формулой Ia,

[формула Ia],



в формуле Ia, где



R_2 представляет собой ;

R_3 представляет собой -арил {где каждый по меньшей мере один атом Н из -арила может быть независимо замещен -X};

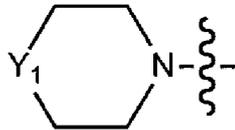
Y_1 представляет собой -O- или $-S(=O)_2-$;

Z_1 представляет собой N или CR^Z {где R^Z представляет собой -X};

каждый из a и b независимо представляет собой целое число, составляющее 0, 1, 2, 3 или 4 {где a и b не могут одновременно равняться 0};

каждый из X независимо представляет собой F, Cl, Br или I.

4. Фармацевтическая композиция по п. 3, где в соединении, представленном формулой Ia,



R_2 представляет собой ;

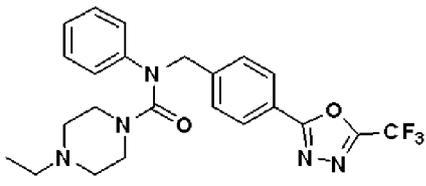
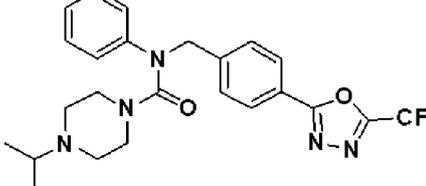
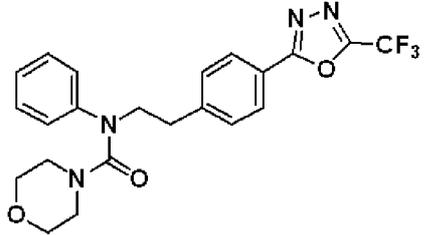
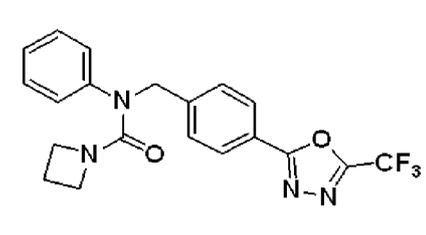
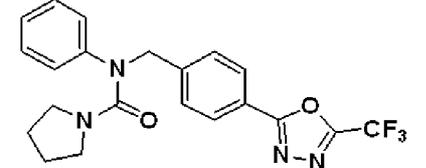
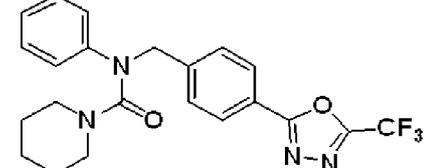
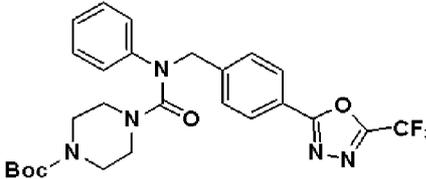
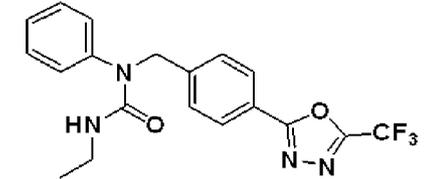
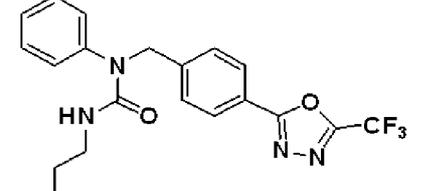
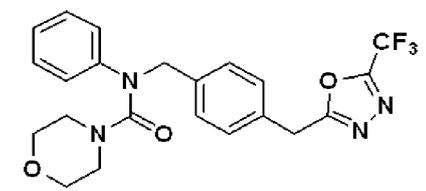
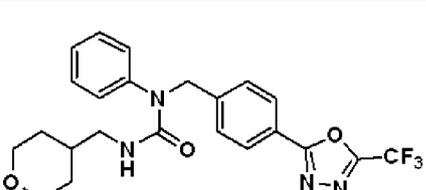
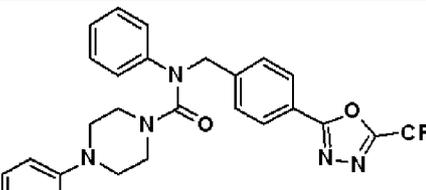
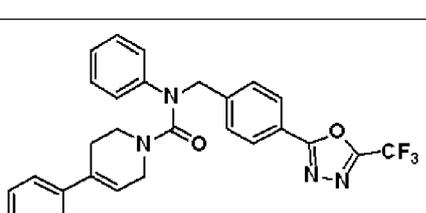
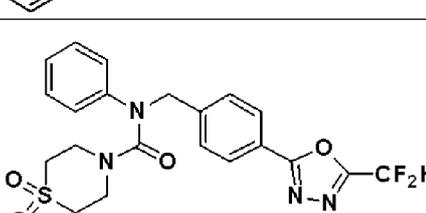
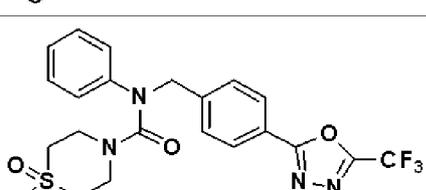
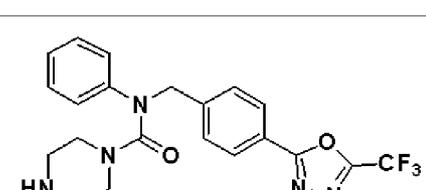
R_3 представляет собой -фенил {где каждый по меньшей мере один атом Н из -фенила независимо замещен -F или -Cl};

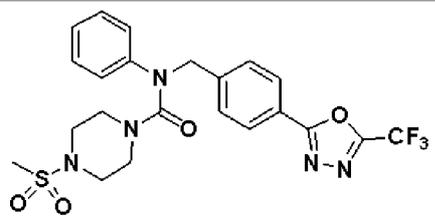
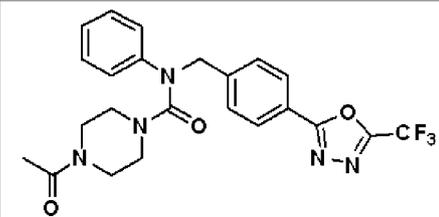
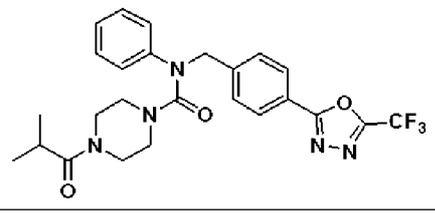
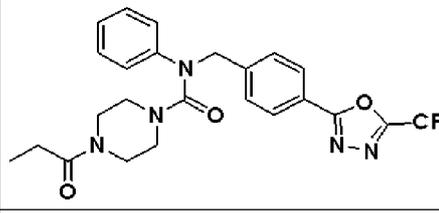
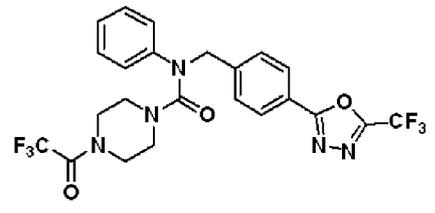
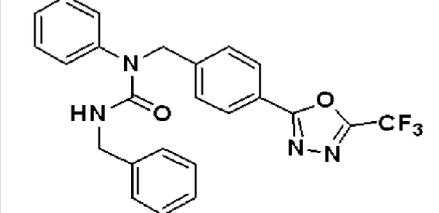
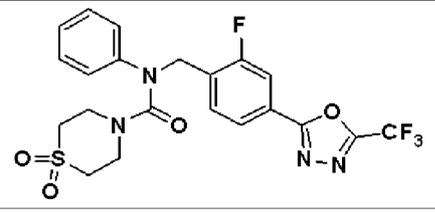
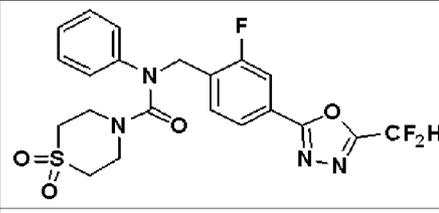
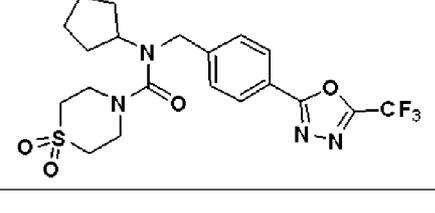
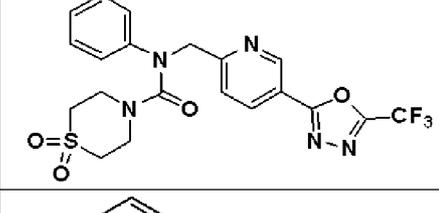
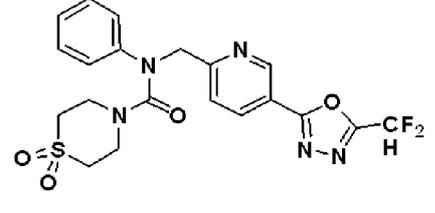
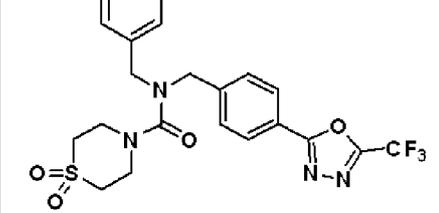
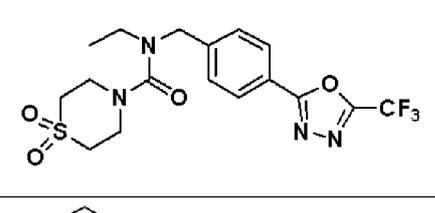
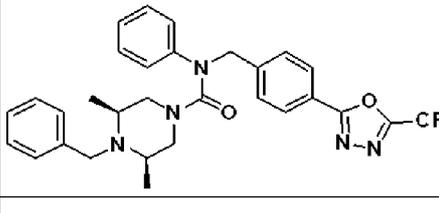
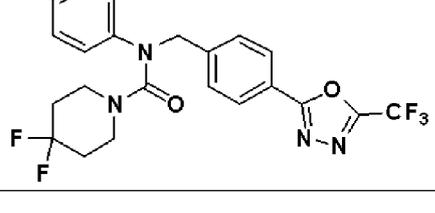
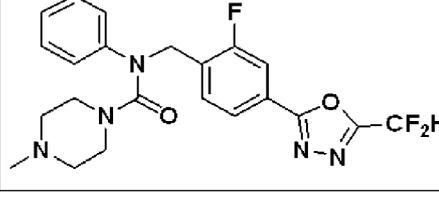
Y_1 представляет собой -O- или $-S(=O)_2-$;

Z_1 представляет собой N или CF.

5. Фармацевтическая композиция для предупреждения или лечения сердечной недостаточности, содержащая соединение, его оптические изомеры или его фармацевтически приемлемые соли в качестве активного ингредиента, где соединение характеризуется следующей структурой:

Соединение	Структура	Соединение	Структура
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	
9		10	
11		12	
13		14	
15		16	

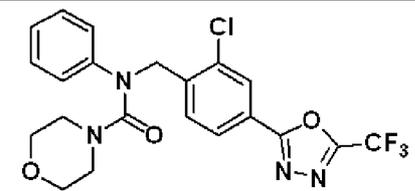
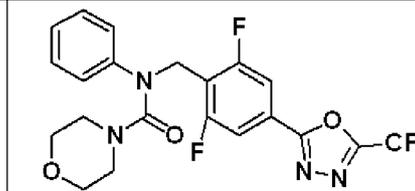
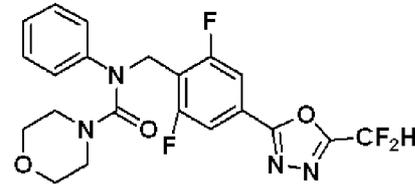
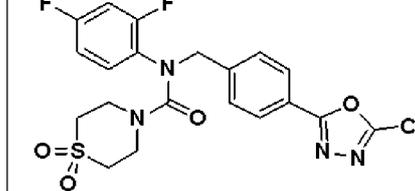
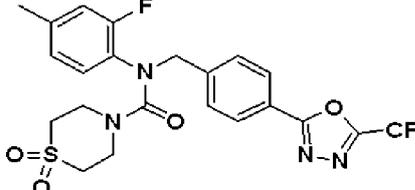
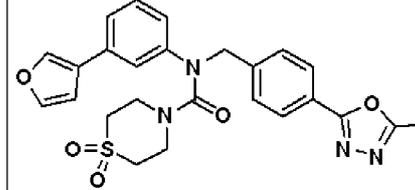
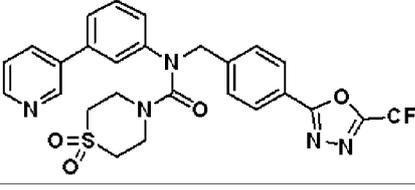
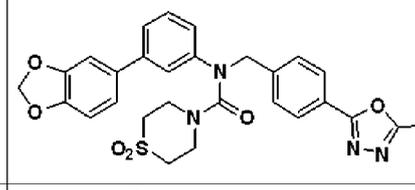
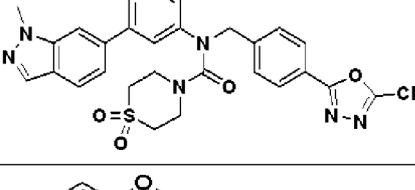
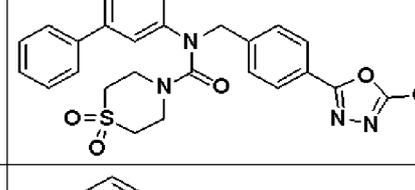
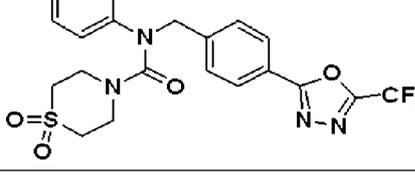
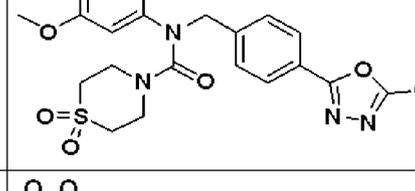
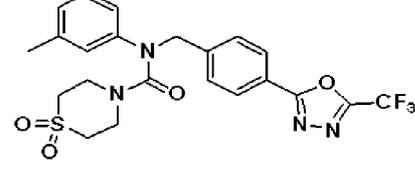
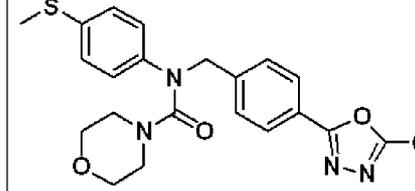
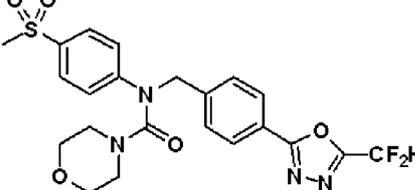
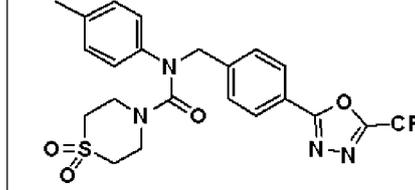
17		18	
19		20	
21		22	
23		24	
25		26	
27		28	
29		30	
31		32	

33		34	
35		36	
37		38	
39		40	
41		42	
43		44	
45		46	
47		48	

49	<chem>CN1CCN(C(=O)N(Cc2ccc(cc2)C3=NN=C3C(F)(F)F)c4ccccc4)CC1</chem>	50	<chem>CN1CCN(C(=O)N(Cc2ccc(cc2)C3=NN=C3C(F)(F)F)c4ccccc4)C1=O</chem>
51	<chem>CC(C)(C)N1CCN(C(=O)N(Cc2ccc(cc2)C3=NN=C3C(F)(F)F)c4ccccc4)CC1</chem>	52	<chem>CC(C)(C)N1CCN(C(=O)N(Cc2cc(F)ccc2C3=NN=C3C(F)(F)F)c4ccccc4)CC1</chem>
53	<chem>CC(C)(C)N1CCN(C(=O)N(Cc2cc(F)ccc2C3=NN=C3C(F)F)c4ccccc4)CC1</chem>	54	<chem>OCN1CCN(C(=O)N(Cc2ccc(cc2)C3=NN=C3C(F)(F)F)c4ccccc4)CC1</chem>
55	<chem>CN1CCN(C(=O)N(Cc2ccc(cc2)C3=NN=C3C(F)(F)F)c4ccccc4)C1=O</chem>	56	<chem>CN1CCN(C(=O)N(Cc2ccc(cc2)C3=NN=C3C(F)(F)F)c4ccccc4)C1=O</chem>
57	<chem>CN1CCN(C(=O)N(Cc2ccc(cc2)C3=NN=C3C(F)(F)F)c4ccccc4)C1=O</chem>	58	<chem>CN1CCN(C(=O)N(Cc2ccc(cc2)C3=NN=C3C(F)(F)F)c4ccccc4)C1=O</chem>
59	<chem>OS(=O)(=O)N1CCN(C(=O)N(Cc2ccc(cc2)C3=NN=C3C(F)(F)F)c4cc(F)ccc4)CC1</chem>	60	<chem>COc1ccc(cc1)N(Cc2ccc(cc2)C3=NN=C3C(F)(F)F)c4ccccc4C(=O)N1CCN(S(=O)(=O)O)CC1</chem>
61	<chem>OS(=O)(=O)N1CCN(C(=O)N(Cc2ccc(cc2)C3=NN=C3C(F)(F)F)c4cc(C(F)(F)F)ccc4)CC1</chem>	62	<chem>OS(=O)(=O)N1CCN(C(=O)N(Cc2ccc(cc2)C3=NN=C3C(F)(F)F)c4cc(F)ccc4)CC1</chem>
63	<chem>OS(=O)(=O)N1CCN(C(=O)N(Cc2ccc(cc2)C3=NN=C3C(F)(F)F)c4cc(Br)ccc4)CC1</chem>	64	<chem>OS(=O)(=O)N1CCN(C(=O)N(Cc2ccc(cc2)C3=NN=C3C(F)(F)F)c4cc(Cl)ccc4)CC1</chem>

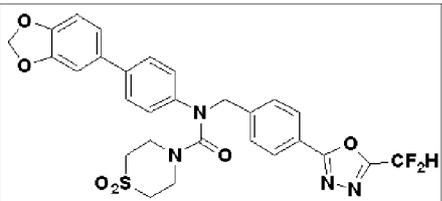
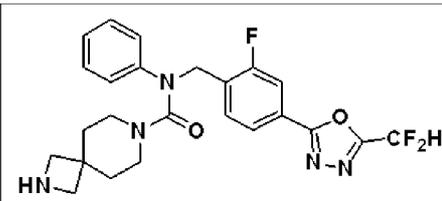
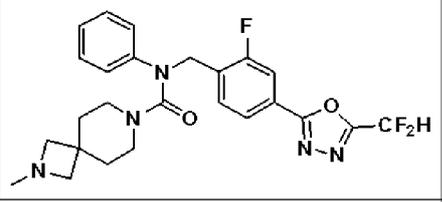
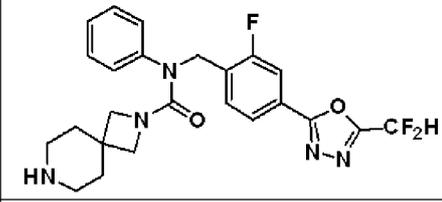
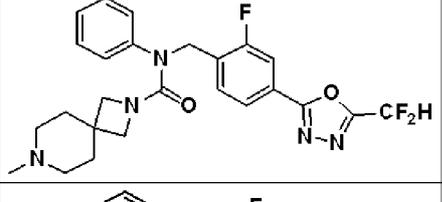
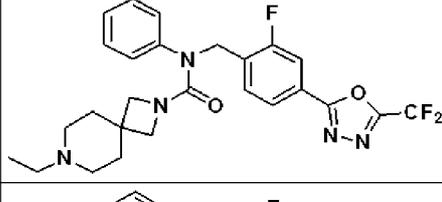
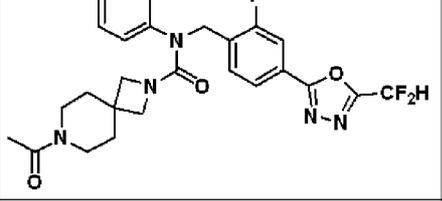
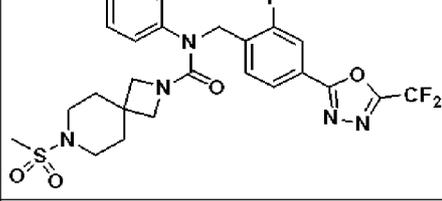
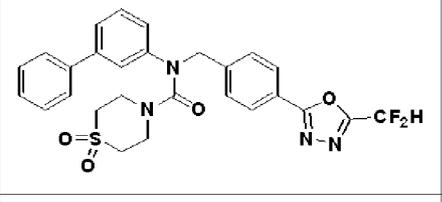
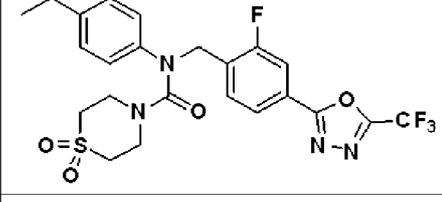
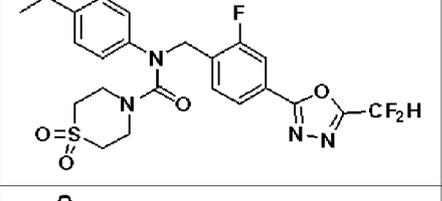
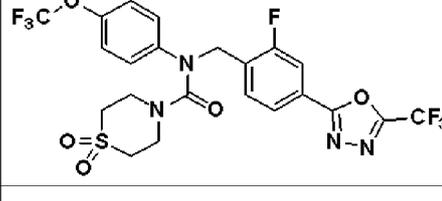
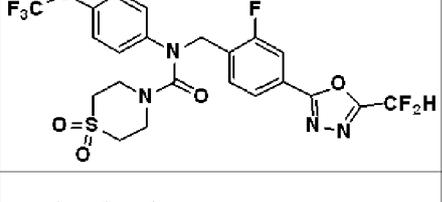
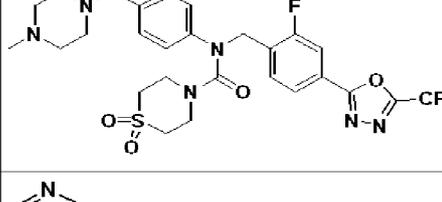
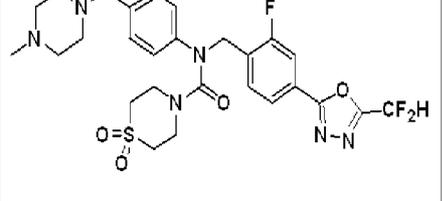
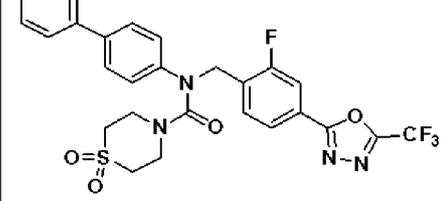
65		66	
67		68	
69		70	
71		72	
73		74	
75		76	
77		78	
79		80	
81		82	

83		84	
85		86	
87		88	
89		90	
91		92	
93		94	
95		96	
97		98	

99		100	
101		102	
103		104	
105		106	
107		108	
109		110	
111		112	
113		114	

131		132	
133		134	
135		136	
137		138	
139		140	
141		142	
143		144	
145		146	

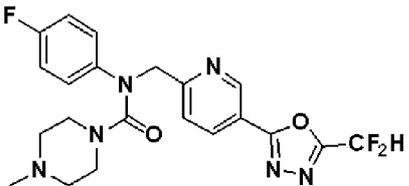
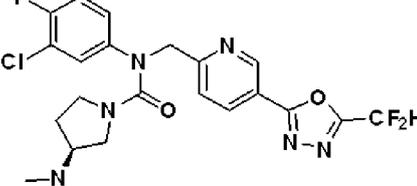
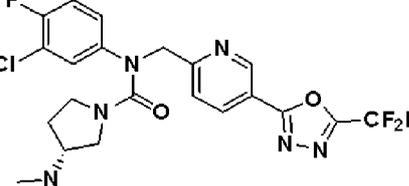
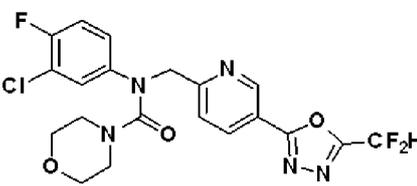
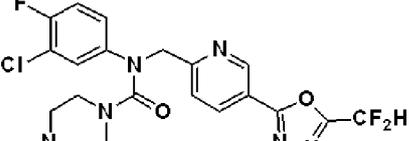
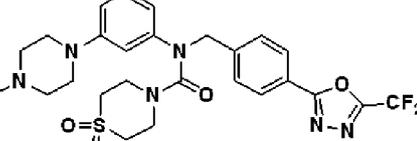
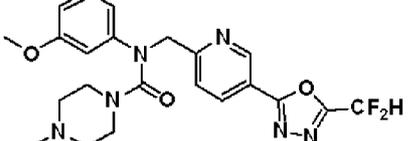
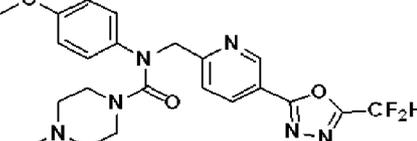
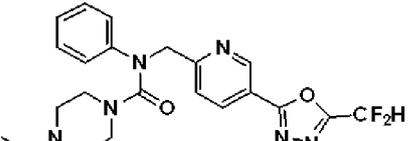
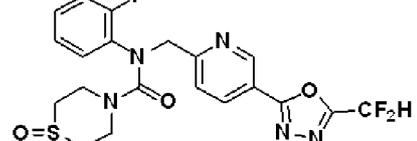
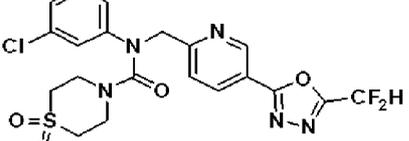
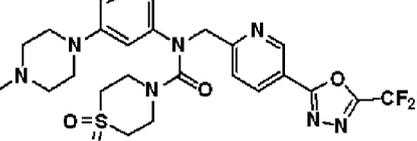
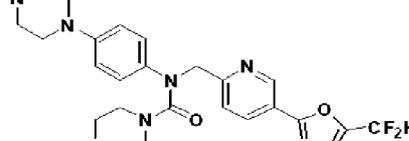
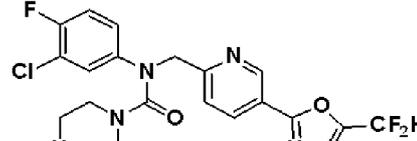
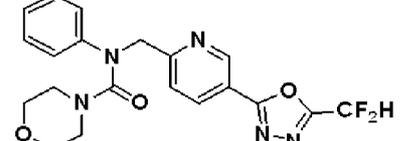
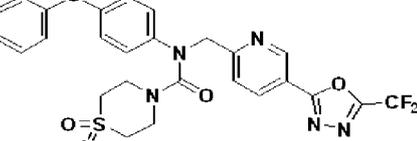
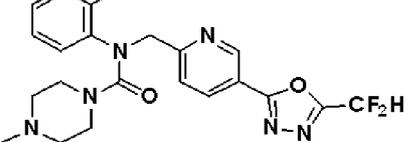
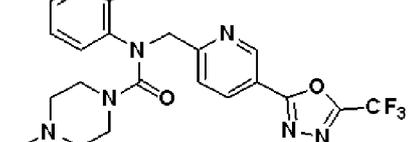
147		148	
149		150	
151		152	
153		154	
155		156	
157		158	
159		160	
161		162	

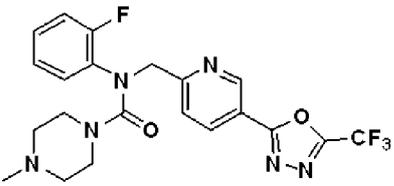
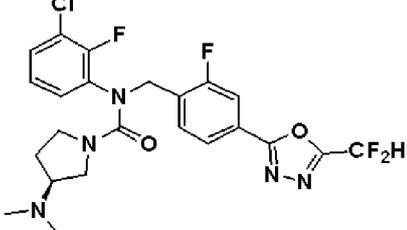
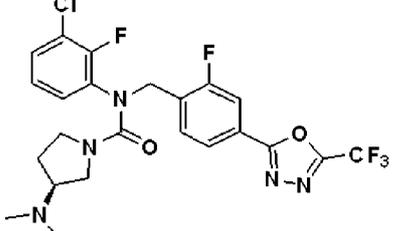
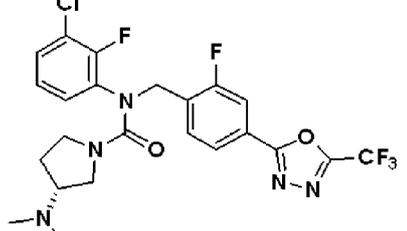
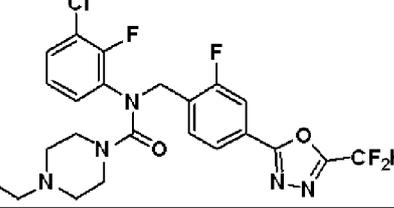
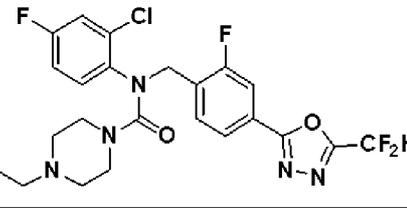
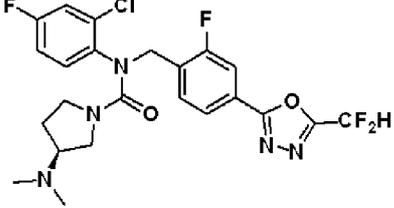
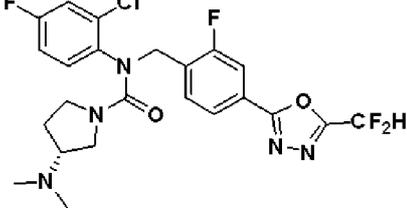
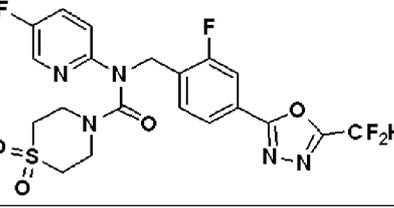
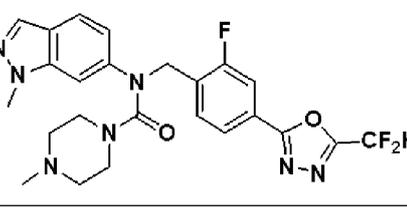
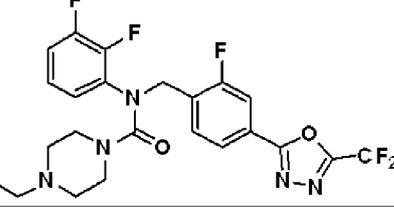
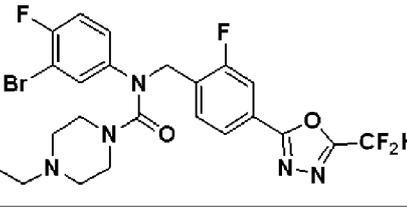
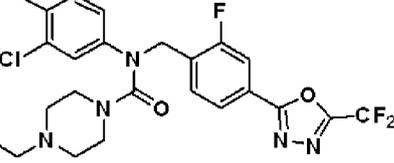
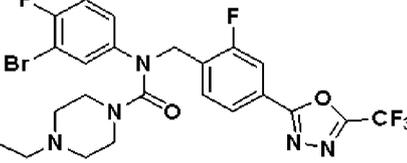
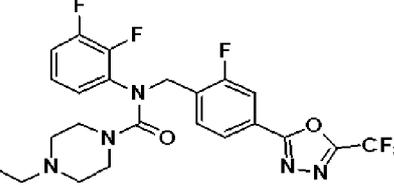
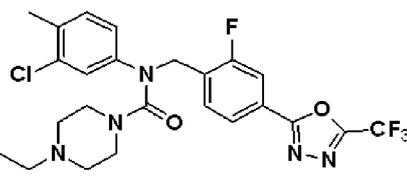
163		164	
165		166	
167		168	
169		170	
171		172	
173		174	
175		176	
177		178	

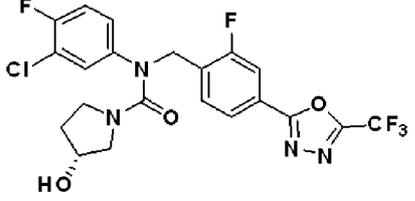
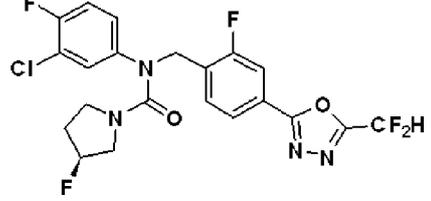
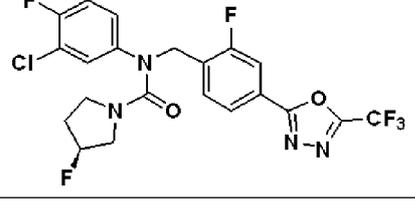
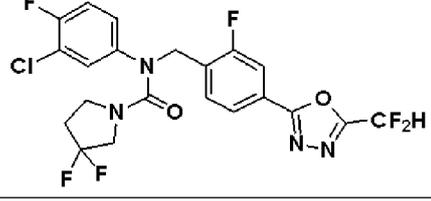
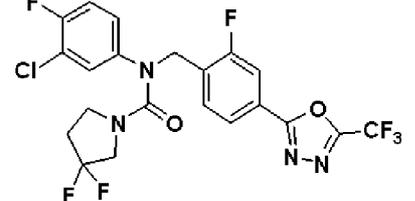
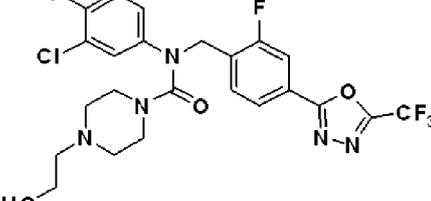
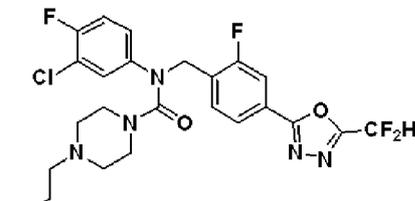
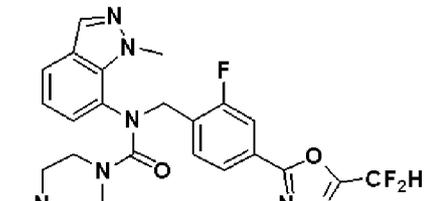
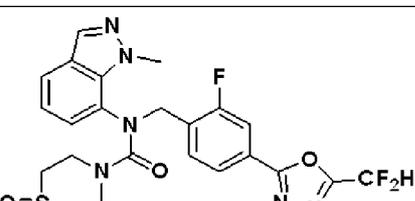
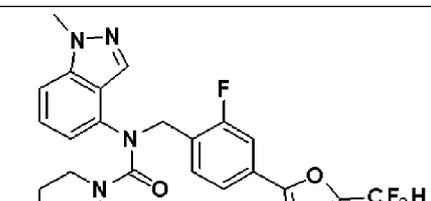
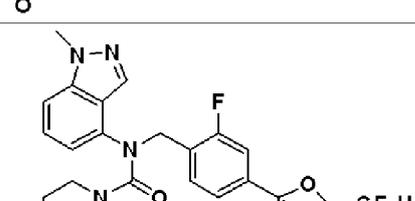
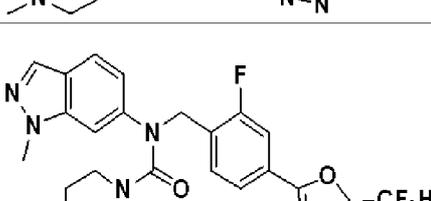
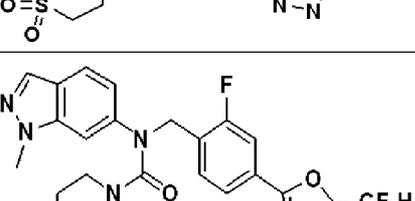
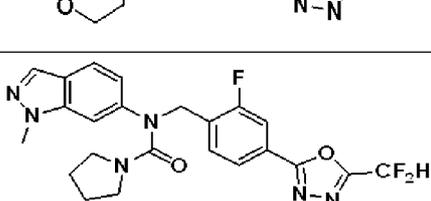
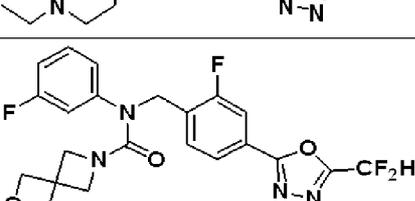
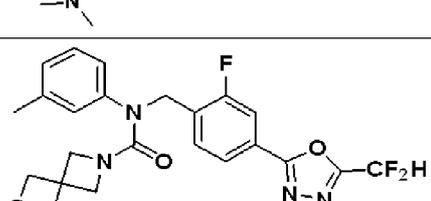
179		180	
181		182	
183		184	
185		186	
187		188	
189		190	
191		192	
193		194	
195		196	

197		198	
199		200	
201		202	
203		204	
205		206	
207		208	
209		210	
211		212	

213		214	
215		216	
217		218	
219		220	
221		222	
223		224	
225		226	
227		228	

229		230	
231		232	
233		234	
235		236	
237		238	
239		240	
241		242	
243		244	
245		246	

247		248	
249		250	
251		252	
253		254	
255		256	
257		258	
259		260	
261		262	

263		264	
265		266	
267		268	
269		270	
271		272	
273		274	
275		276	
277		278	

279		280	
281		282	
283		284	
285		286	
287		288	
289		290	
291		292	
293		294	

295		296	
297		298	
299		300	
301		302	
303		304	
305		306	
307		308	
309		310	
311		312	

313		314	
315		316	
317		318	
319		320	
321		322	
323		324	
325		326	
327		328	
329		330	

331		332	
333		334	
335		336	
337		338	
339		340	
341		342	
343		344	
345		346	
347		348	

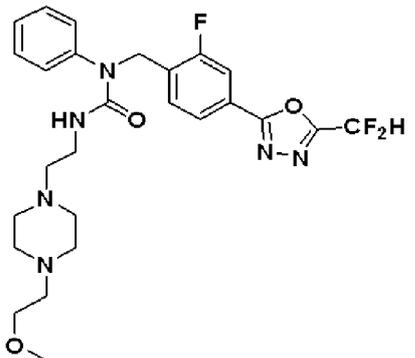
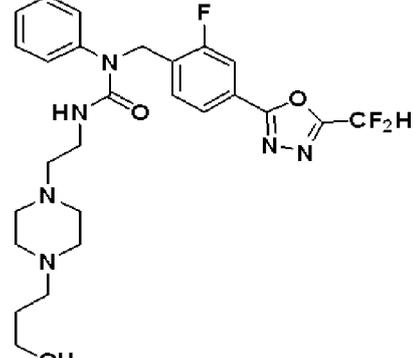
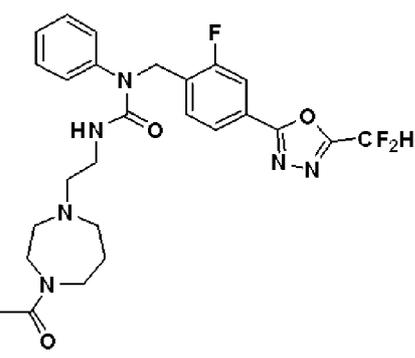
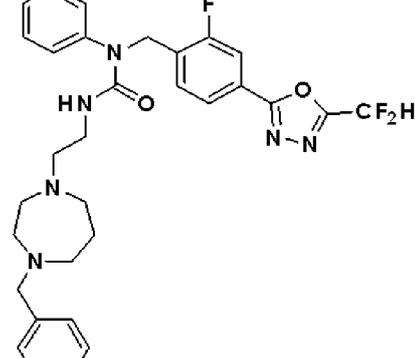
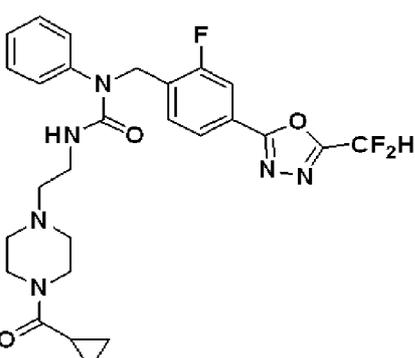
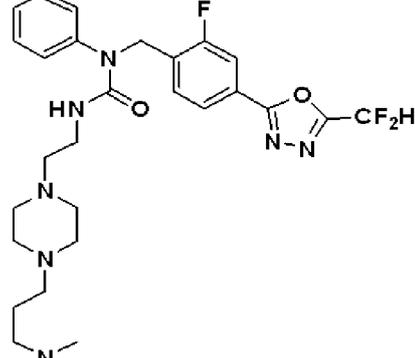
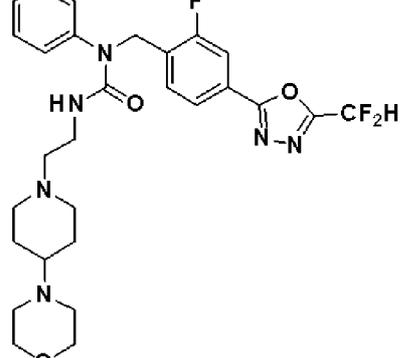
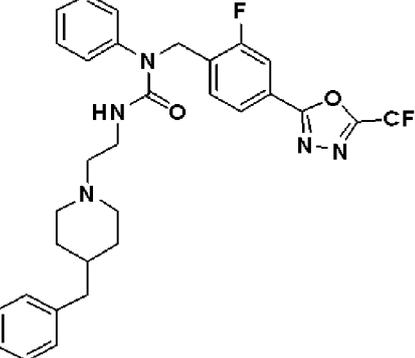
349		350	
351		352	
353		354	
355		356	
357		358	
359		360	
361		362	
363		364	
365		366	
367		368	

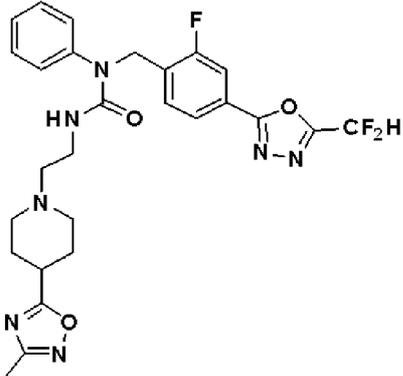
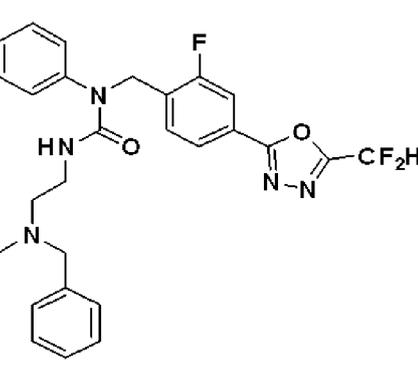
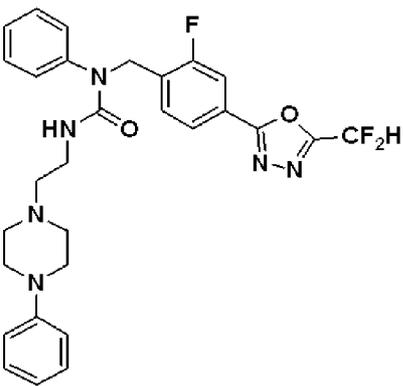
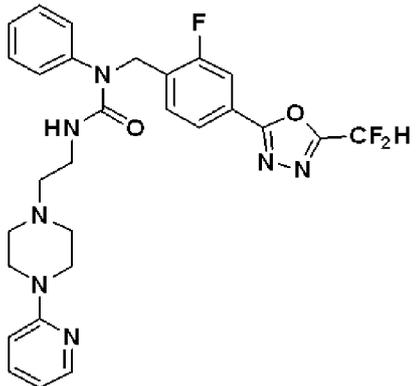
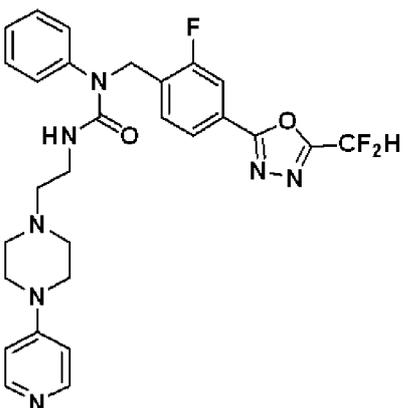
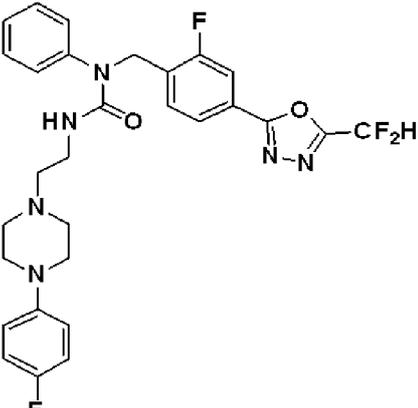
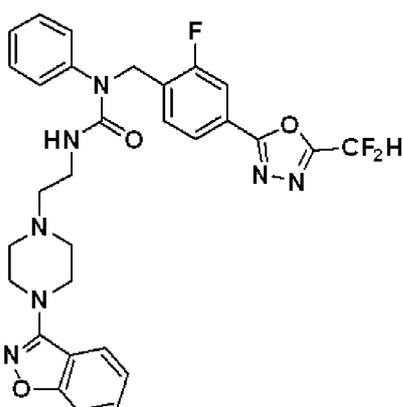
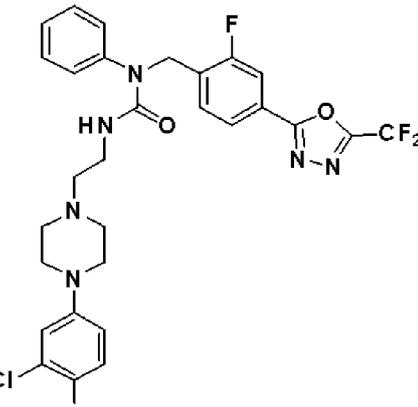
369		370	
371		372	
373		374	
375		376	
377		378	
379		380	
381		382	
383		384	
385		386	

387		388	
389		390	
391		392	
393		394	
395		396	
397		398	
399		400	
401		402	

403		404	
405		406	
407		408	
409		410	
411		412	
413		414	

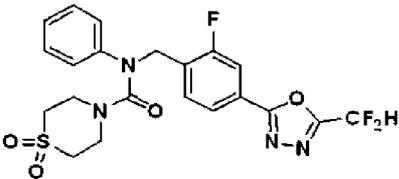
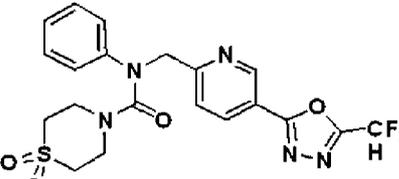
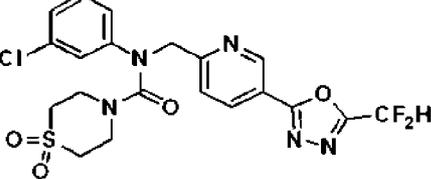
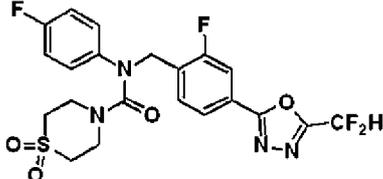
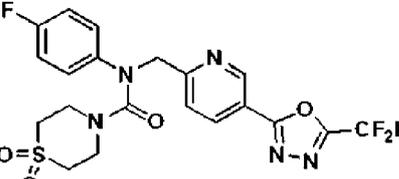
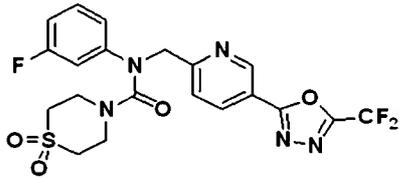
415	 <chem>CN1CC[C@H]1CCNC(=O)N(Cc2ccc(F)c(c2)c3nnoc3C(F)F)c4ccccc4</chem>	416	 <chem>CN1CC[C@@H]1CCNC(=O)N(Cc2ccc(F)c(c2)c3nnoc3C(F)F)c4ccccc4</chem>
417	 <chem>CN1CCN(C1)CCNC(=O)N(Cc2ccc(F)c(c2)c3nnoc3C(F)F)c4ccccc4</chem>	418	 <chem>CN1CCN(C1)CCNC(=O)N(Cc2ccc(F)c(c2)c3nnoc3C(F)F)c4ccccc4F</chem>
419	 <chem>CN1CCN(C1)CCNC(=O)N(Cc2ccc(F)c(c2)c3nnoc3C(F)F)c4ccccc4C(=O)O</chem>	420	 <chem>CN1CCN(C1)CCNC(=O)N(Cc2ccc(F)c(c2)c3nnoc3C(F)F)c4ccccc4C</chem>
421	 <chem>CN1CCN(C1)CCNC(=O)N(Cc2ccc(F)c(c2)c3nnoc3C(F)F)c4ccccc4C</chem>	422	 <chem>CN1CCN(C1)CCNC(=O)N(Cc2ccc(F)c(c2)c3nnoc3C(F)F)c4ccccc4CC</chem>
423	 <chem>CC(=O)N1CCN(C1)CCNC(=O)N(Cc2ccc(F)c(c2)c3nnoc3C(F)F)c4ccccc4</chem>	424	 <chem>OCCN1CCN(C1)CCNC(=O)N(Cc2ccc(F)c(c2)c3nnoc3C(F)F)c4ccccc4</chem>

425		426	
427		428	
429		430	
431		432	

433		434	
435		436	
437		438	
439		440	

441		442	
443		444	
445		446	
447		448	
449		450	

6. Фармацевтическая композиция для предупреждения или лечения сердечной недостаточности, содержащая соединение, его оптические изомеры или его фармацевтически приемлемые соли в качестве активного ингредиента, где соединение характеризуется следующей структурой:

Соединение	Структура
40	
43	
239	
285	
295	
296	

7. Фармацевтическая композиция по п. 1, п. 5 или п. 6, где сердечная недостаточность представляет собой по меньшей мере одну, выбранную из группы, состоящей из сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (HFpEF), сердечной недостаточности с промежуточной фракцией выброса (HFmrEF) и сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса (HFrEF).

8. Фармацевтическая композиция по п. 1, п. 5 или п. 6, где сердечная недостаточность предусматривает кардиомиопатию.

9. Фармацевтическая композиция по п. 8, где кардиомиопатия представляет собой

по меньшей мере одну, выбранную из группы, состоящей из гипертрофической кардиомиопатии (НСМР), рестриктивной кардиомиопатии и дилатационной кардиомиопатии (ДСМР).

10. Фармацевтическая композиция по п. 1, п. 5 или п. 6, где фармацевтическая композиция вводится перорально.

11. Способ предупреждения или лечения сердечной недостаточности, включающий введение индивидууму соединения, представленного формулой I, его оптических изомеров или его фармацевтически приемлемых солей, где формула I является такой же, как в п. 1.

12. Способ предупреждения или лечения сердечной недостаточности, включающий введение индивидууму соединения, его оптических изомеров или его фармацевтически приемлемых солей, где соединение характеризуется следующей структурой:

Соединение	Структура
40	
43	
239	
285	
295	

296	
-----	--

13. Применение соединения, представленного приведенной выше формулой I, его оптических изомеров или его фармацевтически приемлемых солей для предупреждения или лечения сердечной недостаточности, где формула I является такой же, как в п. 1.

14. Применение соединения, его оптических изомеров или его фармацевтически приемлемых солей для предупреждения или лечения сердечной недостаточности, где соединение характеризуется следующей структурой:

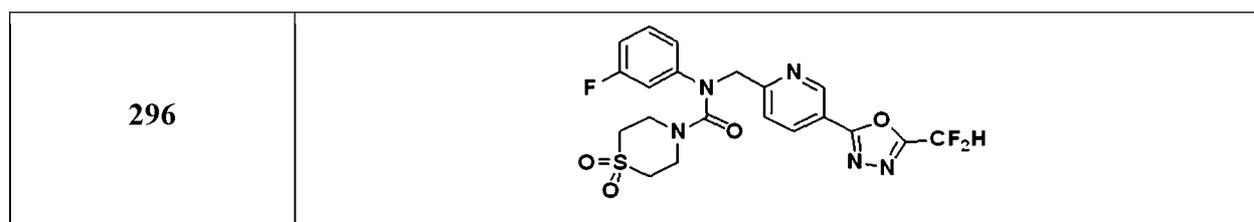
Соединение	Структура
40	
43	
239	
285	
295	

296	
-----	--

15. Применение соединения, представленного приведенной выше формулой I, его оптических изомеров или его фармацевтически приемлемых солей в получении лекарственного препарата для предупреждения или лечения сердечной недостаточности, где формула I является такой же, как в п. 1.

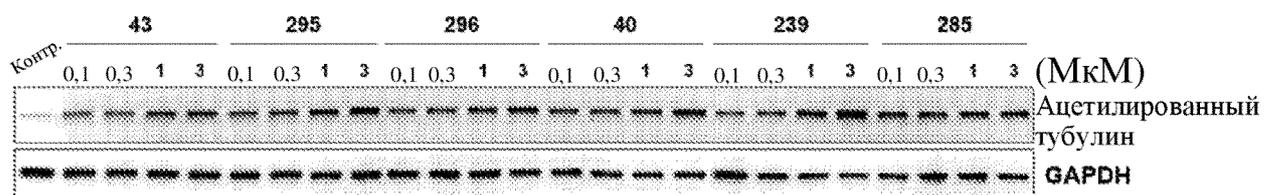
16. Применение соединения, его оптических изомеров или его фармацевтически приемлемых солей в получении лекарственного препарата для предупреждения или лечения сердечной недостаточности, где соединение характеризуется следующей структурой:

Соединение	Структура
40	
43	
239	
285	
295	

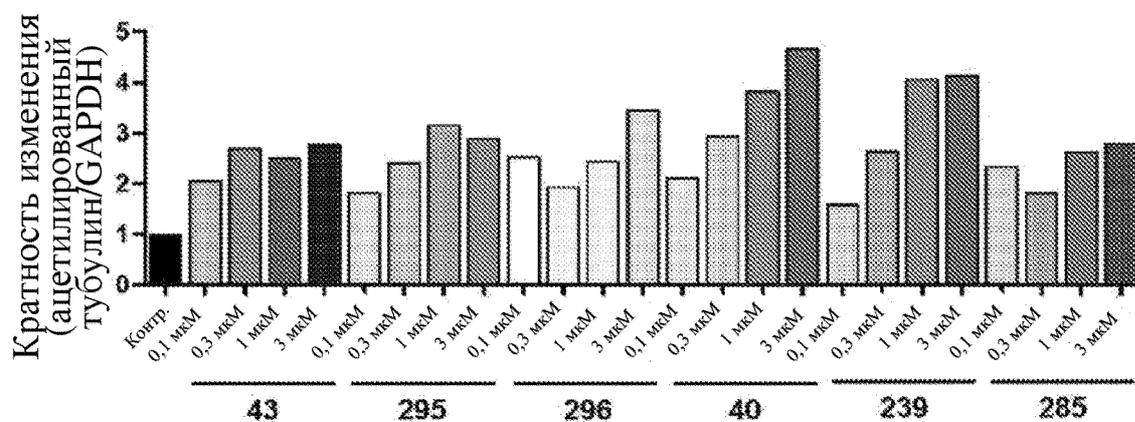


По доверенности

Фиг. 1

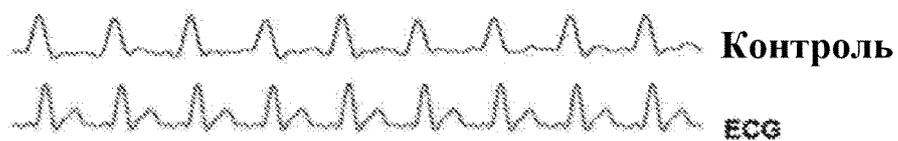


Фиг. 2

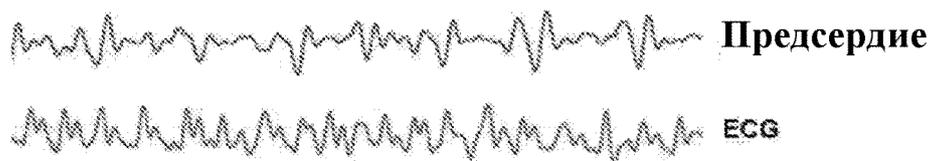


Фиг. 3

Контроль



Стимуляция тахикардии (после 30 мин)



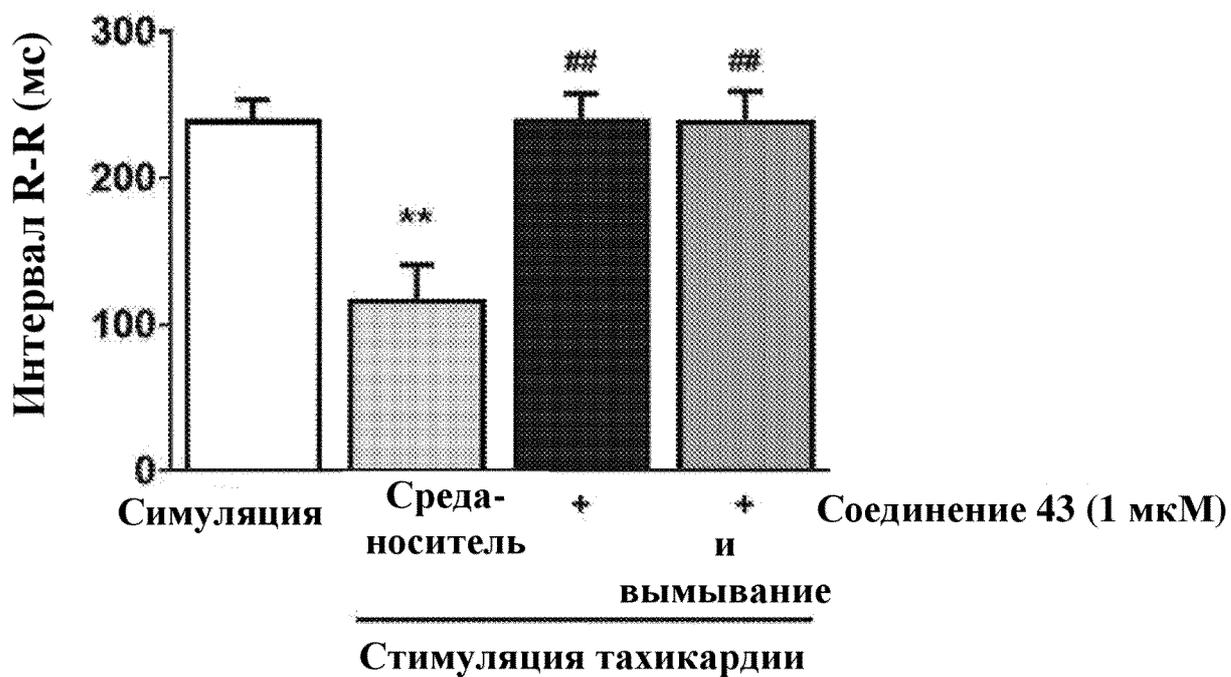
Соединение 43 1 мкМ (после 1 ч)



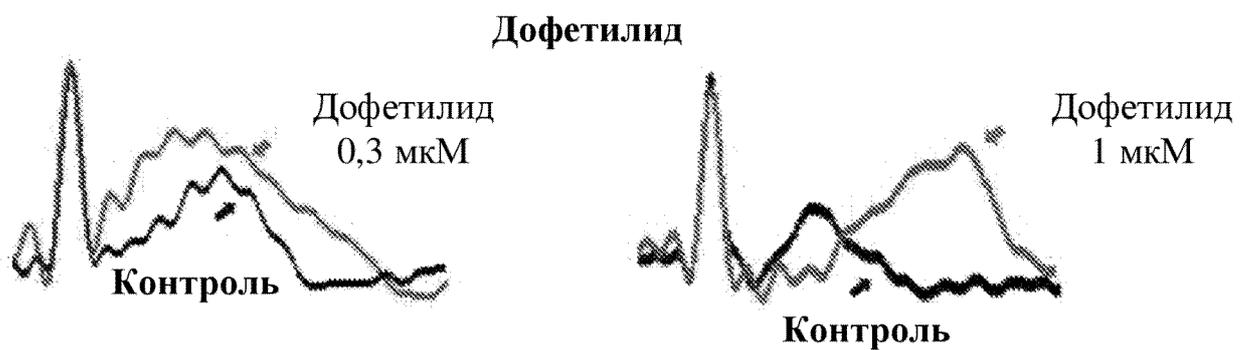
Вымывание (после 1 ч)



Фиг. 4



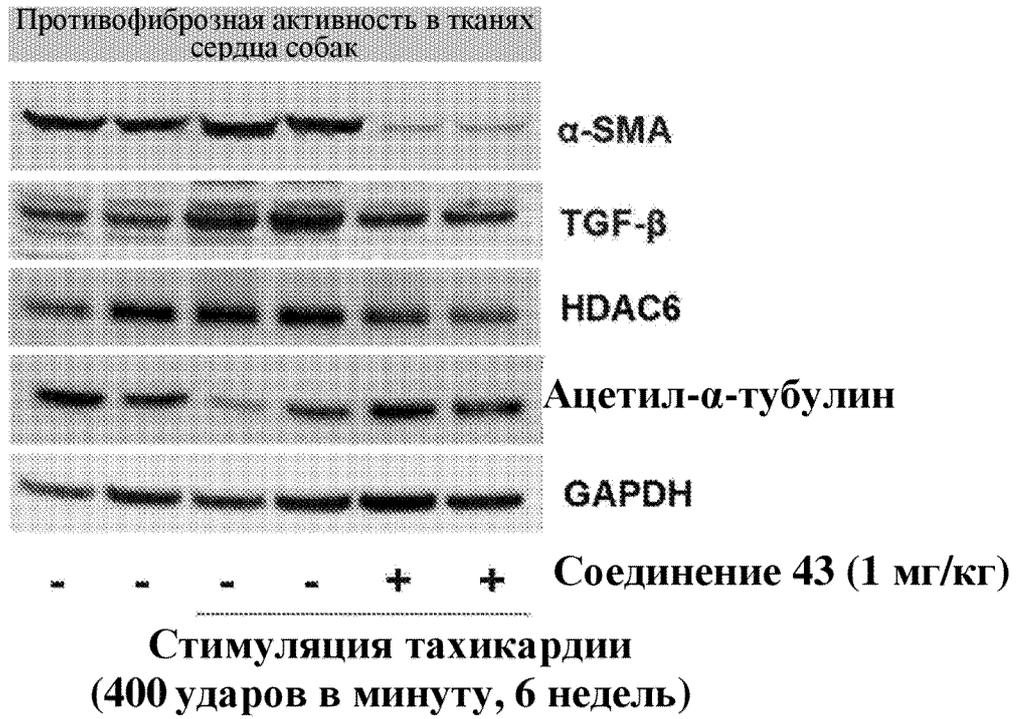
Фиг. 5



Фиг. 6

Соединение 43

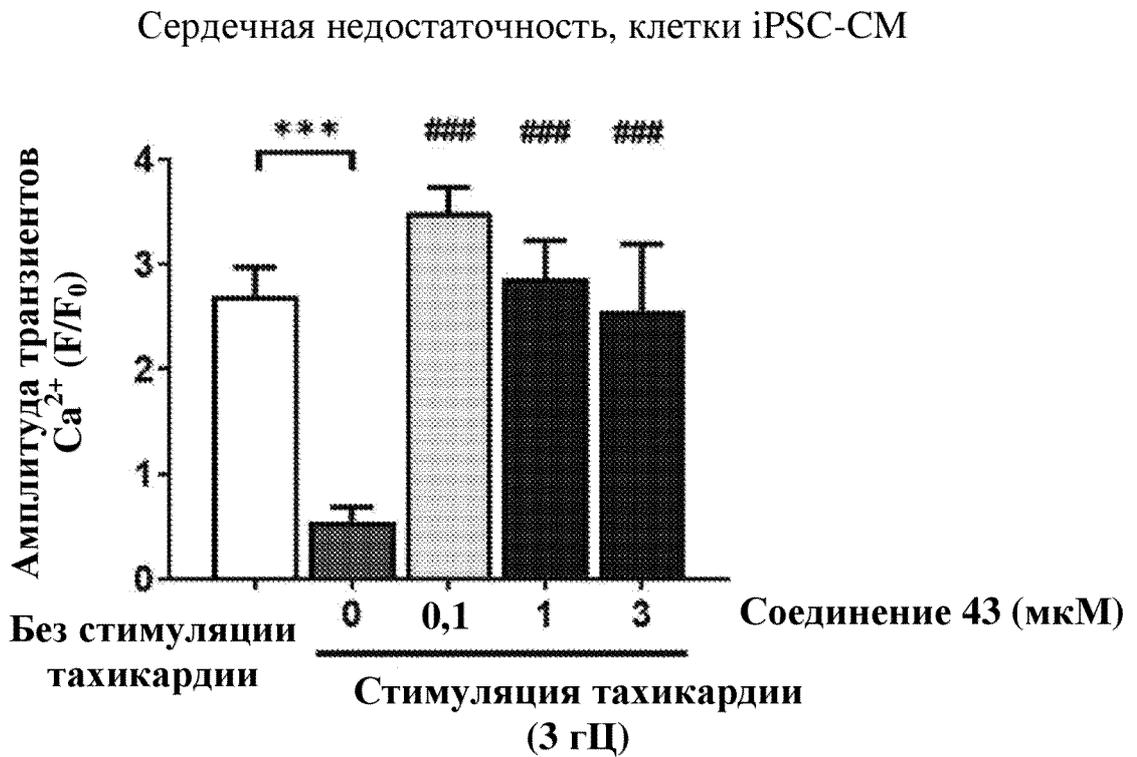
Фиг. 7



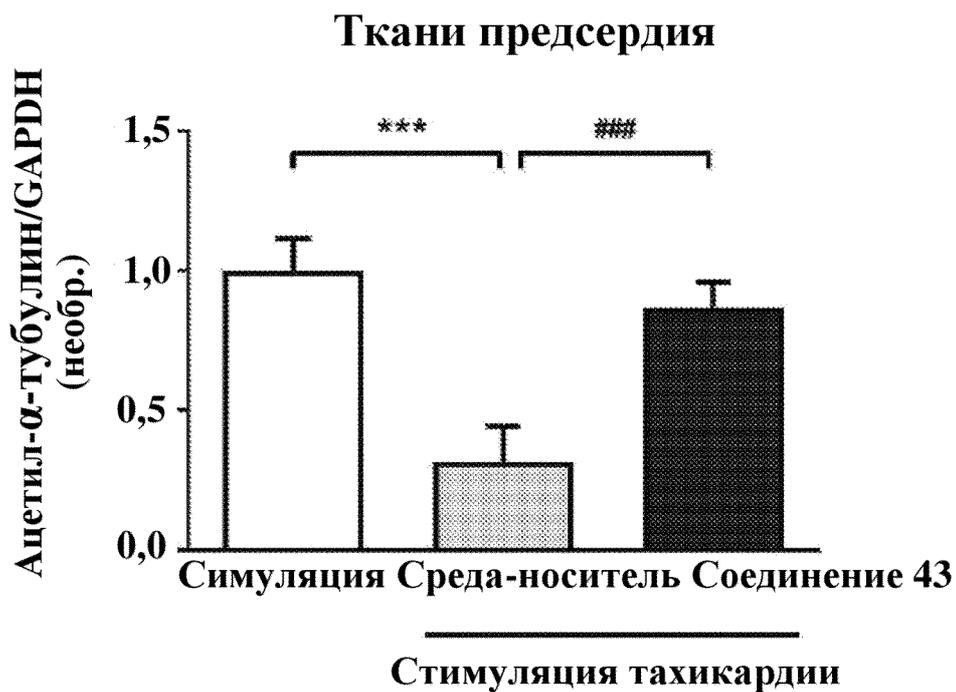
Фиг. 8



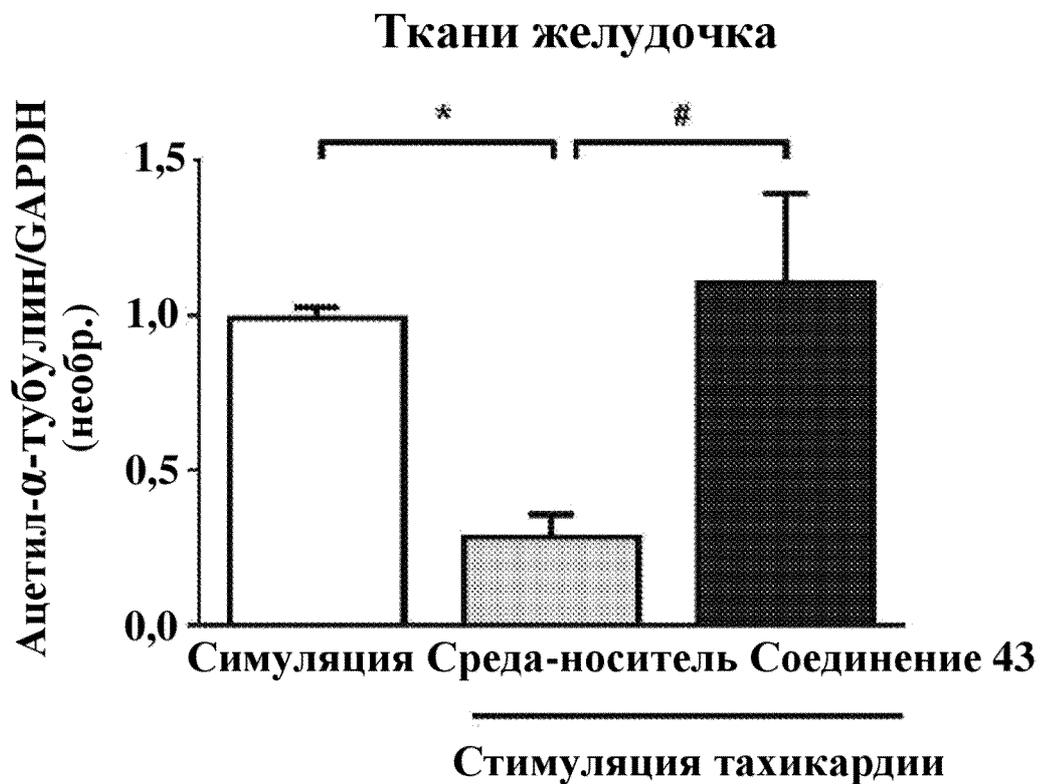
Фиг. 9



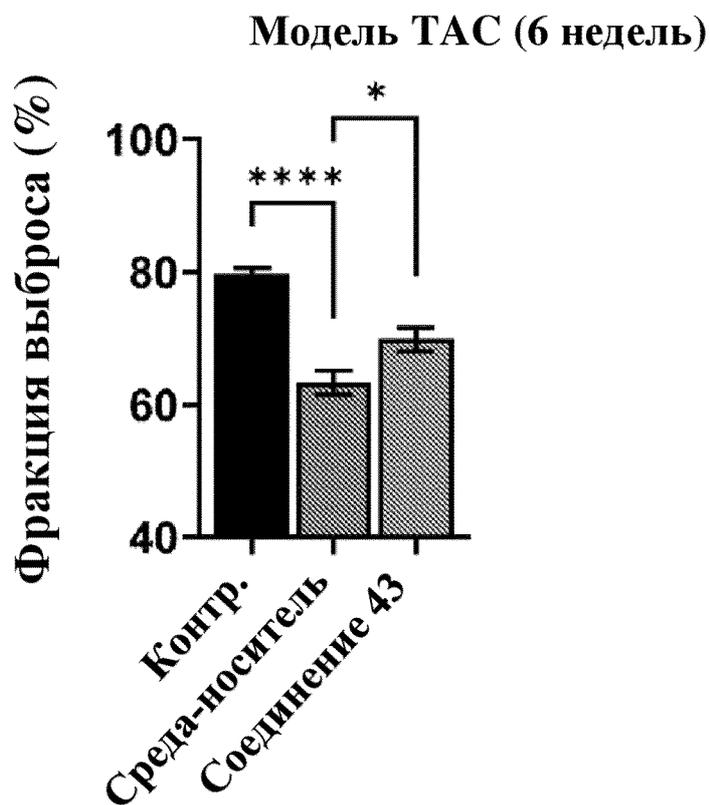
Фиг. 10



Фиг. 11

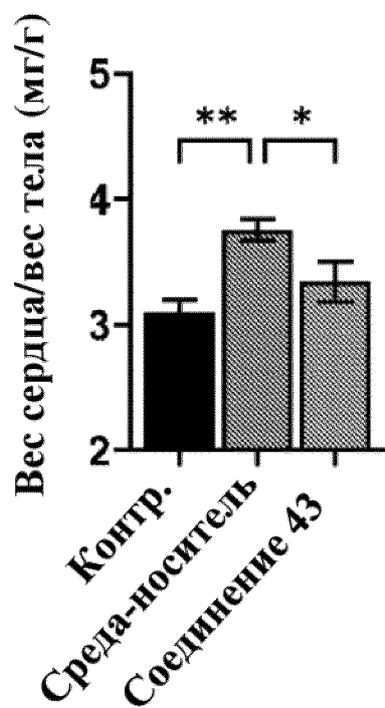


Фиг. 12



Фиг. 13

Модель ТАС (6 недель)



Фиг. 14

Модель ТАС (6 недель)

