

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **035596**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.07.14

(21) Номер заявки
201892505

(22) Дата подачи заявки
2017.05.02

(51) Int. Cl. **C07D 401/14** (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)

(54) **АМИДОЗАМЕЩЕННЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРИДИНИЛТРИАЗОЛА И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ**

(31) **16168165.5**

(32) **2016.05.03**

(33) **EP**

(43) **2019.04.30**

(86) **PCT/EP2017/060356**

(87) **WO 2017/191102 2017.11.09**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

**БАЙЕР ФАРМА
АКЦИЕНГЕЗЕЛЬШАФТ (DE)**

(56) **WO-A1-2011104322
WO-A1-2016071212**

(72) Изобретатель:

**Коллин-Крёпелин Мари-Пьер,
Колькхоф Петер, Нойбауер Томас,
Фюрстнер Шанталь, Поок Элизабет
(DE), Виттвер Маттиас Беат (CH),
Люстиг Клеменс, Бухмюллер Аня,
Тинель Ханна, Дрёбнер Каролине,
Мондритцки Томас, Ширмер Хайко,
Кретшмер Аксель, Шмек Карстен,
Вазнер Пьер, Кернека Хана (DE)**

(74) Представитель:

Беляева Е.Н. (BY)

(57) Изобретение касается новых производных 5-(карбоксамид)-1-пиридинил-1,2,4-триазола, способа получения указанных соединений, фармацевтических композиций, содержащих указанные соединения, а также применения указанных соединений для лечения и/или профилактики заболеваний, в частности для лечения и/или профилактики заболеваний почек и сердечно-сосудистых заболеваний.

035596 B1

035596 B1

Настоящее изобретение касается новых производных 5-(карбоксамид)-1-пиридинил-1,2,4-триазола, способа получения указанных соединений, фармацевтических композиций, содержащих указанные соединения, а также применения указанных соединений для лечения и/или профилактики заболеваний, в частности для лечения и/или профилактики заболеваний почек и сердечно-сосудистых заболеваний.

Вазопрессин - это нейрогормон, который регулирует в основном водной гомеостаз и сосудистый тонус. Он вырабатывается с помощью специализированных эндокринных нейронов в Nucleus supraopticus и N. paraventricularis в стенке третьего желудочка (гипоталамус) и транспортируется оттуда по нейронной сети в задние доли гипофиза (нейрогипофиз). Там этот гормон попадает в кровь в ответ на различные физиологические и патофизиологические стимулы. Нарушения нейрогормональной регуляции в основном проявляются в повышении симпатического тонуса и аномальной активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Несмотря на то, что подавление этих компонентов блокаторами бета-рецепторов с одной стороны ингибиторами АПФ или блокаторами рецепторов ангиотензина с другой стороны является в настоящее время неотъемлемой частью фармакологического лечения сердечно-сосудистых заболеваний, соответствующие способы лечения неадекватной гиперсекреции вазопрессина до сих пор не найдены.

Вазопрессин проявляет свое действие в основном путем связывания с тремя рецепторами, которые классифицируются как V1a, V1b и V2 рецепторы и которые принадлежат к семейству рецепторов, связанных с G-белками.

V2 рецепторы расположены в дистальном тубулярном эпителии и в эпителии прямых почечных канальцев. В результате их активации эпителий становится проницаемым в отношении воды. Этот феномен обусловлен включением аквапоринов (специальных водных каналов) в люминальную мембрану эпителиальных клеток. В результате этого фармакологическое ингибирование действия вазопрессина на рецептор V2 приводит к повышенному выделению мочи. Таким образом, представляется, что лекарственные средства, которые действуют как антагонисты V2, могут особенно эффективно использоваться для лечения всех заболеваний, связанных с избытком воды в организме.

V1b рецепторы (которые также именуется V3 рецепторы) можно обнаружить в основном в центральной нервной системе. Вместе с кортикотропин-рилизинг гормоном (CRH) вазопрессин регулирует базальную и стрессиндуцированную секрецию адренокортикотропного гормона (ACTH) через V1b рецептор.

V1a рецепторы расположены в основном в клетках гладкой мускулатуры сосудов (КГМС), однако также в кардиомиоцитах, фибробластах и специализированных ренальных клетках, таких как гломерулярные мезангиальные клетки или клетки плотного пятна, которые контролируют высвобождение ренина [Wasilewski M.A., Myers V.D., Recchia F.A., Feldman A.M., Tilley D.G., Cell Signal, 28(3), 224-233, (2016)]. Активация V1a рецептора в КГМС вазопрессинном приводит к внутриклеточному высвобождению кальция и соответственно вазоконстрикции. Следовательно, стимулирование V1a рецепторов в КГМС приводит к повышению сосудистого сопротивления и повышению постнагрузки мышцы сердца. V1a-опосредованная вазоконстрикция негативно влияет на объемную скорость кровотока сердца. Увеличение постнагрузки мышцы сердца и прямая стимуляция V1a рецепторов на кардиомиоцитах может привести к гипертрофии сердца и ремоделированию сердца, включая фиброз. У мышей с кардиально-специфической сверхэкспрессией рецептора V1a развивается гипертрофия сердца, что приводит к расширению сердца и дисфункции левого желудочка, что является основанием предположить, что V1a рецептор играет существенную роль в развитии сердечной недостаточности [Li X., Chan T.O., Myers V., Chowdhury I., Zhang X.Q., Song J., Zhang J., Andrei J., Funakoshi H., Robbins J., Koch W.J., Hyslop T., Cheung J.Y., Feldman A.M., Circulation., 124, 572-581 (2011)].

V1a рецептор также экспрессируется в почечной кортикальной васкулатуре и медуллярной васкулатуре, где он вызывает вазоконстрикцию почечных сосудов и, в целом, влияет на почечный кровоток. Таким образом, активация V1a рецептора может снижать кровоток в мозговом слое почек, что вызывает другие патологические процессы, такие как тканевая гипоксия, уменьшение снабжения кислородом и, следовательно, уменьшение энергоснабжения процессов тубулярного транспорта, а также прямые повреждения мезангиальных клеток и клеток плотного пятна. Было продемонстрировано, что мезангиальная активация V1a рецептора опосредует сигнальный путь TGF β и вызывает увеличение производства коллагена IV. При том, что этот сигнальный путь участвует в накоплении внеклеточного матрикса и ремоделировании почки, считается, что в мышечных клетках сердца существуют аналогичные сигнальные пути, в частности, после инфаркта миокарда, что усиливает центральную роль V1a рецептора в развитии гипертрофических и фиброзных процессов в ответ на патофизиологические повышенные уровни вазопрессина [Wasilewski M.A., Myers V.D., Recchia F.A., Feldman A.M., Tilley D.G. Arginine vasopressin receptor signaling and functional outcomes in heart failure. (Передача сигнала аргинин-вазопрессина и функциональные исходы сердечной недостаточности.) Cell Signal, 28(3), 224-233 (2016)].

Так как экспрессия рецепторов V1a происходит в основном в КГМС и, следовательно, влияет на функцию сосудов, вполне возможна ее связь с сосудистыми заболеваниями, такими как периферическая артериальная болезнь (ПАБ), включая микроциркуляторные нарушения и критическую ишемию конечностей, а также коронарную микроваскулярную дисфункцию (КМД).

Помимо этого V1a рецепторы также экспрессируются на тромбоцитах человека и в печени. Значение тромбоцитных рецепторов V1a не до конца понятно, хотя вазопрессин индуцирует агрегацию тромбоцитов человека через рецептор V1a при высоких концентрациях *ex vivo*. Таким образом, ингибирование вазопрессининдуцированной агрегации тромбоцитов антагонист рецептора V1a может использоваться при проведении фармакологического анализа *ex vivo* с использованием ткани человека, эндогенно экспрессирующей V1a рецептор [Thibonnier M., Roberts J.M., JClinInvest.; 76:1857-1864, (1985)].

Вазопрессин стимулирует гликонеогенез и гликогенолиз путем активации V1a рецептора печени. Исследования на животных показали, что вазопрессин уменьшает толерантность к глюкозе, которая может подавляться антагонистом V1a рецептора, в результате чего проявляется связь между рецептором вазопрессина V1a с сахарным диабетом. [Taveau C., Chollet C., Waeckel L., Desposito D., Bichet D.G., Arthus M.F., Magnan C., Philippe E., Paradis V., Foulfelle F., Hainault I., Enhorning S., Velho G., Roussel R., Bankir L., Melander O., Bouby N. Vasopressin and hydration play a major role in the development of glucose intolerance and hepatic steatosis in obese rats. (Вазопрессин и гидратация играют важную роль в развитии непереносимости глюкозы и стеатоза печени у крыс с ожирением). Diabetologia, 58(5), 1081-1090, (2015)]. Было продемонстрировано, что вазопрессин участвует в развитии альбуминурии и диабетиндуцированной нефропатии в животных моделях, что соответствует с результатами эпидемиологических исследований, проводившихся у людей.

Недавно было обнаружено, что вазопрессин также может быть связан с развитием преэклампсии. Систематическое инфузионное введение вазопрессина мышам в течение беременности является фактором достаточным для того, чтобы вызвать все основные материнские и зародышевые фенотипы, связанные с преэклампсией человека, включая гипертензию, связанную с беременностью [Santillan M.K., Santillan D.A., Scroggins S.M., Мин J.Y., Sandgren J.A., Pearson N.A., Leslie K.K., Hunter S.K., Zamba G.K., Gibson-Corley K.N., Grobe J.L. Vasopressin in preeclampsia: a novel very early human pregnancy biomarker and clinically relevant mouse model. Hypertension (Вазопрессин при преэклампсии: новый биомаркер очень раннего срока беременности человека и клинически значимая модель мыши. Гипертензия 64(4), 852-859, (2014)].

Уровни вазопрессина могут быть повышенными у женщин с дисменореей (гинекологическое расстройство, которое характеризуется циклической схваткообразной тазовой болью) в дни менструации, что, как представляется, усиливает миоэлектрические сокращения гладких мышц. Недавно было обнаружено, что селективный рецептор вазопрессина V1a (релковаптан/SR-49059) может снижать внутриматочные сокращения, вызванные вазопрессином.

Вследствие вышеизложенного представляется, что средства, подавляющие действие вазопрессина на рецептор V1a, могут быть использованы для лечения различных сердечно-сосудистых заболеваний. В частности, средства, селективно подавляющие действие вазопрессина на рецептор V1a, обеспечивают оптимальный профиль для лечения нормоволемических пациентов, т.е. таких пациентов, у которых не может быть снята отечность, например, с помощью высоких доз петлевых диуретиков или антагонистов V2, а также в тех случаях, когда экскреция воды, индуцированная ингибированием V2, может быть нежелательной.

В WO 2005/063754-A1 и WO 2005/105779-A1 описаны определенные производные 4-фенил-1,2,4-триазол-3-ила, выступающие в качестве антагонистов рецептора вазопрессина V1a, которые могут быть использованы для лечения гинекологических расстройств, в частности менструальных расстройств, таких как дисменорея.

В WO 2011/104322-A1 описана определенная группа бис-арилсвязанных 1,2,4-триазол-3-онов, включая 5-фенил-1,2,4-триазол-3-ил и производные 1-фенил-1,2,3-триазол-4-ила, в качестве антагонистов вазопрессина V2 и/или рецепторов V1a, которая может использоваться для лечения и/или профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Тем не менее, описанные соединения не проявляют достаточной селективности в отношении рецептора V1a и по большей части демонстрируют комбинированную активность в отношении рецепторов вазопрессина V1a и V2. Однако, как было указано выше, для лечения заболеваний, где нежелательно снятие отека, т.к. оно может привести к нарушению гомеостаза жидкостей в организме, включая снижение осмоляльности плазмы крови в нормоволемических пациентах, необходимым условием является тесная связь и высокая селективность в отношении рецептора V1a.

В WO 2016/071212-A1 описаны определенные производные 5-(гидроксилалкил)-1-фенил-1,2,4-триазола, которые выступают как эффективные антагонисты рецепторов вазопрессина V1a и V2 и, в дополнение, проявляют значительно повышенный акваретический эффект *in vivo* при пероральном введении. Описанные соединения могут быть использованы для лечения и/или профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и заболеваний почек. Однако, как было указано выше, для лечения заболеваний, где нежелательно снятие отека, т.к. оно может привести к нарушению гомеостаза жидкостей в организме, включая снижение осмоляльности плазмы крови в нормоволемических пациентах, необходимым условием является тесная связь и высокая селективность в отношении рецептора V1a.

Профиль активности с высокой селективностью в отношении рецепторов V1a не будет вызывать нежелательные побочные эффекты, а также будет способствовать снижению дозировки, необходимой для достижения и сохранения нужного терапевтического эффекта, что снижает возможность возникно-

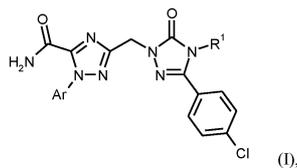
вения неприемлемых побочных эффектов и/или нежелательных взаимодействий между лекарствами в ходе лечения пациентов, подверженных высокому риску, например больных острыми или хроническими заболеваниями сердца или почек.

Таким образом, технической задачей, подлежащей решению в соответствии с настоящим изобретением, является необходимость идентифицировать и получить новые соединения, которые могут выступать эффективными антагонистами рецептора вазопрессина V1a. Еще одной задачей настоящего изобретения является идентификация и предоставление новых соединений с высоким сродством и селективностью по отношению к рецептору вазопрессина V1a. Предполагается, что при использовании этих соединений будет возможно избежать экскреции воды при ингибировании V2. Также предполагается, что эти соединения будут иметь аналогичный или улучшенный терапевтический профиль по сравнению с соединениями, известными из уровня техники, например, в отношении их свойств *in vivo*, например их фармакокинетических и фармакодинамических характеристик и/или их метаболического профиля и/или соотношения между дозой и активностью.

Неожиданно было обнаружено, что определенные производные 5-(карбоксамид)-1-пиридинил-1,2,4-триазола представляют собой высокоэффективные и селективные антагонисты V1a рецептора. Такой специфический профиль позволяет использовать соединения настоящего изобретения для лечения и/или профилактики заболеваний, связанных с активацией рецептора V1a. В частности, соединения настоящего изобретения могут быть использованы для лечения и/или профилактики заболеваний почек и сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов, не страдающих от гиперволемии, и для которых, следовательно, не требуется устранение застойных явлений.

Соединения по настоящему изобретению имеют ценные фармакологические свойства и могут быть использованы для профилактики и/или лечения заболеваний и патологических состояний человека и животных.

В одном аспекте настоящее изобретение касается производных 5-(карбоксамид)-1-пиридинил-1,2,4-триазола общей формулы (I)



в которой

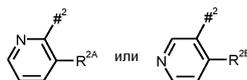
R¹ представляет собой группу формулы



в которой

#¹ представляет собой точку присоединения к атому азота,

Ar представляет собой группу формулы



в которой

#² представляет собой точку присоединения к атому азота,

R^{2A} представляет собой группу, выбранную из атома хлора, атома брома, трифторметила, трифторметокси, этоксикарбонила и -C(=O)NH₂,

R^{2B} представляет собой группу, выбранную из атома хлора, трифторметила и этоксикарбонила.

Соединения по настоящему изобретению также могут присутствовать в форме их солей, сольватов и/или сольватов их солей.

При использовании в настоящем описании термин "включающий", "включать" включает значение "состоящий из".

В случае если по тексту настоящего документа встречается выражение "в соответствии с описанием в настоящем документе", это означает, что указанный объект описан по тексту настоящего документа.

Термины, употребляемые по тексту настоящего документа, имеют следующие значения:

Термин "C₁-C₄-алкил" означает разветвленную или неразветвленную, насыщенную, одновалентную группу с 1, 2, 3 или 4 атомами углерода, например метил, этил, пропил, изопропил, бутил, втор-бутил, изобутил, трет-бутил или изомер указанных соединений. В частности, указанная группа имеет 1, 2, 3 или 4 атома углерода ("C₁-C₄-алкил"), например метил, этил, пропил, изопропил, бутил, втор-бутил, изобутил, трет-бутильная группа, в частности 1, 2 или 3 атома углерода ("C₁-C₃-алкил"), например метил, этил, n-пропил- или изопропильная группа, более конкретно метильная группа.

Соединения общей формулы (I) могут присутствовать в виде изотопных вариантов. Следовательно, настоящее изобретение также включает один или несколько изотопных вариантов соединений общей

формулы (I), в частности соединений общей формулы (I), содержащих дейтерий.

Термин "изотопный вариант" соединения или реагента определяется как соединение, в котором один или несколько изотопов, которые составляют такое соединение, находятся в необычном отношении.

Термин "изотопный вариант общей формулы (I)" определяется как соединение общей формулы (I), в котором один или несколько изотопов, которые составляют такое соединение, находятся в необычном отношении.

Выражение "необычное отношение" означает отношение такого изотопа, которое выше количества, в котором он распространен в природе. В контексте настоящего изобретения количества, в котором изотопы распространены в природе, описаны в работе "Isotopic Compositions of the Elements 1997", Pure Appl. Chem., 70(1), 217-235, 1998.

Примеры таких изотопов включают стабильные и радиоактивные изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, серы, фтора, хлора, брома и йода, такие как ^2H (дейтерий), ^3H (тритий), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{33}S , ^{34}S , ^{35}S , ^{36}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , ^{129}I и ^{131}I соответственно.

В отношении лечения и/или профилактики заболеваний, указанных в настоящем документе, изотопные варианты соединения общей формулы (I) предпочтительно содержат дейтерий (далее "дейтерий-содержащие соединения общей формулы (I)"). Изотопные варианты соединения общей формулы (I), в которые включен один или несколько радиоактивных изотопов, таких как ^3H или ^{14}C , могут применяться в исследованиях распределения в тканях лекарственных средств или субстратов. Такие изотопы являются особенно предпочтительными вследствие простоты введения и высокой способности поддаваться обнаружению. В соединение общей формулы (I) могут быть встроены позитронно-активные изотопы, такие как ^{18}F или ^{11}C . Эти изотопные варианты соединения общей формулы (I) могут применяться для визуализации *in vivo*. Дейтерийсодержащие и ^{13}C -содержащие соединения общей формулы (I) могут быть использованы в ходе анализа путем масс-спектрометрии в контексте доклинических или клинических исследований.

В целом, изотопные варианты соединения общей формулы (I) могут быть получены способами известными специалистам, например способами, описанными в разделах "Схемы" и "Примеры" в настоящем документе, путем замены реагента его изотопным вариантом, предпочтительно дейтерийсодержащим реагентом. В зависимости от целевого места дейтерирования в некоторых случаях дейтерий из D_2O может быть встроен либо непосредственно в соединения, либо в реагенты, которые используют для синтеза таких соединений. Кроме того, применимым реагентом для встраивания дейтерия является дейтериевый газ. Каталитическое дейтерирование олефиновых связей и ацетиленовых связей является прямым путем встраивания дейтерия. Металлические катализаторы (т.е. катализаторы на основе Pd, Pt и Rh) в присутствии дейтериевого газа могут быть использованы непосредственно для прямой замены дейтерия на водород в углеводородах, содержащих функциональные группы. Различные дейтерированные реагенты и структурные элементы для синтеза производств таких компаний как, например, C/D/N Isotopes, Квебек, Канада; Cambridge Isotope Laboratories Inc., Андовер, Массачусетс, США и CombiPhos Catalysts, Inc., Принстон, Нью-Йорк, США, являются коммерчески доступными.

Термин "дейтерийсодержащее соединение общей формулы (I)" определяется как соединение общей формулы (I), в котором один или несколько атомов водорода замещены одним или несколькими атомами дейтерия и в котором количество дейтерия в каждом дейтерированном положении соединения общей формулы (I) выше, чем естественное количество дейтерия, которое составляет приблизительно 0,015%. В частности, в дейтерийсодержащем соединении общей формулы (I) количество дейтерия в каждом дейтерированном положении соединения общей формулы (I) выше 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70 или 80%, предпочтительно выше 90, 95, 96 или 97%, более предпочтительно выше 98 или 99% в указанных положениях. Очевидно, что количество дейтерия в каждом дейтерированном положении не зависит от количества дейтерия в других дейтерированных положениях.

Селективное встраивание одного или нескольких атомов дейтерия в соединение общей формулы (I) может изменить физико-химические свойства (такие как, например, кислотность [C.L. Perrin, et al., J. Am. Chem. Soc., 2007, 129, 4490], basicity [C.L. Perrin et al., J. Am. Chem. Soc., 2005, 127, 9641], липофильность [B. Testa et al., Int. J. Pharm., 1984, 19(3), 271]) и/или метаболический профиль молекулы и может привести к изменениям в отношении родительского соединения к метаболитам или в количестве образовавшихся метаболитов. Такие изменения могут обусловить определенные терапевтические преимущества и, следовательно, при некоторых обстоятельствах могут быть предпочтительными. Были описаны уменьшение скорости процессов метаболизма и метаболические модуляции, когда имеют место изменения в отношении метаболитов (A.E. Mutlib et al., Toxicol. Appl. Pharmacol., 2000, 169, 102). Эти изменения в воздействии исходного лекарственного вещества и метаболитов могут иметь важные последствия в отношении фармакодинамики, переносимости и терапевтической эффективности дейтерийсодержащего соединения общей формулы (I). В некоторых случаях замещение дейтерия уменьшает или предотвращает образование нежелательных или токсических метаболитов и усиливает образование желательных метаболитов (например, Nevirapine: A.M. Sharma et al., Chem. Res. Toxicol., 2013, 26, 410; Efavirenz: A.E. Mutlib et al., Toxicol. Appl. Pharmacol., 2000, 169, 102). В других случаях основным эффектом дейтериро-

вания является уменьшение скорости системного клиренса. В результате этого биологический период полураспада соединения увеличивается. Потенциальные клинические преимущества могут включать способность поддерживать одинаковые показатели системного воздействия при снижении пиковых уровней и повышении остаточных уровней. Это может привести к снижению побочных эффектов и усилению эффективности в зависимости от фармакокинетического/фармакодинамического отношения определенного соединения, мл-337 (C.J. Wenthur et al., J. Med. Chem., 2013, 56, 5208) и оданакатиб (K. Kasahun et al., WO 2012/112363) являются примерами такого эффекта дейтерия. Также были описаны другие случаи, при которых сниженная скорость метаболизма приводит к увеличению воздействия лекарственного средства без изменения скорости системного клиренса (например, Rofecoxib: F. Schneider et al., *Arzneim. Forsch./Drug. Res.*, 2006, 56, 295; Telaprevir: F. Maltais et al., J. Med. Chem., 2009, 52, 7993). К дейтерированным лекарственным средствам, проявляющим такой эффект, могут предъявляться сниженные требования к дозировке (например, при их применении может требоваться меньшее количество доз или меньшая дозировка для достижения необходимого эффекта), и/или при их применении пациент может подвергаться меньшей метаболической нагрузке.

Для соединения общей формулы (I) могут существовать различные потенциальные места воздействия на метаболизм. Для оптимизации вышеописанных эффектов на физико-химические свойства и метаболический профиль могут быть выбраны дейтерийсодержащие соединения общей формулы (I) с определенным профилем одной или нескольких замен дейтерий-водород. В частности, атомы дейтерия в дейтерийсодержащих соединениях общей формулы (I) прикреплены к атому углерода и/или расположены в тех положениях соединения общей формулы (I), которые являются местами воздействия метаболизирующих ферментов, таких как, например, цитохром P₄₅₀.

В случае, если в использовании по тексту настоящего документа используется множественное число для терминов "соединения", "соли", "полиморфы", "гидраты", "сольваты" и других подобных терминов, под этим также подразумевается "единичное соединение", "соль", "полиморф", "изомер", "гидрат" или другие подобные термины.

Под термином "устойчивое соединение" или "устойчивая структура" понимается соединение, которое является в достаточной степени устойчивым для того, чтобы быть выделенным из реакционной смеси с полезной степенью чистоты и быть использованным при изготовлении эффективного лекарственного средства.

Соединения по настоящему изобретению при необходимости могут включать один асимметричный центр в зависимости от желательного места нахождения и природы различных заместителей. Симметрические атомы углерода могут находиться в (R)- или (S)-конфигурации, таким образом, получаются рацемические смеси. В некоторых случаях асимметрия может присутствовать вследствие ограниченного вращения вокруг определенной связи, например центральной связи, соединяющей два замещенных ароматических кольца указанных соединений. Предпочтительными соединениями являются соединения, которые проявляют более предпочтительную биологическую активность. Отдельные, чистые или частично очищенные изомеры и стереоизомеры или рацемические смеси соединений настоящего изобретения также включены в объем настоящего изобретения. Очистка и разделение таких веществ может производиться с использованием стандартных техник, известных специалистам.

Оптические изомеры могут быть получены путем разделения рацемических смесей стандартными методами, например, посредством образования диастереомерных солей путем обработки оптически активной кислотой или основанием или посредством расщепления через ковалентные стереоизомеры. Среди примеров подходящих кислот винная, диацетилвинная, дитолуоиленинвинная кислота и камфорсульфокислота. Разделение смеси диастереомеров на отдельные диастереомеры осуществляют на основе их физических и/или химических различий с использованием стандартных методов, известных специалистам, например путем хроматографии или фракционной кристаллизации. Затем из отдельных диастереомерных солей выделяют оптически активные основания или кислоты. Различные способы разделения оптических изомеров предусматривают применение хиральной хроматографии (например, колонок для ВЭЖХ с использованием хиральной фазы) со стандартной дериватизацией или без стандартной дериватизации, оптимально выбранной для максимизации разделения энантиомеров. Подходящие ВЭЖХ-колонок с хиральной фазой являются коммерчески доступными, например колонки производства Daicel, такие как Chiracel OD и Chiracel OJ, помимо прочего. Выбор таких колонок может осуществлен по стандартной методике. Также может использоваться ферментативное разделение с дериватизацией или без дериватизации. Оптически активные соединения по настоящему изобретению могут также быть получены с помощью хирального синтеза с использованием оптически активных исходных материалов. Для различения изомеров разных типов см. номенклатуру в разделе E номенклатурных правил ИЮПАК (*Pure Appl Chem* 45, 11-30, 1976).

Настоящее изобретение включает все возможные стереоизомеры соединений по настоящему изобретению в виде отдельных стереоизомеров или смесей указанных стереоизомеров, например R- или S-изомеры, в любом соотношении. Выделение отдельного стереоизомера, например отдельного энантиомера или отдельного диастереомера соединения по настоящему изобретению, может осуществляться с использованием любого подходящего метода, известного специалистам, такого, например, как хромато-

графия, в особенности хиральная хроматография.

Кроме того, соединения по настоящему изобретению могут существовать в виде таутомеров. Настоящее изобретение включает все возможные таутомеры соединений по настоящему изобретению, такие как отдельные таутомеры или смеси указанных таутомеров, в любом соотношении.

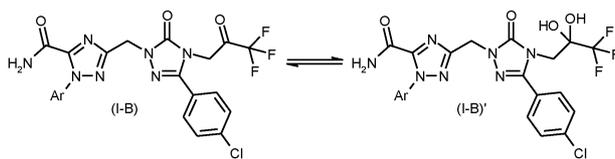
Также соединения по настоящему изобретению могут существовать в виде N-оксидов, которые определяются как соединения по настоящему изобретению, где по меньшей мере один азот окислен. Настоящее изобретение охватывает все такие возможные N-оксиды.

Настоящее изобретение также относится к применимым формам соединений настоящего изобретения, таким как метаболиты, гидраты, сольваты, соли, в частности фармацевтически приемлемые соли и/или копреципитаты.

Соединения по настоящему изобретению могут существовать в виде гидратов или сольватов, причем соединения по настоящему изобретению могут содержать полярные растворители, в частности воду, метанол или этанол, например, в качестве структурного элемента кристаллической решетки соединений. Полярные растворители, в частности вода, могут присутствовать как в стехиометрическом, так и в нестехиометрическом отношении. В случае использования стехиометрических сольватов, например гидратов, возможно использование геми- (семи-), моно-, полтора-, ди-, три-, тетра-, пента-, и т.д. сольватов или гидратов соответственно. Настоящее изобретение охватывает все такие гидраты или сольваты. Гидраты являются предпочтительными сольватами в контексте настоящего изобретения.

В частности, производные 3,3,3-трифтор-2-оксипропил формулы (I-B) по настоящему изобретению (форма кетона) могут также присутствовать в форме 3,3,3-трифтор-2,2-дигидроксипропила (I-B)' (форма гидрата) (см. схему 1 ниже); обе формы недвусмысленным образом включены в объем настоящего изобретения.

Схема 1



Также соединения настоящего изобретения могут присутствовать в свободной форме, например в виде свободного основания или свободной кислоты или в виде цвиттер-иона, или присутствовать в виде солей. Указанной солью может быть любая соль, например органическая или неорганическая аддитивная соль, в частности любая фармацевтически приемлемая органическая или неорганическая аддитивная соль, обычно применяющаяся в фармацевтике, или которая используется, например, для выделения или очистки соединения настоящего изобретения.

Термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к аддитивным солям с неорганической или органической кислотой соединения по настоящему изобретению (например, см. S.M. Berge, et al. "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19).

Подходящей фармацевтически приемлемой солью соединения по настоящему изобретению может быть, например, кислотно-аддитивная соль соединения по настоящему изобретению, несущая атом азота, например, в цепи или в кольце, которая в достаточной степени является основной, такая как кислотно-аддитивная соль неорганической кислоты или "минеральной кислоты", такой как, например, соляная кислота, бромистоводородная, йодистоводородная, серная, сульфаминовая, сернистая, ортофосфорная или азотная кислота, или органической кислоты, такой как, например, муравьиная, уксусная, ацетоуксусная, пировиноградная, трифторуксусная, пропионовая, масляная, капроновая, гептановая, ундекановая, лауриновая, бензойная, салициловая, 2-(4-гидроксibenzoил)-бензойная, камфорная, фенилакриловая, циклопентанпропионовая, диглюконовая, 3-гидрокси-2-нафтойная, никотиновая, памоевая, пектиновая, 3-фенилпропионовая, пивалевая, 2-гидроксиэтан-сульфоная, итаконовая, трифторметансульфоная, додецилсерная, этансульфоная, бензолсульфоная, паратолуолсульфоная, метансульфоная, 2-нафталинсульфоная, нафталиндисульфоновая, камфорсульфоная кислота, лимонная, винная, стеариновая, молочная, щавелевая, малоновая, янтарная, яблочная, адипиновая, альгиновая, малеиновая, фумаровая, D-глюконовая, миндальная, аскорбиновая, глюкогептановая, глицерофосфорная, аспарагиновая, сульфосалициловая или тиоциановая кислота, например.

Кроме того, также подходящей фармацевтически приемлемой солью соединения по настоящему изобретению, которая является достаточно кислотной, является соль щелочного металла, например соль натрия или калия, соль щелочноземельного металла, например соль кальция, магния или стронция, или соль алюминия или цинка, или соль аммония, полученная из аммиака или из органического первичного, вторичного или третичного амина с 1-20 атомами углерода, например этиламина, диэтиламина, триэтиламина, этилдиизопропиламина, моноэтаноламина, диэтанолламина, триэтанолламина, дициклогексиламина, диметиламиноэтанола, диэтиламиноэтанола, трис(гидроксиметил)аминометана, прокаина, дибензиламина, N-метилморфолина, аргинина, лизина, 1,2-этилендиамина, N-метилпиперидина, N-метилглюкамина, N,N-диметил-глюкамина, N-этил-глюкамина, 1,6-гександиамина, глюкозамина, саркозина,

серинола, 2-амино-1,3-пропандиола, 3-амино-1,2-пропандиола, 4-амино-1,2,3-бутантриола, или соль с четвертичным ионом аммония с 1-20 атомами углерода, таким как тетраметиламмоний, тетраэтиламмоний, тетра(н-пропил)аммоний, тетра(н-бутил)аммоний, N-бензил-N,N,N-триметиламмоний, холин или бензалконий.

Специалистам будет понятно, что кислотно-аддитивные соли соединения по настоящему изобретению могут быть получены путем реакции этих соединений с соответствующей неорганической или органической кислотой с использованием любых известных способов. В качестве альтернативы соли щелочных или щелочноземельных металлов кислотных соединений по изобретению получают путем реакции соединений по изобретению с соответствующим основанием с использованием любых известных способов.

Настоящее изобретение включает все возможные соли соединений по настоящему изобретению, такие как отдельные соли или смеси указанных солей, в любом соотношении.

По тексту настоящего документа, в частности в экспериментальном разделе, для синтеза промежуточных соединений и примеров настоящего изобретения при упоминании соединения в качестве солевой формы с соответствующим основанием или кислотой точный стехиометрический состав указанной солевой формы, полученный в рамках соответствующего способа получения и/или очистки, в большинстве случаев не известен.

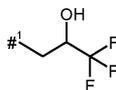
Если не указано иное, суффиксы, добавленные к химическим названиям или структурным формулам, относящимся к солям, таким как "гидрохлорид", "трифторацетат", "соль натрия" или " \times HCl", " \times CF₃COOH", " \times Na⁺", например, означают солевую форму, при этом стехиометрия такой соли не указана.

Это аналогичным образом распространяется и на случаи, когда синтезируемые промежуточные соединения или примеры соединений или их соли были получены посредством описанного способа получения и/или очистки в качестве сольватов, таких как гидраты, с неизвестным (если они задаются) стехиометрическим составом.

Кроме того, настоящее изобретение включает все возможные кристаллические формы или полиморфы соединения настоящего изобретения, как отдельные полиморфы, так и смеси нескольких полиморфов, в любом соотношении.

В соответствии с частным вариантом осуществления изобретения настоящее изобретение касается соединений формулы (I), выше, где

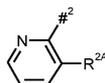
R¹ представляет собой группу формулы



в которой

#¹ представляет собой точку присоединения к атому азота,

Ar представляет собой группу формулы



в которой

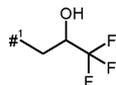
#² представляет собой точку присоединения к атому азота,

R^{2A} представляет собой группу, выбранную из атома хлора, атома брома, трифторметила, трифторметокси, этоксикарбонила и -C(=O)NH₂,

или их фармацевтически приемлемой соли, гидрата и/или сольвата.

В предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение касается соединений формулы (I), выше, где

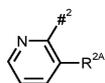
R¹ представляет собой группу формулы



в которой

#¹ представляет собой точку присоединения к атому азота,

Ar представляет собой группу формулы



в которой

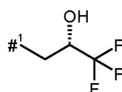
#² представляет собой точку присоединения к атому азота,

R^{2A} представляет собой группу, выбранную из атома хлора, трифторметила и трифторметокси, или их фармацевтически приемлемой соли, гидрата и/или сольвата.

В соответствии с еще одним предпочтительным вариантом осуществления настоящее изобретение

охватывает соединения общей формулы (I), выше, где

R¹ представляет собой (2S)-3,3,3-трифтор-2-гидроксильную группу формулы

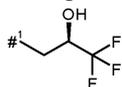


в которой

#¹ представляет собой точку присоединения к атому азота,

или их фармацевтически приемлемую соль, гидрат и/или сольват.

R¹ представляет собой (2R)-3,3,3-трифтор-2-гидроксильную группу формулы



в которой

#¹ представляет собой точку присоединения к атому азота,

или их фармацевтически приемлемую соль, гидрат и/или сольват.

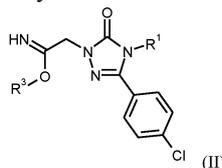
В еще одном частном варианте осуществления первого аспекта настоящее изобретение охватывает комбинации двух или более вышеуказанных вариантов осуществления под заголовком "дополнительные варианты осуществления первого аспекта настоящего изобретения".

Настоящее изобретение охватывает любую подкомбинацию в рамках любого варианта осуществления или аспекта настоящего изобретения соединений общей формулы (I), выше.

Настоящее изобретение охватывает любую подкомбинацию в рамках любого варианта осуществления или аспекта настоящего изобретения промежуточных соединений общей формулы (II), (III), (IV), (V), (VI) и (VII), (VIII). Настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), которые описаны в разделе "Примеры" ниже.

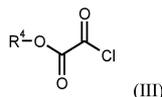
В соответствии со вторым аспектом настоящее изобретение охватывает способы получения соединений общей формулы (I), как определено выше, при этом указанные способы включают этап:

[A] обеспечения взаимодействия промежуточного соединения формулы (II)



в которой R¹ имеет значение, как определено для соединения общей формулы (I), как определено выше, и

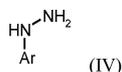
R³ представляет собой (C₁-C₄)-алкильную группу, в частности метильную группу, на первом этапе в присутствии основания с соединением общей формулы (III)



в которой

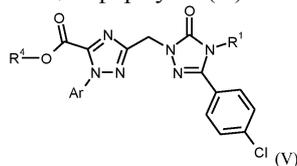
R⁴ представляет собой (C₁-C₄)-алкильную группу, в частности метильную группу,

с получением промежуточного соединения, обеспечивая затем его взаимодействие в присутствии основания, и при необходимости медной соли, на втором этапе с соединением гидразина общей формулы (IV) или его соответствующей солью



в которой Ar имеет значение, как определено для соединения общей формулы (I), как определено выше,

с получением при этом соединения общей формулы (V)

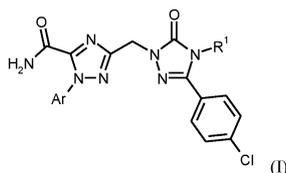


в которой R¹ и Ar имеют значения, как определено для соединения общей формулы (I), как определено выше, и

R⁴ представляет собой (C₁-C₄)-алкильную группу, в частности метильную группу,

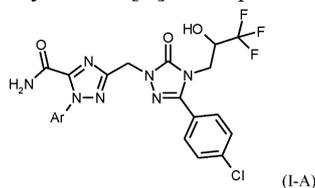
за которым следует следующий этап

[B] обеспечения взаимодействия соединения формулы (V), полученного на этапе [A], с аммиаком с получением при этом соединения общей формулы (I)



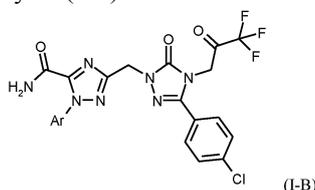
в которой R^1 и Ar имеют значения, как определено для соединения общей формулы (I), как определено выше,

за которым при необходимости следует этап [C] конверсии спиртов общей формулы (I-A)



в которой Ar имеет значение, как определено для соединения общей формулы (I), как определено выше,

с получением кетонов общей формулы (I-B)



в которой Ar имеет значение, как определено для соединения общей формулы (I), как определено выше,

с использованием известных методов окисления,

за каждым из [A], [B] и [C] при необходимости следует (i) разделение полученных таким образом соединений формулы (I) на их соответствующие энантимеры и/или (ii) конверсия соединений формулы (I) в их соответствующие гидраты, сольваты, соли и/или гидраты или сольваты солей путем обработки соответствующими растворителями и/или кислотами или основаниями.

Настоящее изобретение охватывает способы получения соединений настоящего изобретения общей формулы (I), при этом указанные способы включают этапы, как описано в экспериментальном разделе в настоящем документе.

Схемы и процедуры, приведенные ниже, описывают общие пути синтеза соединений по общей формуле (I) по настоящему изобретению; они не предусматривают ограничение области применения данного изобретения. Специалистам понятно, что порядок трансформаций, приведенный в качестве примера в схемах, может быть изменен различными способами. Порядок трансформаций, приведенный в качестве примера в этих схемах, не предусматривает ограничение области применения данного изобретения. В дополнение до и/или после приведенных в качестве примера трансформаций может осуществляться взаимопревращение любых из заместителей, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 и Ar. Этими модификациями могут быть такие модификации как введение защитных групп, расщепление защитных групп, восстановление или окисление функциональных групп, галогенизация, металлирование, замещение или другие реакции, известные специалистам. Такие трансформации включают трансформации, которые приносят функциональность, позволяющую дальнейшее взаимопревращение заместителей. Соответствующие защитные группы, а также способы их введения и расщепления хорошо известны специалистам (см., например, T.W. Greene and P.G.M. Wuts in *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd edition, Wiley 1999). Специфические примеры описаны в разделах, следующих далее.

Многокомпонентная реакция образования цикла (II)→(V) осуществляется вначале путем реакции имидата формулы (II) с хлорангидридом формулы (III) в присутствии основания с образованием промежуточного соединения, которое на последующем этапе реагирует с соединением арилгидразина формулы (IV). Как правило, образованное промежуточное соединение не выделяется, и два этапа реакции осуществляются в ходе однореакторного синтеза. Арилгидразиновое соединение формулы (I) может также использоваться в виде соли, например хлористоводородной соли или соли тозилата. При условиях щелочной реакции гидразиновая соль будет повторно конвертирована в форму свободного основания. В этом отношении количество добавленного основания может регулироваться. На втором этапе может быть предпочтительно добавить соль меди или цинка, например сульфат меди (II), хлорид меди (II), сульфат цинка (II) и хлорид цинка (II), как правило, предпочтительно используются сульфат меди (II) и сульфат цинка (II).

Соответствующими основаниями для обоих этапов, как правило, являются основания третичного амина, например N,N-диизопропилэтиламина (DIPEA), триэтиламина, триизопропиламина, N-метилимидазола, N-метилморфолина, пиридина и 4-(N,N-диметиламино)пиридина. Предпочтительно в

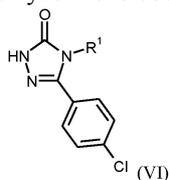
качестве основания используется *N,N*-диизопропилэтиламин (DIPEA). Реакцию осуществляют в инертном органическом растворителе, таком как дихлорметан, 1,2-дихлорэтан, метил-трет-бутиловый эфир, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан, толуол, пиридин, этилацетат, ацетонитрил или *N,N*-диметилформамид или в смеси этих растворителей. Предпочтительно в качестве растворителей используется тетрагидрофуран, или диоксан, или их смесь. Первый этап обычно осуществляется при температуре в диапазоне (-10)-120°C, предпочтительно при 0°C. Второй этап обычно осуществляется при температуре в диапазоне 20-120°C, предпочтительно при комнатной температуре. В этой реакции положительный эффект может иметь сопутствующее микроволновое облучение, а также если реакция проходит при температуре в диапазоне 60-150°C, предпочтительно при 120°C.

Реакцию аминлиза (V)→(I), как правило, осуществляют в растворе аммиака. Соответствующими растворами аммиака для этого этапа являются насыщенные растворы аммиака, в частности раствор аммиака в метаноле, этаноле, изопропанол, тетрагидрофуране, диоксане или воде или их смеси. Предпочтительно используют метаноловый раствор аммиака. Реакцию предпочтительно осуществляют непосредственно в растворе аммиака в отсутствии дополнительного реакционного растворителя. Этот этап обычно осуществляют при температуре в диапазоне 20-120°C, предпочтительно при комнатной температуре. Положительный эффект в этой реакции может иметь сопутствующее микроволновое облучение, а также если реакция проходит при температуре в диапазоне 60-150°C, предпочтительно при 120°C.

Реакцию окисления (I-A)→(I-B) осуществляют с использованием обычных способов окисления, известных из литературы [например, JOC, 1983, 48, 4155 (окисление Десса-Мартина); Tet Lett, 1994, 35, 3485 (IBX окисление); JOC, 1970, 35, 3589 (окисление бихроматом); Tet Lett, 1979, 399 (PDC окисление); Tetrahedron, 1978, 34, 1651 (окисление по Сверну)]. Так группа спирта в соединении общей формулы (I-A) предпочтительно окисляется с использованием перйодата Десса-Мартина (DMP). При использовании типичной процедуры реакцию осуществляют в дихлорметане при температуре 0°C с последующим нагреванием до комнатной температуры.

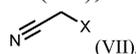
Соединения общей формулы (II), как определено выше, могут быть получены способом, включающим этап:

[a] обеспечения взаимодействия промежуточного соединения формулы (VI)



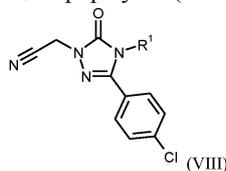
в которой R¹ имеет значение, как определено для соединения общей формулы (I), как определено выше,

с нитрильным соединением общей формулы (VII),



в которой X представляет собой уходящую группу, такую как хлор, бром, йод, мезилат или тозилат, в частности хлор или бром,

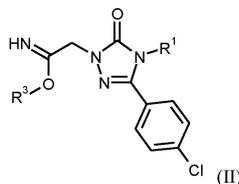
с получением при этом соединения общей формулы (VIII)



в которой R¹ имеет значение, как определено для соединения общей формулы (I), как определено выше,

за которым следует следующий этап:

[b] обеспечения взаимодействия соединения формулы (VIII), полученного на этапе [a], с основным алколятом, предпочтительно метанолатом натрия, с получением при этом соединения общей формулы (II)



в которой R¹ имеет значение, как определено для соединения общей формулы (I), как определено выше, и

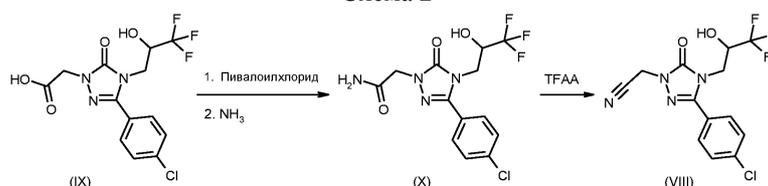
R³ представляет собой (C₁-C₄)-алкильную группу, в частности метильную группу.

Реакцию N-алкилирования (VI)+(VII)→(VIII) (этап [a]), как правило, осуществляют в присутствии основания. Типичные примеры оснований включают карбонат натрия, карбонат калия, карбонат цезия, N,N-диизопропилэтиламин, триэтиламин, трет-бутилат натрия или трет-бутилат калия в ацетонитриле, метилизобутилкетоне, диоксане, диметилформамиде, диметилацетамиде, N-метилпирролидиноне, диметилсульфоксиде и сульфолане, предпочтительными являются карбонат калия в метилизобутилкетоне или ацетонитриле. При необходимости реакция предпочтительно может осуществляться с добавлением катализатора алкилирования, такого, например, как бромид лития, иодид натрия, иодид лития, тетра-н-бутиламмонийбромид, тетра-н-бутиламмонийиодид или бензилтриэтиламмонийхлорид. Как правило, реакции осуществляют при температуре в диапазоне 40-120°C, предпочтительно 60-80°C. Реакция может осуществляться при атмосферном, повышенном или пониженном давлении (например, при давлении в диапазоне 0,5-5 бар); в целом, реакции осуществляются при атмосферном давлении. Может быть предпочтительно, если добавление агента алкилирования (VII) осуществляется медленно, в течение более продолжительного периода времени.

Конверсия в имидат общей формулы (II) может осуществляться с использованием стандартных реакционных протоколов, известных специалистам (этап [b]: (VIII)→(II)). Реакция, как правило, осуществляется при основных условиях путем реагирования с основным алкоholesом. Типичными основаниями, которые могут быть использованы, являются метанолат натрия, этанолат натрия, пропанолат натрия, изопропоксид натрия, трет-бутилат натрия или калия в метаноле, этаноле, н-пропаноле, изопропаноле, н-бутаноле, изобутаноле и трет-бутаноле. Предпочтительным является метанолат натрия в метаноле. Как правило, реакции осуществляются при температуре в диапазоне 20-80°C, предпочтительно 20-40°C.

В качестве альтернативы нитрильные соединения общей формулы (VIII) могут при необходимости быть получены способом, показанным на схеме синтеза 2 ниже

Схема 2



TFAA - ангидрид трифторуксусной кислоты.

Амидное связывание (IX)→(X) может осуществляться непосредственно с использованием конденсирующего или активирующего агента в присутствии основания или в ходе двух этапов через хлорангидрид карбоновой кислоты или имидазолид карбоновой кислоты. Типичные конденсирующие или активирующие агенты для образования амидов на этапах процесса (IX)→(X) включают, например, карбоимиды, такие как N,N'-диэтил-, N, N'-дипропил-, N,N'-диизопропил-N,N'-дидецилкарбоимид (DCC) или N-(3-диметиламиноизопропил)-N'-этилкарбодиимид гидрохлорид (EDC), производные фосгена, такие как N, N'-карбонилдиимдазол (CDI), соединения 1,2-оксазола, такие как 2-этил-5-фенил-1,2-оксазол-3-сульфат или 2-трет-бутил-5-метил-изооксазол перхлорат, ациламиновые соединения, такие как 2-этокси-1-этоксикарбонил-1,2-дигидрохиолин, или изобутил хлорформат, пропанфосфоновый ангидрид, диэтил цианофосфонат, бис-(2-оксо-3-оксазолидин)фосфорил хлорид, бензотриазол-1-илокситрис(диметиламино)фосфоний гексафторфосфат, бензотриазол-1-илокситрис(пирролидино)фосфоний гексафторфосфат (PvBOP), O-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуроний тетрафторборат (TBUTU), O-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуроний гексафторфосфат (NBTr), 2-(2-оксо-ил-(2H)-пиридил)-1,1,3,3-тетраметилуроний тетрафторборат (TPTU), O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуронийгексафторфосфат (HATU) или O-(1H-6-хлор-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуроний тетрафторборат (TCTU), при необходимости комбинации с другими добавками, такими как 1-гидроксибензотриазол (HOBT) или N-гидроксисукцинимид (HOSu). Хлорангидриды карбоновой кислоты, как правило, получают с использованием тионилхлорида или оксалилхлорида в инертном растворителе, таком как дихлорметан или N,N-диметилформамид. Также возможно применение смесей указанных растворителей.

Типичные примеры оснований включают карбонат натрия, карбонат калия, карбонат цезия, N,N-диизопропилэтиламин, триэтиламин, трет-бутилат натрия или трет-бутилат калия в ацетонитриле, метилизобутилкетоне, диоксане, диметилформамиде, диметилацетамиде, N-метилпирролидиноне, диметилсульфоксиде и сульфолане, предпочтительными являются карбонат калия в метилизобутилкетоне или ацетонитриле. При необходимости реакция предпочтительно может осуществляться с добавлением катализатора алкилирования, такого, например, как бромид лития, иодид натрия, иодид лития, тетра-н-бутиламмонийбромид, тетра-н-бутиламмонийиодид или бензилтриэтиламмонийхлорид. Конверсия в нитрил (X)→(XI) может осуществляться с помощью дегидратирующего агента. Типичные дегидратирующие агенты включают, например, ангидрид трифторуксусной кислоты, пентоксид фосфора (P₄O₁₀), хлористый фосфорил (POCl₃), фосфорный пентахлорид (PCl₅), CCl₄-PPh₃ (реагент Апделя), гексаметилфосфорамид (HMFA); метил N-(триэтиламмонийсульфонил)карбамат (реагент Бургесса), (хлормети-

лен)диметилимин хлорид (реагент Вильсмейера), оксалил хлорид/DMSO и тионилхлорид (SOCl_2).

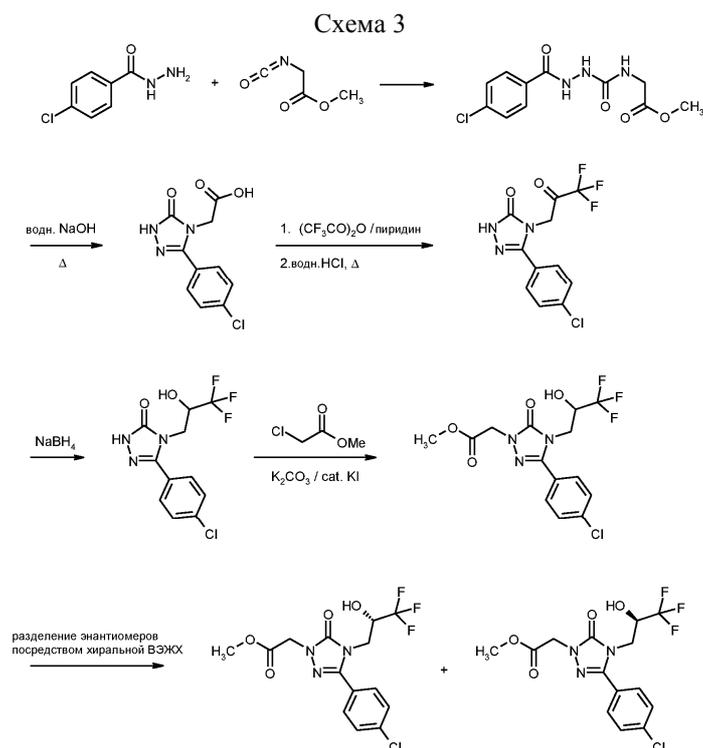
Типичные примеры растворителей для обоих этапов (IX)→(X) и (X)→(XI) включают, например, простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, диоксан, тетрагидрофуран, диметилловый эфир гликоля или диметилловый эфир диэтиленгликоля, углеводороды, такие как бензол, толуол, ксилол, гексан, циклогексан или фракции минеральных масел, галогенированные углеводороды, такие как дихлорметан, трихлорметан, тетрахлорид углерода, 1,2-дихлорэтан, трихлорэтилен или хлорбензол, или другие растворители, такие как ацетон, этилацетат, ацетонитрил, пиридин, диметилсульфоксид, N,N-диметилформамид, N,N'-диметилпропиленмочевина (DMPU) или N-метилпирролидон (NMP). Также возможно применение смесей указанных растворителей.

В соответствии с типичной и предпочтительной процедурой карбоновая кислота (IX) вначале реагирует с пивалоилхлоридом в присутствии пиридина с образованием промежуточного соединения, которое на следующем этапе реагирует с аммонием. Как правило, образованное промежуточное соединение не выделяется, и два этапа реакции осуществляются в ходе однореакторного синтеза. Пригодными основаниями для первого этапа предпочтительно являются пиридин, 4-(N,N-диметиламино)пиридин или N,N-диизопропилэтиламин (DIPEA). Конверсия карбоксамида (X) в нитрил (VIII) затем, как правило, осуществляется путем реакции с трифтороуксусным ангидридом. Обе реакции осуществляются в инертном органическом растворителе, предпочтительно в тетрагидрофуране.

Синтез соединений формул (VI) и (IX) может осуществляться с применением процедур, описанных в Международной заявке на патент WO 2010/105770 и WO 2011/104322 (см. также схемы синтеза 3 и 4 ниже).

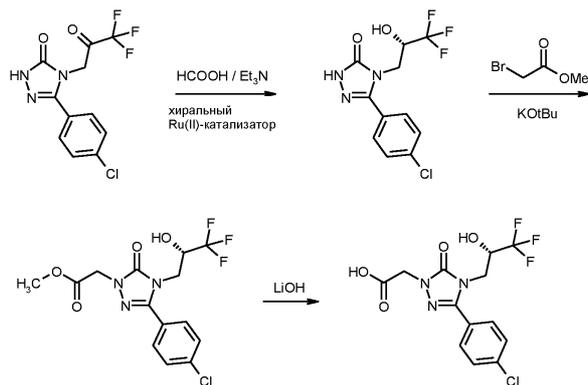
Соединения формул (III), (IV) и (VII) являются либо коммерчески доступными, известными из литературы, или могут быть получены из имеющихся в наличии исходных материалов путем адаптации стандартных методов, описанных в литературе. Более подробное описание процедур и библиографические ссылки, касающиеся получения исходных материалов, приведены в экспериментальной части, в разделе, относящемся к получению исходных материалов и промежуточных соединений.

Получение соединений по настоящему изобретению может иллюстрироваться следующими схемами синтеза:



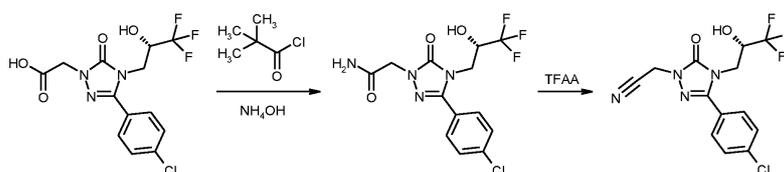
[см. Международную заявку на патент WO 2011/104322-A1].

Схема 4



[см. Международную заявку на патент WO 2011/104322-A1].

Схема 5



TFAA - ангидрид трифтороуксусной кислоты.

Схема 6

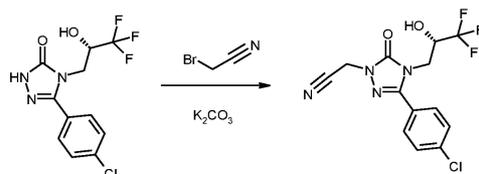
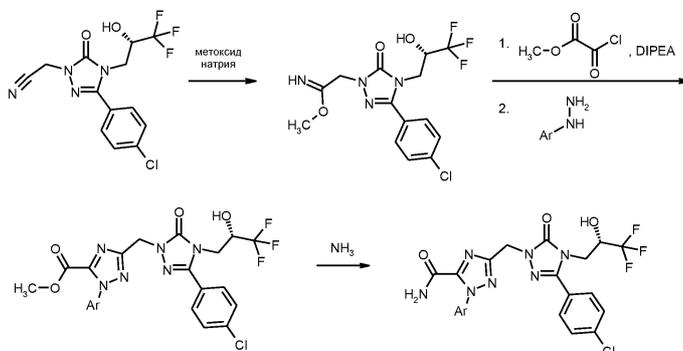


Схема 7



Соединения общей формулы (I) по настоящему изобретению могут быть преобразованы в любую соль, предпочтительно в фармацевтически приемлемые соли, в соответствии с описанием в настоящем документе, с использованием любого способа, известного специалистам. Подобным образом, любая соль соединения общей формулы (I) настоящего изобретения может быть преобразована в свободное соединение с использованием любого способа, известного специалистам.

Соединения по настоящему изобретению имеют ценные фармакологические свойства и могут быть использованы для профилактики и/или лечения заболеваний и патологических состояний человека и животных. Соединения общей формулы (I) по настоящему изобретению неожиданно демонстрируют чрезвычайно полезный фармакологический спектр действия и фармакокинетический профиль. Неожиданно было обнаружено, что соединения по настоящему изобретению эффективно подавляют рецептор вазопрессина V1a, следовательно, указанные соединения можно использовать для лечения и/или профилактики заболеваний, предпочтительно заболеваний почек и сердечно-сосудистых заболеваний у людей и животных.

В контексте настоящего изобретения термин "лечение" или "терапия" включает подавление, замедление, облегчение, снижение, купирование, ремиссию или уменьшение развития или прогрессирования и/или симптомов заболевания, расстройства или патологического состояния. Термин "предупреждение" или "предупреждать" включает уменьшение риска заболевания, расстройства или патологического состояния, их развития или прогрессирования и/или их симптомов или заражения таким заболеванием.

Термин "предупреждение" включает профилактику. Лечение или профилактика заболевания, расстройства или патологического состояния могут быть полными или частичными.

По тексту настоящего документа для простоты чаще употребляется единственное число существительных, но, как правило, такое употребление включает также множественное число, если прямо не обусловлено иное. Например, подразумевается, что выражение "способ лечения заболевания пациента, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I)" включает одновременно лечение более одного заболевания, а также введение более одного соединения формулы (I).

Соединения настоящего изобретения являются высокоэффективными и, в частности, селективными антагонистами рецептора вазопрессина V1a. Следовательно, можно предполагать, что соединения по изобретению могут быть полезны в качестве лечебных средств для лечения и/или профилактики заболеваний, в частности для лечения и/или профилактики заболеваний почек и сердечно-сосудистых заболеваний.

При использовании по тексту настоящего документа термин "антагонист рецептора вазопрессина V1a" относится к соединению, функцией которого является подавление (частичное или полное) или блокирование рецептора вазопрессина V1a, что предотвращает активацию рецептора вазопрессинном.

В соответствии с одним из вариантов осуществления изобретения соединения, описанные в настоящем документе, обладают активностью в отношении рецептора V1a. В соответствии с еще одним из вариантов осуществления изобретения соединения, описанные в настоящем документе, проявляют себя как ингибиторы рецептора V1a в соответствии с исследованием, описанным в разделе B-1, со значением $IC_{50} < 100$ нМ. В соответствии с еще одним из вариантов осуществления изобретения соединения, описанные в настоящем документе, проявляют себя как ингибиторы рецептора V1a в соответствии с исследованием, описанным в разделе B-1, со значением $IC_{50} < 20$ нМ. В соответствии с еще одним из вариантов осуществления изобретения соединения, описанные в настоящем документе, проявляют себя как ингибиторы рецептора V1a в соответствии с исследованием, описанным в разделе B-1, со значением $IC_{50} < 10$ нМ. В соответствии с еще одним из вариантов осуществления изобретения соединения, описанные в настоящем документе, проявляют себя как ингибиторы рецептора V1a в соответствии с исследованием, описанным в разделе B-1, со значением $IC_{50} < 5$ нМ. В соответствии с еще одним из вариантов осуществления изобретения соединения, описанные в настоящем документе, проявляют себя как ингибиторы рецептора V1a в соответствии с исследованием, описанным в разделе B-1, со значением $IC_{50} < 2$ нМ.

В соответствии с еще одним из вариантов осуществления изобретения соединения, описанные в настоящем документе, являются селективно активными в отношении рецептора V1a и являются менее активными, значительно менее активными или неактивными в отношении других рецепторов вазопрессина, таких как V1b и/или V2. В соответствии с еще одним из вариантов осуществления изобретения соединения, описанные в настоящем документе, проявляют по меньшей мере 10-кратную селективность в отношении рецептора V1a по сравнению с селективностью по отношению к рецептору V2, как определено в соответствии с исследованием, описанным в разделе B-1. В соответствии с еще одним из вариантов осуществления изобретения соединения, описанные в настоящем документе, проявляют по меньшей мере 15-кратную селективность в отношении рецептора V1a по сравнению с селективностью по отношению к рецептору V2, как определено в соответствии с исследованием, описанным в разделе B-1. В соответствии с еще одним из вариантов осуществления изобретения соединения, описанные в настоящем документе, проявляют по меньшей мере 20-кратную селективность в отношении рецептора V1a по сравнению с селективностью по отношению к рецептору V2, как определено в соответствии с исследованием, описанным в разделе B-1. В соответствии с еще одним из вариантов осуществления изобретения соединения, описанные в настоящем документе, проявляют по меньшей мере 30-кратную селективность в отношении рецептора V1a по сравнению с селективностью по отношению к рецептору V2, как определено в соответствии с исследованием, описанным в разделе B-1.

Соединения согласно изобретению могут быть использованы для лечения и/или предупреждения заболеваний почек, в частности острых и хронических заболеваний почек, диабетических заболеваний почек, а также острой и хронической почечной недостаточности. Общие термины "заболевание почек" или "болезнь почек" описывают класс состояний, при которых почки не выполняют функцию фильтрации крови и удаления из нее продуктов обмена веществ. Существуют два основных вида заболеваний почек: острая почечная недостаточность (острое повреждение почек, ОПН) и хроническая болезнь почек (ХБП). Соединения согласно изобретению могут также использоваться для лечения и/или предупреждения последствий и осложнений острого повреждения почек в результате множественных поражений, таких как ишемически-реперфузионное повреждение, введение рентгеноконтрастных средств, операция в условиях искусственного кровообращения, шоковое воздействие и сепсис. В контексте настоящего изобретения термин "почечная недостаточность" включает острые и хронические проявления почечной недостаточности, а также первопричинные или связанные заболевания почек, такие как недостаточная перфузия почек, интрадиализная гипотония, обструктивная уропатия, гломерулопатия, IgA-нефропатия, гломерулонефрит, острый гломерулонефрит, гломерулосклероз, тубулоинтерстициальные заболевания, нефропатические заболевания, такие как первичные и врожденные заболевания почек, нефрит, синдром

Альпорта, воспаление почек, иммунологические заболевания почек, такие как отторжение трансплантата почки, заболевания почек, вызванные иммунными комплексами, нефропатия, вызванная токсическими веществами, нефропатия, вызванная применением рентгеноконтрастных препаратов; болезнь минимальных изменений (липоидный нефроз); мембранозный гломерулонефрит; фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС); гемолитический уремический синдром (ГУС), амилоидоз, синдром Гудпасчера, синдром Вегенера, пурпура Шенлейна-Геноха, диабетическая и недиабетическая нефропатия, пиелонефрит, киста почки, нефросклероз, гипертонический нефросклероз и нефротический синдром, которые могут диагностически характеризоваться, например, аномально пониженным уровнем креатинина и/или водяной экскрецией, повышение уровня мочевины, азота и/или креатинина в крови, изменения активности почечных ферментов, таких как, например, глутамилсинтетаза, изменение осмолярности мочи и изменение объема мочи, увеличенная микроальбуминурия, макроальбуминурия, повреждения гломерул и артериол, расширение канальцевого аппарата, гиперфосфатемия и/или необходимость в диализе. Настоящее изобретение также включает применение соединения согласно изобретению для лечения и/или предупреждения последствий и осложнений почечной недостаточности, например отека легких, сердечной недостаточности, уремии, анемии, нарушений электролитного баланса (например, гиперкалиемии, гипонатриемии) и нарушений метаболизма костной ткани и углеводного обмена. Соединения согласно изобретению также могут быть использованы для лечения и/или предупреждения поликистозной болезни почек (ПКБП) и синдрома неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНСАДГ).

В контексте настоящего изобретения сердечно-сосудистые заболевания, лечение и/или профилактика которых может осуществляться с использованием соединений по настоящему изобретению, включают, помимо прочего, следующие заболевания: острая и хроническая сердечная недостаточность, включая ухудшение состояния при хронической сердечной недостаточности (или случаи госпитализации из-за сердечной недостаточности), включая также застойную сердечную недостаточность, артериальную гипертензию, резистентную гипертензию, артериальную легочную гипертензию, коронарную болезнь сердца, стабильную и нестабильную стенокардию, предсердную и желудочковую аритмию, нарушения предсердного и желудочкового ритма и нарушения проведения импульсов, например атриовентрикулярная блокада 1-3 степени (АВ-блокада I-III), наджелудочковая тахикардия, предсердная фибрилляция, трепетание предсердий, фибрилляция желудочков, трепетание желудочков, желудочковая тахикардия, двунаправленная тахикардия, предсердная и желудочковая экстрасистола, экстрасистолы из атриовентрикулярного соединения, синдром слабости синусового узла, синкопе, атриовентрикулярная узловая реципрокная тахикардия и синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта, острый коронарный синдром (ОКС), аутоиммунные заболевания сердца (перикардит, эндокардит, вальвулит, аортит, кардиомиопатия), шоковые состояния, такие как кардиогенный шок, септический шок и анафилактический шок, аневризмы, кардиомиопатия боксеров (преждевременное вентрикулярное сокращение), кроме того, тромбоэмболические заболевания и ишемии, такие как расстройства, связанные с периферической перфузией, реперфузионное повреждение, артериальный и венозный тромбоз, миокардиальная недостаточность, эндотелиальная дисфункция, микро- и макрососудистые повреждения (васкулит) и для профилактики рестенозов, таких как рестенозы после тромболитика, чрескожной транслюминальной ангиопластики (ЧТА), чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики (ЧТКА), операций по трансплантации сердца и операций с отключением сердца, артериосклероз, расстройства липидного метаболизма, гиперлипидемия, дислипидемия, гипертриглицеридемия, гиперлипидемия и комбинированная гиперлипидемия, гиперхолестеринемия, абеталипопротеинемия, ситостеролевия, ксантоматоз, танжерская болезнь, ожирение, тучность, метаболический синдром, преходящие ишемические приступы, инсульт, воспалительные сердечно-сосудистые заболевания, заболевания периферических кровеносных сосудов и сосудистые болезни сердца, расстройства периферического кровообращения, спазмы коронарных и периферических артерий, и отеки, такие как отек легких, отек головного мозга, почечный отек и отек, связанный с сердечной недостаточностью.

В контексте настоящего изобретения термин "сердечная недостаточность" также включает более специфические или связанные формы заболевания, такие как недостаточность правого желудочка, левожелудочковая недостаточность, общая сердечная недостаточность, ишемическая кардиомиопатия, дилатационная кардиомиопатия, врожденный порок сердца, пороки сердечного клапана, сердечная недостаточность с пороками сердечного клапана, стеноз митрального клапана, недостаточность митрального клапана, стеноз аортального клапана, недостаточность аортального клапана, стеноз трикуспидального клапана, недостаточность трикуспидального клапана, стеноз легочного клапана, недостаточность легочного клапана, комбинированные пороки сердечного клапана, воспаление сердечной мышцы (миокардит), хронический миокардит, острый миокардит, вирусный миокардит, диабетическая сердечная недостаточность, алкогольная кардиомиопатия, сердечные болезни накопления, сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса (или диастолическая сердечная недостаточность) и сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса (или систолическая сердечная недостаточность).

Соединения настоящего изобретения могут, в частности, использоваться для лечения и/или предупреждения кардиоренального синдрома (КРС) и его различных подтипов. Этот термин охватывает различные расстройства сердца и почек, при которых острая или хроническая дисфункция одного органа

может вызвать острую или хроническую дисфункцию другого органа.

Кроме того, соединения согласно изобретению могут быть использованы для лечения и/или предупреждения периферической артериальной болезни (ПАБ), включая микроциркуляторные нарушения и включая критическую ишемию конечностей, коронарной микроваскулярной дисфункции (КМД), включая КМД типа 1-4, первичного и вторичного феномена Рейно, расстройства микроциркуляции, периферической и вегетативной невропатии, диабетической микроангиопатии, диабетической ретинопатии, диабетической язвы конечностей, гангрены, синдрома Тибьержа-Вейсенбаха, эритемных расстройств, ревматических заболеваний и для быстрого заживления ран.

Кроме того, соединения по изобретению могут быть использованы для лечения урологических заболеваний и заболеваний мочеполовой системы у мужчин и женщин, таких как, например, доброкачественный синдром предстательной железы (ДСПЖ), доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ), доброкачественное увеличение предстательной железы (ДУПЖ), обструкция выходного отверстия мочевого пузыря (ОВОМП), синдром нижних мочевыводящих путей (СНМП), нейрогенная гиперактивность мочевого пузыря (НГМП), интерстициальный цистит (ИЦ), недержание мочи (НМ), например, смешанного типа, urgentное недержание, недержание при напряжении и недержание мочи вследствие переполнения мочевого пузыря, тазовая боль, эректильная дисфункция, дисменорея и эндометриоз.

Соединения согласно изобретению могут также использоваться для лечения и/или предупреждения воспалительных заболеваний, астматических заболеваний, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), синдрома острой дыхательной недостаточности (СОДН), острого повреждения легких (ОПЛ), дефицита альфа-1-антитрипсина (ДААТ), фиброза легких, эмфиземы легких (например, эмфиземы легких, вызванной курением) и кистозного фиброза (КФ). В дополнение, соединения по изобретению могут быть использованы для лечения и/или предупреждения легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) и других форм легочной гипертензии (ЛГ), включая легочную гипертензию, связанную с дисфункцией левого желудочка, ВИЧ-инфекцией, серповидно-клеточной анемией, тромбозом легочной артерии (ХТЛГ), саркоидозом, хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) или фиброзом легких.

В дополнение, соединения согласно изобретению могут быть использованы для лечения и/или предупреждения цирроза печени, асцита, сахарного диабета и диабетических осложнений, таких как, например, невропатия и нефропатия.

Кроме того, соединения по изобретению могут быть использованы для лечения и/или предупреждения расстройств центральной нервной системы, таких как состояние тревожности, депрессии, глаукомы, раковых заболеваний, в частности, таких как опухоли легких, и нарушения циркадных ритмов, например, из-за синдрома смены часовых поясов и посменной работы.

Кроме того, соединения согласно изобретению могут быть использованы для лечения и/или предупреждения болевых состояний, заболеваний надпочечников, таких как, например, феохромоцитомы и кровоизлияние в надпочечник, заболеваний кишечника, таких как, например, болезнь Крона и диарея, нарушений менструального цикла, таких, например, как дисменорея, эндометриоз, преждевременные роды и токолиз.

Из-за их профиля активности и селективности предполагается, что соединения настоящего изобретения могут особенно эффективно использоваться для лечения и/или предупреждения острых и хронических заболеваний почек, включая диабетическую нефропатию, острую и хроническую сердечную недостаточность, преэклампсию, периферическую артериальную болезнь (ПАБ), коронарную микроваскулярную дисфункцию (КМД), синдром Рейно и дисменорею.

Заболевания, указанные выше, типичны для людей, однако также существуют со схожей этиологией у других млекопитающих, и лечение этих заболеваний может осуществляться путем введения соединений по настоящему изобретению с использованием способов по настоящему изобретению.

Таким образом, настоящее изобретение также относится к применению соединений по настоящему изобретению для лечения и/или профилактики заболеваний, в частности вышеуказанных заболеваний.

Настоящее изобретение также относится к применению соединений по настоящему изобретению для приготовления фармацевтического состава для лечения и/или профилактики заболеваний, в частности вышеуказанных заболеваний.

Настоящее изобретение также относится к применению соединений по настоящему изобретению в способе лечения и/или профилактики заболеваний, в частности вышеуказанных заболеваний.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения и/или профилактики заболеваний, в частности вышеуказанных заболеваний, в котором используется эффективное количество по меньшей мере одного из соединений согласно изобретению.

В соответствии с еще одним аспектом настоящее изобретение охватывает фармацевтические комбинации, в частности лекарственные средства, содержащие по меньшей мере одно соединение общей формулы (I) настоящего изобретения и по меньшей мере один или несколько дополнительных активных фармацевтических ингредиентов, в частности, для лечения и/или профилактики заболеваний, в частности вышеуказанных заболеваний.

В частности, настоящее изобретение охватывает фармацевтическую комбинацию, которая содер-

жит:

один или несколько первых активных фармацевтических ингредиентов, в частности соединения общей формулы (I), как определено выше, и

один или несколько дополнительных активных фармацевтических ингредиентов, в частности, для лечения и/или профилактики заболеваний, в частности вышеуказанных заболеваний.

Термин "комбинация" в настоящем изобретении используется в значении, известном специалистам в данной области, и может представлять фиксированную комбинацию, нефиксированную комбинацию или составный комплект.

Термин "фиксированная комбинация" в настоящем изобретении используется в значении, известном специалистам в данной области, и обозначает комбинацию, в которой, например, указанный первый активный фармацевтический ингредиент, например одно или несколько соединений общей формулы (I) настоящего изобретения, и второй активный фармацевтический ингредиент присутствуют вместе в одной единичной лекарственной форме или в виде монопрепарата. В качестве одного из примеров "фиксированной комбинации" можно привести фармацевтическую композицию, где первый активный фармацевтический ингредиент и второй активный фармацевтический ингредиент присутствуют в смеси для одновременного введения, например, в виде препаративной формы. В качестве еще одного примера "фиксированной комбинации" можно привести фармацевтическую композицию, где первый активный фармацевтический ингредиент и второй активный фармацевтический ингредиент присутствуют в одной единичной лекарственной форме, при этом они не являются смесью.

Термин "нефиксированная комбинация" или "составный комплект" в настоящем изобретении используется в значении, известном специалистам в данной области, и обозначает комбинацию, в которой первый активный фармацевтический ингредиент и второй активный фармацевтический ингредиент присутствуют в более чем в одной лекарственной форме. В качестве одного примера нефиксированной комбинации или составного комплекта можно привести комбинацию, в которой первый активный фармацевтический ингредиент и второй активный фармацевтический ингредиент присутствуют отдельно. Компоненты нефиксированной комбинации или составного комплекта могут вводиться отдельно, по очереди, одновременно, а также последовательно в определенном одновременном или хронологическом порядке.

Соединения по настоящему изобретению можно применять в виде отдельного фармацевтического препарата или в сочетании с одним или несколькими дополнительными активными фармацевтическими ингредиентами при условии, что комбинация этих веществ не приводит к появлению негативных эффектов, делающих применение такой комбинации невозможным. Настоящее изобретение также охватывает такие фармацевтические комбинации. Например, соединения настоящего изобретения могут быть использованы в комбинации с известными средствами для лечения и/или профилактики заболеваний, в частности вышеуказанных заболеваний.

В частности, соединения по настоящему изобретению могут применяться в виде комбинированного препарата с фиксированной дозировкой или по отдельности со следующими веществами:

антитромботические средства, например и предпочтительно из группы ингибиторов агрегации тромбоцитов, антикоагулирующих и профибринолитических средств;

средства, понижающие кровяное давление, например и предпочтительно из группы блокаторов кальциевых каналов, антагонистов ангиотензина АП, ингибиторы АПФ, ингибиторы нейтральной эндопептидазы, ингибиторы вазопептидазы, антагонисты рецепторов эндотелина, ингибиторы ренина, альфа-блокаторы, бета-блокаторы, антагонисты минералокортикоидного рецептора и диуретики;

противодиабетические средства (гипогликемические или гипогликемические средства), такие, например и предпочтительно, как инсулин и его производные, сульфонилмочевины, бигуаниды, тиазолидиндионы, акарбоза, ингибиторы DPP4 (дипептидилпептидазы-4), аналоги GLP-1 или ингибиторы SGLT (ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера) (глифлозины);

органические нитраты и NO-доноры (доноры оксида азота), например нитропруссид натрия, нитроглицерин, изосорбид мононитрат, изосорбида динитрат, молсидомин или SIN-1 и ингаляционный оксид азота;

ингибиторы распада циклического гуанозинмонофосфата (сGMP), например ингибиторы фосфодиэстеразы (PDE) 1, 2, 5 и/или 9, в частности ингибиторы PDE-5, такие как силденафил, варденафил, тadalafil, уденафил, дазантафил, аванафил, мироденафил, лоденафил, СТР-499 или PF-00489791;

натрийуретические пептиды, такие, например, как атриальный натрийуретический пептид (ANP, анаритид), натрийуретический пептид В-типа или натрийуретический пептид головного мозга (BNP, неситритид), натрийуретический пептид С-типа (CNP) или уродилатин;

кальциевые сенсбилизаторы, такие, например и предпочтительно, как левосимендан;

NO- и гемнезависимые активаторы растворимой гуанилатциклазы (sGC), например и предпочтительно соединения, описанные в WO 01/19355, WO 01/19776, WO 01/19778, WO 01/19780, WO 02/070462 и WO 02/070510;

NO-независимые, но гемзависимые активаторы гуанилатциклазы (sGC), например и предпочтительно соединения, описанные в WO 00/06568, WO 00/06569, WO 02/42301, WO 03/095451, WO 2011/147809, WO 2012/004258, WO 2012/028647 и WO 2012/059549;

стимуляторы синтеза сGMP, например и предпочтительно модуляторы sGC, например и предпочтительно риоцигулат, цинацигулат, верицигулат или BAY 1101042;

ингибиторы эластазы нейтрофилов человека (HNE), такие как, например, сивелестат или DX-890 (релтран);

ингибиторы каскада сигнальной трансдукции, в частности ингибиторы тирозин-киназы и/или серин/треонин-киназы, такие как, например, нинтеданиб, дазатиниб, нилотиниб, бозутиниб, регорафениб, сорафениб, сунитиниб, цедираниб, акситиниб, телатиниб, иматиниб, бриваниб, пазопаниб, ваталаниб, гефитиниб, эрлотиниб, лапатиниб, канертиниб, лестауртиниб, пелитиниб, семаксаниб или тандутиниб;

соединения, влияющие на энергетический метаболизм в сердце, такие как, например и предпочтительно этомоксир, дихлорацетат, ранолазин или триметазидин, или полные или частичные агонисты рецепторов аденозина A1, такие как GS-9667 (ранее известные как CVT-3619), кападенозон или неладенозон биаланат (BAY 1067197);

соединения, влияющие на частоту сердечных сокращений, такие как, например и предпочтительно, ивабрадин;

активаторы сердечного миозина, такие как, например и предпочтительно, омекамтив мекарбил (СК-1827452);

противовоспалительные средства, такие как нестероидные противовоспалительные средства (NSAID), включая ацетилсалициловую кислоту (аспирин), ибупрофен и напроксен, глюкокортикоиды, такие как, например и предпочтительно, преднизон, преднизолон, метилпреднизолон, триамцинолон, дексаметазон, беклометазон, бетаметазон, флунизолит, будесонид или флутиказон, производные 5-аминосалициловой кислоты, антагонисты лейкотриена, TNF-альфа ингибиторы и антагонисты хемокиновых рецепторов, такие как ингибиторы CCR1, 2 и/или 5;

средства, влияющие на жировой обмен, например и предпочтительно из группы агонистов рецептора тиреоидных гормонов, ингибиторов синтеза холестерина, таких как, например, и предпочтительно ингибиторы синтеза HMG-CoA-редуктазы или сквалена, ингибиторов АСАТ (ацил-CoA-холестеролацилтрансферазы), ингибиторов СЕТР (белка переноса холестерилового эфира), ингибиторов МТР (микросомального белка передачи триглицеридов), PPAR-альфа-, PPAR-гамма- и/или PPAR-дельта-агонистов, ингибиторов адсорбции холестерина, ингибиторов липазы, полимерных адсорбентов желчной кислоты, ингибиторов повторной абсорбции желчных кислот и антагонистов липопротеина (а).

Термин "антитромботические средства" предпочтительно означает соединения из группы ингибиторов агрегации тромбоцитов, антикоагулирующих и профибринолитических средств.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения соединения согласно изобретению вводят в комбинации с ингибитором агрегации тромбоцитов, например и предпочтительно с аспирином, клопидогрелем, тиклопидином или дипиридамолом.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения соединения согласно изобретению вводят в комбинации с ингибитором тромбина, например и предпочтительно с ксимелагатраном, дабигатраном, мелагатраном, бивалирудином или эноксапарином.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения соединения согласно изобретению вводят в комбинации с антагонистом GPIIb/IIIa, например и предпочтительно с тирофибаном или абциксимабом.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения соединения согласно изобретению вводят в комбинации с ингибитором фактора Ха, например и предпочтительно с ривароксабаном, аписксабаном, отамиксабаном, фидексабаном, разаксабаном, фондапаринуксом, идрапаринуксом, DU-176b, PMD-3112, YM-150, KFA-1982, EMD-503982, MCM-17, млN-1021, DX 9065a, DPC 906, JTV 803, SSR-126512 или SSR-128428.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения соединения согласно изобретению вводят в комбинации с гепарином или производным низкомолекулярного гепарина.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения соединения согласно изобретению вводят в комбинации с антагонистом витамина К, например и предпочтительно с кумарином.

Термин "средства, понижающие кровяное давление" предпочтительно относится к соединениям из группы блокаторов кальциевых каналов, антагонистов ангиотензина АII, ингибиторам АПФ, ингибиторам нейтральной эндопептидазы, ингибиторам вазопептидазы, антагонистам рецепторов эндотелина, ингибиторам ренина, альфа-блокаторам, бета-блокаторам, антагонистам минералокортикоидного рецептора и диуретикам.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения соединения согласно изобретению вводят в комбинации с блокатором кальциевых каналов, например и предпочтительно с нифедипином, амлодипином, верапамилом или дилтиаземом.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения соединения согласно изобретению вводят в комбинации с блокатором альфа-1-рецепторов, например и предпочтительно с празозином или тамсулозином.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения соединения согласно изобретению вводят в комбинации с бета-блокатором, например и предпочтительно с пропранололом, атенололом, тимо-

лолом, пиндололом, алпренололом, окспренололом, пенбутололом, бупранололом, метипранололом, надололом, мепиндололом, каразололом, соталолом, метопрололом, бетаксоллолом, целипрололом, бисопрололом, картеололом, эсмололом, лабеталолом, карведилолом, адапрололом, ландиололом, небивололом, эпанололом или буциндололом.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения соединения согласно изобретению вводят в комбинации с антагонистом ангиотензина АII, например и предпочтительно с лозартаном, кандесартаном, валсартаном, телмисартаном, ирбесартаном, олмесартаном, эпросартаном, эмбурсартаном или азилсартаном.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения соединения согласно изобретению вводят в комбинации с ингибитором вазопептидазы или ингибитором нейтральной эндопептидазы (NEP), таким как, например и предпочтительно сакубитрил, омапатрилат или AVE-7688.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения соединения согласно изобретению вводят в комбинации с двойным антагонистом рецепторов АII/ингибитором NEP (ARNI), например и предпочтительно с LCZ696.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения соединения согласно изобретению вводят в комбинации с ингибитором ACE, например и предпочтительно с эналаприлом, каптоприлом, лизиноприлом, рамиприлом, делаприлом, фозиноприлом, хинаприлом, периндоприлом, беназеприлом или трандоприлом.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения соединения согласно изобретению вводят в комбинации с антагонистом рецепторов эндотелина, например и предпочтительно с бозентаном, дарузентаном, амбризентаном, тезозентаном, ситаксзентаном, авозентаном, мацитентаном или атразентаном.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения соединения согласно изобретению вводят в комбинации с ингибитором ренина, например и предпочтительно с алискиреном, SPP-600 или SPP-800.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения соединения согласно изобретению вводят в комбинации с антагонистом минералокортикоидного рецептора, например и предпочтительно с финереноном, спиронолактоном, канреноном, канреноатом калия, эплереноном, эсаксереноном (CS-3150) или апарареноном (MT-3995).

В предпочтительном варианте осуществления изобретения соединения согласно изобретению вводят в комбинации с мочегонным средством, например и предпочтительно с фуросемидом, буметанидом, пиретанидом, торсемидом, бендрофлуметиазидом, хлортиазидом, гидрохлортиазидом, ксипамидом, индапамидом, гидрофлуметиазидом, метиклотиазидом, политиазидом, трихлорметиазидом, хлорталидоном, метолазоном, хинетазоном, ацетазоламидом, дихлорфенамидом, метазоламидом, глицерином, изосорбидом, маннитом, амилоридом или триамтереном.

Термин "средства, влияющие на жировой обмен" предпочтительно означает соединения из группы ингибиторов СЕТР, агонистов рецептора тиреоидных гормонов, ингибиторов синтеза холестерина, таких как ингибиторы синтеза HMG-CoA-редуктазы или сквалена, ингибиторов АСАТ (ацил-CoA-холестеролацилтрансферазы), ингибиторов МТР (микросомального белка передачи триглицеридов), PPAR-альфа-, PPAR-гамма- и/или PPAR-дельта-агонистов, ингибиторов адсорбции холестерина, полимерных адсорбентов желчной кислоты, ингибиторов повторной адсорбции желчных кислот, ингибиторов липазы и антагонистов липопротеина (а).

В предпочтительном варианте осуществления изобретения соединения согласно изобретению вводят в комбинации с ингибитором СЕТР (белка переносчика эфира холестерина), например и предпочтительно с далцетрапибом, анацетрапибом, ВАУ 60-5521 или СЕТР-вакциной (Avant).

В предпочтительном варианте осуществления изобретения соединения согласно изобретению вводят в комбинации с агонистом рецептора тиреоидных гормонов, например и предпочтительно с D-тироксином, 3,5,3'-трийодотиронином (Т3), CGS 23425 или акситиромом (CGS 26214).

В предпочтительном варианте осуществления изобретения соединения согласно изобретению вводят в комбинации с ингибитором HMG-CoA-редуктазы из класса статинов, например и предпочтительно с ловастатином, симвастатином, правастатином, флувастатином, аторвастатином, розувастатином или питавастатином.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения соединения согласно изобретению вводят в комбинации с ингибитором синтеза сквалена, например и предпочтительно с BMS-188494 или ТАК-475.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения соединения согласно изобретению вводят в комбинации с ингибитором АСАТ, например и предпочтительно с авасимибом, мелинамидом, пактимибом, эфлудимибом или SMP-797.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения соединения согласно изобретению вводят в комбинации с ингибитором МТР, например и предпочтительно с имплитапидом, R-103757, BMS-201038 или JTT-130.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения соединения согласно изобретению вво-

дят в комбинации с PPAR-гамма-агонистом, например и предпочтительно с пиоглитазоном или розигли-тазоном.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения соединения согласно изобретению вводят в комбинации с PPAR-дельта-агонистом, например и предпочтительно с GW 501516 или BAY 68-5042.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения соединения согласно изобретению вводят в комбинации с ингибитором адсорбции холестерина, например и предпочтительно с эзетимибом, тиквезидом или памаквезидом.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения соединения согласно изобретению вводят в комбинации с ингибитором липазы, например и предпочтительно с орлистатом.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения соединения согласно изобретению вводят в комбинации с полимерным адсорбентом желчной кислоты, например и предпочтительно с холестирамином, колестиполом, колесолвамом, холестагелем или колестимидом.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения соединения согласно изобретению вводят в комбинации с ингибитором реабсорбции желчной кислоты, например и предпочтительно с ингиби-торами ASBT (апикального натрийзависимого транспортера желчной кислоты) (=IBAT), такими как AZD-7806, S-8921, AK-105, BARI-1741, SC-435 или SC-635.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения соединения согласно изобретению вводят в комбинации с антагонистом липопротеина(а), например и предпочтительно с гемкабенкальцием (CI-1027) или никотиновой кислотой.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения соединения согласно изобретению вводят в комбинации с антагонистом TGF-бета (трансформирующего ростового фактора бета), в виде при-мера и предпочтительно с пирфенидоном или фрезолимуабом.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения соединения согласно изобретению вводят в комбинации с ингибиторами HIF-PH (гипоксия-индуцируемых факторов и пролилгидроксилазы), в виде примера и предпочтительно с молидустатом или роксадустатом.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения соединения согласно изобретению вводят в комбинации с антагонистом хемокинового рецептора CCR2, в виде примера и предпочтительно с CCX-140.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения соединения согласно изобретению вводят в комбинации с антагонистом TNF-альфа (фактора некроза опухоли альфа), в виде примера и пред-почтительно с адалимумабом.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения соединения согласно изобретению вводят в комбинации с ингибитором галектина-3, в виде примера и предпочтительно с GCS-100.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения соединения согласно изобретению вводят в комбинации с агонистом BMP-7 (костного морфогенетического белка 7), в виде примера и пред-почтительно с THR-184.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения соединения согласно изобретению вводят в комбинации с ингибитором NOX1/4 (НАДФН-оксидазы), в виде примера и предпочтительно с GKT-137831.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения соединения согласно изобретению вводят в комбинации с лекарственным средством, влияющим на метаболизм витамина D, в виде примера и предпочтительно с холекальциферолом или паракальцитолом.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения соединения согласно изобретению вводят в комбинации с цитостатическим средством, в виде примера и предпочтительно с циклофосфамидом.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения соединения согласно изобретению вводят в комбинации с иммуносупрессивным средством, в виде примера и предпочтительно с циклоспори-ном.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения соединения согласно изобретению вводят в комбинации с фосфатсвязывающим средством, в виде примера и предпочтительно с севеламером или карбонатом лантана.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения соединения согласно изобретению вводят в комбинации с кальцимитетиком для лечения гиперфункции паращитовидных желез.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения соединения согласно изобретению вводят в комбинации со средством для лечения недостатка железа, в виде примера и предпочтительно с же-лезосодержащими препаратами.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения соединения согласно изобретению вводят в комбинации со средствами для лечения гиперурикемии, в виде примера и предпочтительно с алло-пуринолом или расбуриказой.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения соединения согласно изобретению вводят в комбинации с гликопротеиновым гормоном для лечения анемии, в виде примера и предпочтительно с эритропоетином.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения соединения согласно изобретению вводят в комбинации с биопрепаратами для иммунотерапии, в виде примера и предпочтительно с абатацептом, ритуксимабом, экулизумабом или белимумабом.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения соединения согласно изобретению вводят в комбинации с ингибиторами янус-киназы, в виде примера и предпочтительно с руксолитинибом, тофацитинибом, барицитинибом, СУТ387, GSK2586184, лестауртинибом, пакритинибом (SB1518) или TG101348.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения соединения согласно изобретению вводят в комбинации с аналогами простаглицина для лечения микротромбоза.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения соединения согласно изобретению вводят в комбинации с алкалотерапией, в виде примера и предпочтительно с бикарбонатом натрия.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения соединения согласно изобретению вводят в комбинации с ингибитором mTOR (мишени рапамицина у млекопитающих), в виде примера и предпочтительно с эверолимусом или рапамицином.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения соединения согласно изобретению вводят в комбинации с ингибитором NHE3 (антипортера гидрида натрия 3), в виде примера и предпочтительно с AZD1722.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения соединения согласно изобретению вводят в комбинации с модулятором eNOS (эндотелиальной NO-синтазы), в виде примера и предпочтительно с сапроптеринном.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения соединения согласно изобретению вводят в комбинации с ингибитором CTGF (фактора роста соединительной ткани), в виде примера и предпочтительно с FG-3019.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения соединения согласно изобретению вводят в комбинации с противодиабетическими средствами (гипогликемическими или гипогликемическими средствами), такими, например и предпочтительно, как инсулин и его производные, сульфонилмочевинами, такими как толбутамид, карбутамид, ацетогексамид, хлорпропамид, глипизид, гликлазид, глибенкламид, глибурид, глиборнурид, гликвидон, глизоксепид, гликлопирамид, глимепирид, JB253 и JB558, меглитиниды, такие как репаглинид и натеглинид, бигуанидами, такими как метформин и буформин, тиазолидиндионами, такими как росиглитазон и пиоглитазон, ингибиторами альфа-глюкозидазы, такими как миглитол, акарбоза и воглибоза, ингибиторами DPP4 (дипептидилпептидазы-4), такими как вилдаглиптин, ситаглиптин, саксаглиптин, линаглиптин, алоглиптин, септаглиптин и тенелиглиптин, аналогами GLP-1, такими как эксенатид (также эксендин-4, лираглутид, ликсисенатид и таспоглутид), или ингибиторами SGLT (ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера) (глифозинами), такими как канаглифлозин, дапаглифлозин и эмпаглифлозин.

В предпочтительном частном варианте осуществления соединения настоящего изобретения вводят в комбинации с одним или несколькими дополнительными лекарственными препаратами, выбранными из группы, состоящей из диуретиков, антагонистов ангиотензина АП, ингибиторов АПФ, блокаторов бета-рецепторов, антагонистов минералокортикоидного рецептора, противодиабетических средств, органических нитратов и доноров NO, активаторов и стимуляторов растворимой гуанилатциклазы (sGC) и средств с положительным инотропным действием.

В соответствии с еще одним особенно предпочтительным вариантом осуществления изобретения соединения настоящего изобретения вводят в комбинации с одним или несколькими дополнительными лекарственными препаратами, выбранными из группы, состоящей из диуретиков, антагонистов ангиотензина АП, ингибиторов АПФ, блокаторов бета-рецепторов, антагонистов минералокортикоидного рецептора, противодиабетических средств, органических нитратов и доноров NO, активаторов и стимуляторов растворимой гуанилатциклазы (sGC), противовоспалительных средств, иммунодепрессивных средств, фосфатсвязывающих препаратов и/или соединений, модулирующих метаболизм витамина D. Таким образом, в соответствии с еще одним вариантом осуществления настоящее изобретение касается фармацевтических композиций, содержащих по меньшей мере одно из соединений согласно изобретению и один или несколько дополнительных лекарственных препаратов для лечения и/или профилактики заболеваний, в частности вышеуказанных заболеваний.

Кроме того, соединения настоящего изобретения могут быть использованы (сами по себе или в фармацевтических составах) для диагностики или при проведении исследовательских работ или в качестве аналитических стандартных образцов и для других подобных целей, известных специалистам.

В случае, когда соединения по настоящему изобретению применяются в качестве лекарственных средств для человека или животных, они могут вводиться в чистом виде или в виде фармацевтического состава, содержащего, например, 0,1-99,5% (более предпочтительно 0,5-90%) активного ингредиента в сочетании с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами.

Таким образом, в другом аспекте настоящее изобретение касается фармацевтических композиций, содержащих по меньшей мере одно из соединений согласно изобретению и обычно одно или несколько инертных нетоксичных фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, а также к применению

таких композиций для лечения и/или профилактики заболеваний, в частности вышеуказанных заболеваний.

Соединения по настоящему изобретению могут иметь системную или местную активность. Для данных целей они могут применяться с использованием соответствующих способов введения, например перорально, парентерально, пульмонально (ингаляция), назально, лингвально, сублингвально, буккально, ректально, вагинально, дермально, трансдермально, конъюнктивально, через уши или с использованием имплантантов или стентов.

Соединения по настоящему изобретению могут применяться в таких формах для применения, которые соответствуют этим способам введения препарата.

Для перорального введения пригодны формы для применения в соответствии с известным уровнем техники, при использовании которых соединения по настоящему изобретению высвобождаются быстро и/или согласно модифицированной кинетике, например таблетки (с покрытием или без, например, с энтеросолюбильным покрытием или с покрытием, которое практически не растворимо или которое растворяется с задержкой и контролирует высвобождение соединения по настоящему изобретению), быстрорастворимые во рту таблетки или капсулы, покрытые пленочной оболочкой, лиофилизаты, покрытые пленочной оболочкой, капсулы (например, твердые или мягкие желатиновые капсулы), таблетки, покрытые сахарной оболочкой, гранулы, микросферы, порошки, эмульсии, суспензии, аэрозоли или растворы. Соединения согласно изобретению могут быть использованы в лекарственных формах в кристаллической и/или аморфной форме и/или в виде раствора.

Парентеральное введение может осуществляться без этапа всасывания (например, внутривенное введение, внутриартериальное введение, интракардиальное введение, интраспинальное введение или эндолумбальное введение) или может включать всасывание (например, внутримышечное, подкожное, внутрикожное, чрескожное или интраперитонеальное введение). Формами, пригодными для парентерального введения, являются, помимо прочего, препараты для инъекций и инфузий в форме растворов, суспензий, эмульсий, лиофилизатов или стерильных порошков.

Примерами форм, пригодных для других путей введения, являются фармацевтические формы для ингаляций (помимо прочего, порошковые ингаляторы, аэрозольные ингаляторы), назальные капли, растворы или спреи, таблетки, капсулы, капсулы-имплантаты, капсулы, покрытые пленочной оболочкой, для лингвального, сублингвального или буккального применения; суппозитории; глазные капли, глазные мази, глазные ванночки, вставки в глаза, ушные капли, ушные спреи, ушные порошки, препараты для промывки ушей, ушные тампоны, вагинальные капсулы, водные суспензии (лосьоны, смеси для взбалтывания), липофильные суспензии, эмульсии, мази, кремы, трансдермальные терапевтические системы (например, пластыри), молочко, пастообразные составы, пены, пылевидные порошки, импланты или стенты.

Соединения по настоящему изобретению могут входить в состав перечисленных форм для применения. Это может происходить известными способами, путем смешивания с фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами. Фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества включают, помимо прочего, следующие вещества:

наполнители и носители (например, целлюлоза, микрокристаллическая целлюлоза (такая как, например, Avicel®), лактоза, маннит, крахмал, фосфат кальция (например, Di-Cafos®)),

мазевые основы (например, вазелиновое масло, парафины, триглицериды, воски, шерстяной воск, спирты шерстного воска, ланолин, мазь-эмульсия, полиэтиленгликоли),

основания для суппозиториев (например, полиэтиленгликоли, какао-масло, твердый жир),

растворители (например, вода, этанол, изопропанол, глицерин, пропиленгликоль, среднецепочечные триглицериды, жирные масла, жидкие полиэтиленгликоли, парафины),

поверхностно-активные вещества, эмульгаторы, дисперсанты или смачивающие вещества (например, додецилсульфат натрия), лецитин, фосфолипиды, жирные спирты (такие как, например, Lanette®), сложные эфиры жирных кислот сорбита (такие как, например, Span®), сложные эфиры жирных кислот полиоксиэтилensorбитана (такие как, например, Tween®), глицериды жирных кислот полиоксиэтилена (такие как, например, Stenophor®), сложные эфиры жирных кислот полиоксиэтилена, простые эфиры жирных кислот полиоксиэтилена, сложные эфиры жирных кислот глицерина, полоксамеры (такие как, например, Pluronic®),

буферы, кислоты и основания (например, фосфаты, карбонаты, лимонная кислота, уксусная кислота, хлористоводородная кислота, раствор гидроксида натрия, карбонат аммония, трометанол, триэтаноламин),

изотонические средства (например, глюкоза, хлорид натрия),

адсорбенты (например, тонко диспергированная двуокись кремния),

агенты, повышающие вязкость, гелеобразующие вещества, загустители и/или связывающие вещества (например, поливинилпирролидон, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза натрия),

крахмал, карбомеры, полиакриловые кислоты (такие как, например, Carbopol®); альгинаты, желатин),

разрыхлители (например, модифицированный крахмал, карбоксиметилцеллюлоза натрия, натрия крахмалгликолят (например, Explotab®), структурированный поливинилпирролидон, кроскармеллоза натрия (например, AcDiSol®)),

регуляторы потока, лубриканты, вещества, обеспечивающие скольжение, и средства, способствующие разъему пресс-формы (например, стеарат магния, стеариновая кислота, тальк, тонкодисперсная окись кремния (например, Aerosil®)),

материалы для нанесения покрытия (например, сахар, шеллак) и пленкообразователи для образования пленок или диффузионных мембран, быстрорастворимых или согласно модифицированной кинетике (например, поливинилпирролидоны (такие как, например, Kollidon®), поливиниловый спирт, гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, этилцеллюлоза, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетат целлюлозы, целлюлозы ацетат фталат, полиакрилаты, полиметакрилаты, такие как, например, Eudragit®)),

материалы для изготовления капсул (например, желатин, гидроксипропилметилцеллюлоза),

синтетические полимеры (например, полилактиды, полигликолиды, полиакрилаты, полиметакрилаты (такие как, например, Eudragit®), поливинилпирролидоны (такие как, например, Kollidon®), поливиниловые спирты, поливинилацетаты, полиэтиленоксиды, полиэтиленгликоли и их сополимеры и блок-сополимеры),

пластификаторы (например, полиэтиленгликоли, пропиленгликоль, глицерин, триацетин, триацетилцитрат, дибутилфталат),

усилители всасывания,

стабилизаторы (например, антиоксиданты, такие как, например, аскорбиновая кислота, аскорбилпальмитат, аскорбинат натрия, бутилгидроксианизол, бутилгидрокситолуол, пропилгаллат),

консерванты (например, парабены, сорбиновая кислота, тиомерсал, хлорид бензалкония, хлоргексидин ацетат, бензоат натрия),

красители (например, неорганические пигменты, такие как, например, оксиды железа, диоксид титана),

ароматизаторы, подсластители, вещества, исправляющие вкус и/или запах.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей по меньшей мере одно соединение по настоящему изобретению и, как правило, одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, а также к применению такой композиции в соответствии с настоящим изобретением.

Эффективная доза соединений по изобретению, необходимая для лечения каждого из указанных показаний, может быть без труда определена на основе стандартных лабораторных методов для оценки соединений, используемых для лечения сердечно-сосудистых расстройств и нарушений функции почек, путем стандартных испытаний на токсичность и стандартных фармакологических анализов для определения лечения вышеуказанных патологических состояний у млекопитающих, а также на основе сравнения результатов этих испытаний и анализов с результатами анализов действия известных активных ингредиентов или лекарственных средств, используемых для лечения таких патологических состояний. Количество активного ингредиента, которое необходимо ввести при лечении одного из этих заболеваний, может варьироваться в широких пределах в зависимости от конкретного соединения и употребляемой единицы дозирования, способа введения, периода лечения, возраста и пола пациента, а также природы и степени патологического состояния.

Общее количество активного ингредиента, которое необходимо принять, будет в основном варьироваться от приблизительно 0,001 до приблизительно 200 мг/кг массы тела в день, предпочтительно от приблизительно 0,01 до приблизительно 20 мг/кг массы тела в день. Клинически применимые схемы введения препарата могут варьироваться от приема 1-3 раза в день до приема раз в четыре недели. Кроме того, для того, чтобы обеспечить улучшенный общий баланс между фармакологическим эффектом препарата и переносимостью пациента, может быть целесообразно предусмотреть период "лекарственных каникул", то есть определенный период, когда введение препарата пациенту временно прекращается. Единица дозирования может содержать от приблизительно 0,5 до приблизительно 1500 мг активного ингредиента и может приниматься один или более раз в день или реже чем один раз в день. Дневная доза для введения в виде инъекций, включая внутривенные, внутримышечные, подкожные и парентеральные инъекции, а также использование методов инфузионной терапии в среднем предпочтительно составит 0,01-200 мг/кг общей массы тела. В качестве примера соединение по настоящему изобретению может вводиться парентерально с дозировкой в диапазоне приблизительно 0,001-10 мг/кг массы тела, предпочтительно приблизительно 0,01-1 мг/кг массы тела. При пероральном применении типичная доза составляет приблизительно 0,01-100 мг/кг массы тела, предпочтительно приблизительно 0,01-20 мг/кг массы тела и более предпочтительно приблизительно 0,1-10 мг/кг массы тела. Значения, включенные в вышеуказанные диапазоны, также входят в объем настоящего изобретения.

Конечно, конкретные схемы приема лекарственных средств в начале и в ходе лечения для каждого пациента будут варьироваться в зависимости от природы и тяжести патологического состояния, которые

устанавливает лечащий врач, ставящий диагноз, а также в зависимости от активности конкретного используемого соединения, возраста и общего состояния пациента, времени приема, способа применения, скорости выведения лекарственного средства из организма, комбинаций лекарственных средств и других подобных факторов. Нужный способ лечения и количество доз соединения по настоящему изобретению, или его фармацевтически приемлемой соли, или сложного эфира, или состава, содержащего такие соединения, могут быть установлены специалистами в данной области посредством стандартных медицинских тестов.

Настоящее изобретение иллюстрируется с помощью вариантов осуществления изобретения, указанных в примерах. Настоящее изобретение не ограничивается данными примерами.

В приведенных ниже тестах и примерах, если не указано иное, процентные соотношения приведены в соотношении по массе; доли также даны по массе. Отношения для растворителей, степень разбавления и концентрации, указанные для растворов жидкость/жидкость, основаны на объемном соотношении.

Экспериментальный раздел

Формы пиков NMR приведены в соответствии с тем, как они присутствуют в спектрах, возможные эффекты более высокого порядка не учитывались. Химические наименования генерировались с использованием программного обеспечения ACD/Name от ACD/Labs. В некоторых случаях вместо наименований, созданных с помощью ACD/Name, использовались общепринятые наименования коммерчески доступных реагентов.

В табл. 1 ниже приведены сокращения, не объясненные по тексту документа, которые используются в настоящем параграфе и в разделе "Примеры". Другие аббревиатуры используются в обычных значениях, известных специалистам.

Таблица 1

Сокращения
В следующей таблице приведены сокращения, используемые в настоящем документе

Аббревиатура	Значение
br	широкий сигнал (сигнал $^1\text{H-NMR}$)
CI	химическая ионизация
d	дублет (сигнал $^1\text{H-NMR}$)
dd	дублет дублетов (сигнал $^1\text{H-NMR}$)
DMSO	диметилсульфоксид
ESI	ионизация электрораспылением (ES)
h	час(ы)
HPLC	ВЭЖХ (высокоэффективная жидкостная хроматография)
LC-MS	жидкостная хроматография с масс-спектрометрией
m	мультиплет (сигнал $^1\text{H-NMR}$)
мин	минута (минуты)
MS	масс-спектрометрия
NMR	ядерная магнитно-резонансная спектроскопия, химические сдвиги (δ): в ppm. Химические сдвиги корректировались путем настройки сигнала DMSO на 2,50 ppm, если не указано иное.
Rt	продолжительность обработки (измерена путем ВЭЖХ или СВЭЖХ) в минутах
s	синглет (сигнал $^1\text{H-NMR}$)
SQD	одиночный квадрупольный детектор
t	триплет (сигнал $^1\text{H-NMR}$)
THF	тетрагидрофуран
UPLC	сверхпроизводительная жидкостная хроматография

Различные аспекты изобретения, описанные в этой заявке, поясняются следующими примерами, при этом не подразумевается, что указанные примеры каким-либо образом ограничивают объем изобретения.

Примеры тестовых экспериментов, описанные в настоящем документе, служат исключительно для пояснения; объем изобретения не ограничен приведенными примерами.

Экспериментальный раздел - общая часть

Все реагенты, синтез которых не описан в экспериментальной части, являются либо коммерчески доступными, либо являются известными соединениями, либо могут быть получены из известных соединений способами, известными специалистам.

Для соединений и промежуточных продуктов, полученных способами настоящего изобретения, может потребоваться очистка. Специалисту в данной области хорошо известны способы очищения органических соединений; для одного и того же соединения может существовать несколько способов очищения. В некоторых случаях очищение может быть не обязательным. В некоторых случаях соединения могут очищаться путем кристаллизации. В некоторых случаях примеси можно удалять путем перемешивания с использованием подходящего растворителя. В некоторых случаях соединения могут быть очищены путем хроматографии, в частности колоночной флэш-хроматографии, с использованием, например, заполненных картриджей с силикагелем, например картриджей Biotage SNAP KP-Sil® или KP-NH® в комбинации с подходящей системой автоочистки Biotage (SP4® или Isolera One®), и элюентами, такими как, например, градиенты гексан/этилацетат или дихлорметан/метанол. В некоторых случаях соединения могут быть очищены путем препаративной ВЭЖХ с использованием, например, автоочистителя Уотерса, снабженного детектором на диодной матрице, и/или спектрометра для масс-спектрометрии с ионизацией электрораспылением в режиме реального времени в сочетании с подходящей заполненной колонкой с обращенной фазой и элюентами, такими, например, как градиенты воды или ацетонитрила, которые могут содержать добавки, такие как трифторуксусная кислота, муравьиная кислота или водный раствор аммиака.

В некоторых случаях в результате применения вышеописанных способов очистки могут быть получены соединения настоящего изобретения, обладающие в достаточной степени основной или кислотной функциональностью в виде соли; в частности, в качестве примера соединения настоящего изобретения, которое имеет в достаточной степени основную функциональность, можно привести трифторацетат или формиат, например, или, в частности, в качестве примера соединения настоящего изобретения, которое имеет в достаточной степени кислотную функциональность, можно привести соль аммония. Соль такого типа может быть трансформирована в свободное основание или в форму свободной кислоты соответственно различными способами, известными специалисту, или может использоваться в последующих биологических анализах в виде соли. Следует понимать, что соединения по настоящему изобретению могут быть использованы в биологических анализах по количественному определению специфической биологической активности и в иных формах, помимо той специфической формы (например, соль, свободное основание и т.д.), которая выделена и описана в настоящем документе.

Стандартные процедуры UPLC-MS.

Метод 1 (LC/MS).

Прибор: Agilent MC Quad 6150; HPLC: Agilent 1290; колонка: Waters Acquity UPLC HSS T3 1,8 мк 50×2,1 мм; элюент А: 1 л воды+0,25 мл 99% муравьиной кислоты, элюент В: 1 л ацетонитрила+0,25 мл 99% муравьиной кислоты; градиент: 0,0 мин 90% А→0,3 мин 90% А→1,7 мин 5% А→3,0 мин 5% А печь: 50°C; расход: 1.20 мл/мин; УФ-детекция: 205-305 нм.

Метод 2 (LC/MS).

Прибор: Waters ACQUITY SQD UPLC System; колонка: Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8 мк 50×1 мм; элюент А: 1 л воды+0.25 мл 99% муравьиной кислоты, элюент В: 1 л ацетонитрила+0.25 мл 99% муравьиной кислоты; градиент: 0.0 мин 90% А→1.2 мин 5% А→2.0 мин 5% А печь: 50°C; расход: 0.40 мл/мин; УФ-детекция: 208-400 нм.

Метод 3 (LC/MS).

Прибор MS: Thermo Scientific FT-MS; Geratetyp UHPLC+: Thermo Scientific UltiMate 3000; колонка: Waters, HSST3, 2.1×75 мм, C18 1.8 мкм; элюент А: 1 л воды+0.01% муравьиной кислоты; элюент В: 1 л ацетонитрила+0.01% муравьиной кислоты; градиент: 0.0 мин 10% В→2.5 мин 95% В→3.5 мин 95% В; печь: 50°C; расход: 0.90 мл/мин; УФ-детекция: 210 нм/ оптимальный контур интегрирования 210-300 нм.

Метод 4 (LC/MS).

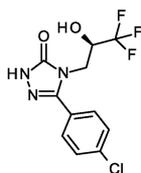
Прибор: Waters ACQUITY SQD UPLC System; колонка: Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8 мк 50×1 мм; элюент А: 1 л воды+0.25 мл 99% муравьиной кислоты, элюент В: 1 л ацетонитрила+0.25 мл 99% муравьиной кислоты; градиент: 0.0 мин 95% А→6.0 мин 5% А→7.5 мин 5% А печь: 50°C; расход: 0.35 мл/мин; UV-детекция: 210-400 нм.

Метод 5 (препаративная ВЭЖХ).

Колонка: Chromatogex или Reprosil C18 10 мкм; 125×30 мм, расход: 75 мл/мин, время хроматографирования: 20 мин, детекция при 210 нм, элюент А: вода+0.1% муравьиной кислоты, элюент В: ацетонитрил+0.1% муравьиной кислоты; градиент: 3 мин 10% В; 17.5 мин : 95% В; 19.5 мин 100% В, 20 мин 10% В.

Экспериментальный раздел - исходные материалы и промежуточные соединения

Пример 1А. 5-(4-хлорфенил)-4-[(2R)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил]-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он

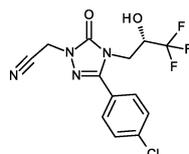


Раствор 5-(4-хлорфенил)-4-(3,3,3-трифтор-2,2-дигидроксипропил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-она (получение, описанное как пример 4А в WO 2010/105770-A1) (10.0 г, 30.9 ммоль), N-[(1R,2R)-2-амино-1,2-дифенилэтил]-4-метилбензолсульфонамида (56.6 мг, 154 мкмоль) и 1-метил-4-(пропан-2-ил)бензол-дихлоррутения (47.3 мг, 77.2 мкмоль) в этилацетате обработали триэтиламино (8.6 мл, 62 ммоль) с последующим добавлением муравьиной кислоты (5.8 мл, 150 ммоль). Полученную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 3 ч и затем охладили до комнатной температуры. Реакционную смесь разбавили хлористоводородной кислотой (70 мл, 1N). Органическую фазу промыли дважды хлористоводородной кислотой (1N). Водную фазу экстрагировали дважды этилацетатом. Объединенные органические фазы выпарили. Остаток снова ввели в метанол (22.5 мл), и полученную суспензию нагревали до 60°C до полного растворения твердого вещества. Добавили хлористоводородную кислоту (22.5 мл, 1N), и полученную суспензию нагревали при 78°C в течение 10 мин и охладили до комнатной температуры. Твердое вещество отфильтровали и высушили в вакууме. Твердое вещество снова ввели в хлористоводородную кислоту (30 мл, 1N), нагревали при 35°C. Полученную суспензию обработали метанолом (30 мл), нагревали 4 ч при 35°C и отфильтровали при 35°C. Раствор фильтрата выпарили с получением 4.9 г (ее=99.6%, 51% теор.) 5-(4-хлорфенил)-4-[(2R)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил]-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-она.

LC-MS (метод 3): $R_t=1.40$ мин; MS (ESIpos): $m/z=308$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO): δ [ppm]=12.10 (s, 1H), 7.52-7.79 (m, 4H), 6.84 (d, 1H), 3.54-4.52 (m, 3H).

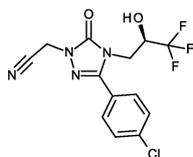
Пример 2А. {3-(4-Хлорфенил)-5-оксо-4-[(2S)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил]-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил}ацетонитрил



В 2-л реакционном сосуде 100 г (273 ммоль) {3-(4-хлорфенил)-5-оксо-4-[(2,5)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил]-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил}уксусной кислоты (получение, описанное как пример 8А в WO 2010/105770-A1), 43.3 г (547 ммоль) пиридина и 33 мг (0.3 ммоль) 4-диметиламинопиридина растворили в 300 мл ТГФ. Полученный раствор обработали при 5°C 52.8 г (438 ммоль) 2,2-диметилпропаноилхлорида более 15 мин, и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2.5 ч. После охлаждения до 0°C добавляли 183 мл 28%-го водного раствора аммиака более 1 ч, в то время как температуру раствора поддерживали в диапазоне 10-20°C, и полученную смесь затем перемешивали при 5°C в течение дополнительного периода времени 1 ч. Затем добавили 500 мл метил трет-бутилового эфира и 300 мл 20%-й водной лимонной кислоты, в то время как внутреннюю температуру поддерживали в диапазоне 10-20°C. Фазы разделили, и органическую фазу промыли 300 мл 20%-й водной лимонной кислоты с последующей промывкой 300 мл насыщенного водного раствора гидрокарбоната натрия и заключительной промывкой 300 мл 10%-го водного раствора хлористого натрия. Органическую фазу выпаривали при 60°C при пониженном давлении до получения остатка масла. Затем добавили 300 мл ТГФ, и раствор выпаривали снова, пока не был получен масляный раствор. Эту операцию повторили второй раз. Остаток масла снова ввели в 360 мл ТГФ и обрабатывали 172 г (820 ммоль) ангидрида трифтороуксусной кислоты более 20 мин при температуре 10-20°C. Полученный раствор затем перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавили 720 мл 4-метил-2-пентанона и 650 мл 7.5% водного раствора гидроксида натрия при температуре 10-20°C. В заключение значение pH привели к pH 9.5 с использованием 7.5%-го водного раствора гидроксида натрия. После разделения фаз органическую фазу промыли дважды 450 мл 10%-го водного раствора хлористого натрия. Органическую фазу выпарили при температуре 80°C при пониженном давлении, в то же время добавили 1200 мл н-гептана. Образованную суспензию охладили до 20°C, и образованное твердое вещество отфильтровали и промыли 200 мл н-гептана и затем высушили при пониженном давлении (50°C, 30 мбар) с получением 88 г (93% теор. вых.) {3-(4-хлорфенил)-5-оксо-4-[(2,5)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил]-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил}ацетонитрила в виде твердого вещества.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]=7.78 (d, 2H), 7.55 (d, 2H), 6.91 (d, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.34-4.23 (m, 1H), 3.98 (dd, 1H), 3.81 (dd, 1H).

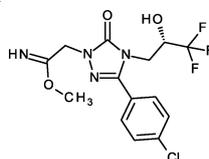
Пример 3А. {3-(4-хлорфенил)-5-оксо-4-[(2R)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил]-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил}ацетонитрил



Раствор 40 г (130 ммоль) 5-(4-хлорфенил)-4-[(2R)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил]-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-она (пример 1A) в 400 мл метилизобутил кетона обработали 17.9 г (143 ммоль) бром-ацетонитрила и 53.9 г (390 ммоль) карбоната калия и перемешивали в течение 4 ч при 60°C. После охлаждения до 20°C добавили 200 мл воды, и смесь перемешивали в течение 10 мин. После разделения фаз органическую фазу промыли 200 мл воды. Органическую фазу выпарили при 80°C при пониженном давлении, в то же время добавили 300 мл н-гептана. Образованную суспензию охладили до 20°C, и образованное твердое вещество отфильтровали и промыли 50 мл н-гептана и затем высушили при пониженном давлении (50°C, 30 мбар) с получением 25.2 г (56% теор. вых.) {3-(4-хлорфенил)-5-оксо-4-[(2R)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил]-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил}ацетонитрила.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]=7.78 (d, 2H), 7.65 (d, 2H), 6.91 (d, 1H), 5.17 (s, 2 H), 4.34-4.23 (m, 1 H), 3.98 (dd, 1H), 3.81 (dd, 1H).

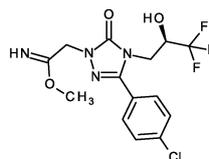
Пример 4A. Метил-2-{3-(4-хлорфенил)-5-оксо-4-[(2S)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил]-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил}этанимидат



В 4-л реакционном сосуде 200 г (576.9 ммоль) 3-(4-хлорфенил)-5-оксо-4-[(2S)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил]-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил}ацетонитрил (пример 2A) в 1600 мл метанола обработали 5.2 г (28 ммоль) метанолат натрия (30% в метаноле), и полученную смесь перемешивали при 50°C в течение 2.5 ч. Затем раствор выпаривали при 50°C при пониженном давлении, пока не был получен масляный раствор. Добавили 2000 мл метил трет-бутилового эфира, и раствор концентрировали до получения объема 800 мл. Затем добавили 3000 мл н-гептана, и была образована суспензия. После охлаждения при 20°C твердое вещество отфильтровали, промыли 500 мл н-гептана и затем высушили при пониженном давлении (50°C, 30 мбар) с получением 175 г (80% теор. вых.) метил 2-{3-(4-хлорфенил)-5-оксо-4-[(2S)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил]-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил}этанимидата в виде твердого вещества.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]=8.01 (s, 1H), 7.78 (d, 2H), 7.62 (d, 2H), 6.93 (br. s, 1H), 4.50 (s, 2 H), 4.35-4.23 (m, 1 H), 3.96 (dd, 1H), 3.81 (dd, 1H), 3.67 (s, 3 H).

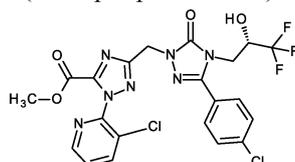
Пример 5A. Метил-2-{3-(4-хлорфенил)-5-оксо-4-[(2R)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил]-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил}этанимидат



Раствор 8.58 г (24.7 ммоль) {3-(4-хлорфенил)-5-оксо-4-[(2R)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил]-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил}ацетонитрил (пример 3A) в метаноле (43 мл) обработали 229 мкл (1.24 ммоль) раствора метоксида натрия (30% в метаноле). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и затем выпаривали с получением 9.31 г (99% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ [ppm]=8.01 (s, 1H), 7.81-7.58 (m, 4H), 7.00-6.84 (m, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.40-4.23 (m, 1H), 4.04-3.74 (m, 2H), 3.66 (s, 3H).

Пример 6A. Метил 3-({3-(4-хлорфенил)-5-оксо-4-[(2S)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил]-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил}метил)-1-(3-хлорпиридин-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксилат



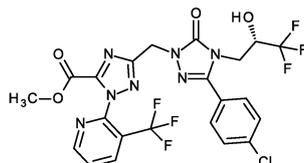
Раствор 150 мг метил-2-{3-(4-хлорфенил)-5-оксо-4-[(2S)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил]-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил}этанимидата (пример 4A) (26.4 ммоль) в 3 мл ТГФ охладили до 0°C и затем обработали 58.2 мг (0.48 ммоль) метил хлоркоацетата и 275 мкл (1.58 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина. Полученную смесь нагревали до комнатной температуры, перемешивали в течение

ние 1 ч и охлаждали снова до 0°C. Затем добавили 62.6 мг (0.436 ммоль) 3-хлор-2-гидразинопиридина, и реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и затем перемешивали в течение 1 ч с последующим перемешиванием в течение 1 ч при 120°C в закрытом флаконе при микроволновом излучении. Неочищенный продукт очистили посредством препаративной ВЭЖХ (метод 5). В результате лиофилизации содержащей целевой продукт фракции получили 25.3 мг (11% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3): $R_t=1.82$ мин; MS(ESIpos): $m/z=558.1[M+H]^+$.

1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): $\delta=8.70-8.24$ (m, 2H), 7.89-7.56 (m, 5H), 6.92 (d, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.46-4.20 (m, 1H), 3.79 (s, 5H).

Пример 7А. Метил 3-({3-(4-хлорфенил)-5-оксо-4-[(2S)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил]-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил}метил)-1-[3-(трифторометил)пиридин-2-ил]-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксилат

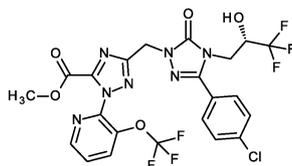


Раствор 1,0 г метил-2-{{3-(4-хлорфенил)-5-оксо-4-[(2S)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил]-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил}этанамидата (пример 4А) (2.64 ммоль) в 20 мл 1,4-диоксана охладили до 10°C и затем обработали 388 мг (3.17 ммоль) метил хлороксоацетата и 0.55 мл (3.18 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина. Полученную смесь затем перемешивали в течение 30 мин. Предварительно перемешанный раствор 1.10 г (3.17 ммоль) 2-гидразино-3-(трифторометил)пиридина (4-метилбензолсульфонат соль 1:1), 0.65 мл (3.72 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина и 506 мг (3.19 ммоль) безводного сульфата меди(II) в 10 мл 1,4-диоксана добавили к реакционной смеси, и полученную смесь затем перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем добавили воду, и водную фазу экстрагировали этилацетатом, объединенные органические фазы промыли водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом магния и выпарили в вакууме с получением 777 мг (50% теор. вых.) указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества.

LC-MS (метод 2): $R_t=1.00$ мин; MS(ESIpos): $m/z=592.6[M+H]^+$.

1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): $\delta=8.93$ (d, 1H), 8.60 (dd, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.67-7.57 (m, 2H), 6.91 (d, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.37-4.22 (m, 1H), 4.10-3.97 (m, 1H), 3.85 (dd, 1H), 3.77 (s, 3H).

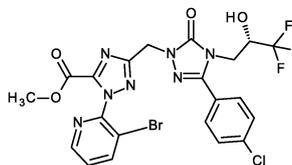
Пример 8А. Метил 3-({3-(4-хлорфенил)-5-оксо-4-[(2S)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил]-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил}метил)-1-[3-(трифторметокси)пиридин-2-ил]-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксилат



Раствор 150 мг метил-2-{{3-(4-хлорфенил)-5-оксо-4-[(2S)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил]-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил}этанамидата (пример 4А) (0.40 ммоль) в 3 мл ТГФ охладили до 0°C и обработали 58 мг (0.48 ммоль) метил хлороксоацетата и 275 мкл (1.58 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина. Полученную смесь нагревали до комнатной температуры, затем перемешивали в течение 1 ч и после этого охладили снова до 0°C. Затем добавили 159 мг (0.44 ммоль) 2-гидразино-3-(трифторметокси)пиридина (4-метилбензолсульфонат соль 1:1), и реакционную смесь затем нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч с последующим перемешиванием в течение 1 ч при 120°C в закрытом флаконе при микроволновом излучении. Неочищенный продукт очистили посредством препаративной ВЭЖХ (метод 5). В результате лиофилизации содержащей целевой продукт фракции получили 51.5 мг (21% теор. вых.) указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества.

LC-MS (метод 2): $R_t=1.02$ мин; MS(ESIpos): $m/z=608.1[M+H]^+$.

Пример 9А. Метил 1-(3-бромпиридин-2-ил)-3-({3-(4-хлорфенил)-5-оксо-4-[(2S)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил]-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил}метил)-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксилат



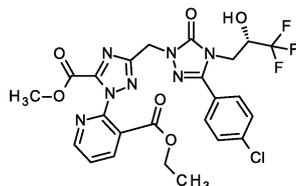
Раствор 1,0 г метил-2-{{3-(4-хлорфенил)-5-оксо-4-[(2S)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил]-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил}этанамидата (пример 4А) (2,64 ммоль) в 20 мл 1,4-диоксана охладили до

10°C и затем обработали 388 мг (3,17 ммоль) метил хлороксоацетата и 0,55 мл (3,18 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина. Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин. Затем к реакционной смеси добавили предварительно перемешанный раствор 595 мг (3,17 ммоль) 3-бром-2-гидразинопиридина и 506 мг (3,19 ммоль) безводного сульфата меди(II) в 10 мл 1,4-диоксана, и полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем добавили воду, и водную фазу экстрагировали этилацетатом, объединенные органические фазы промыли водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом магния и выпарили в вакууме. Неочищенный продукт очистили посредством колоночной хроматографии (силикагель, циклогексан/EtOAc 12→100%), с получением 696 мг (44% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3): $R_t=1.82$ мин; MS(ESIpos): $m/z=602.0$ $[M+H]^+$.

1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): $\delta=8.63$ (dd, 1H), 8.45 (dd, 1H), 7.76 (d, 2H), 7.66 (dd, 1H), 7.62 (d, 2H), 6.92 (d, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.38-4.25 (m, 1H), 4.09-3.96 (m, 1H), 3.85 (dd, 1H), 3.79 (s, 3H).

Пример 10A. Этил 2-[3-(3-(4-хлорфенил)-5-оксо-4-[(2S)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил]-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-5-(метоксикарбонил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил]никотинат

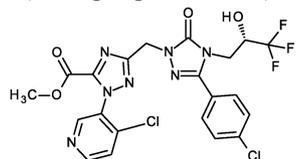


Раствор 2.35 г метил-2-{3-(4-хлорфенил)-5-оксо-4-[(2S)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил]-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил}этанамидата (пример 4A) (26.19 ммоль) в 47 мл 1,4-диоксана охладили до 10°C и затем обработали 910 мг (7.41 ммоль) метил хлороксоацетата и 1.20 мл (7.41 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина. Полученную смесь затем перемешивали в течение 30 мин. Затем к реакционной смеси добавили предварительно перемешанный раствор 1.87 г (7.41 ммоль) этил 2-гидразиноникотината и 1.45 мг (9.10 ммоль) безводного сульфата меди(II) в 23 мл 1,4-диоксана, и полученную смесь перемешивали в течение 96 ч при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и неочищенный продукт очистили посредством колоночной хроматографии (силикагель, дихлорметан/метанол, 92/8) с получением 833 мг (23% теор. вых.) указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества.

LC-MS (метод 2): $R_t=0.98$ мин; MS(ESIpos): $m/z=596.1$ $[M+H]^+$.

1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): $\delta=8.82$ (dd, 1H), 8.51 (dd, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.65-7.57 (m, 2H), 6.91 (d, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.38-4.24 (m, 1H), 4.13-3.96 (m, 3H), 3.85 (dd, 1H), 3.77 (s, 3H), 0.97 (t, 3H).

Пример 11A. Метил 3-(3-(4-хлорфенил)-5-оксо-4-[(2S)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил]-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-1-(4-хлорпиридин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксилат

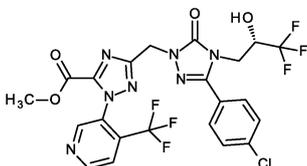


Раствор 1.0 г метил-2-{3-(4-хлорфенил)-5-оксо-4-[(2S)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил]-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил}этанамидата (пример 4A) (2.64 ммоль) в 18 мл ТГФ охладили до 0°C и обработали 388 мг (3,17 ммоль) метил хлороксоацетата и 1.06 мл (6,07 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина. Полученную смесь нагревали до комнатной температуры, затем перемешивали в течение 1 ч и охлаждали снова до 0°C. Добавили 523 мг (2,90 ммоль) 4-хлор-3-гидразинопиридина (хлористоводородная соль 1:1), реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и затем перемешивали в течение 1 ч с последующим перемешиванием в течение 1 ч при 120°C в закрытом флаконе при микроволновом излучении. Неочищенный продукт очистили посредством колоночной хроматографии (силикагель, циклогексан/EtOAc, градиент) с получением 1.03 г (66% теор. вых.) указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества.

LC-MS (метод 2): $R_t=1.00$ мин; MS(ESIpos): $m/z=558.2$ $[M+H]^+$.

1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): $\delta=9.00-8.62$ (m, 2H), 7.96-7.55 (m, 5H), 6.91 (d, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.42-4.21 (m, 1H), 4.11-3.66 (m, 5H).

Пример 12A. Метил 3-(3-(4-хлорфенил)-5-оксо-4-[(2S)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил]-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-1-[4-(трифторометил)пиридин-3-ил]-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксилат

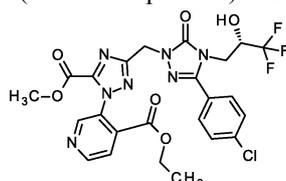


Раствор 150 мг метил-2-{3-(4-хлорфенил)-5-оксо-4-[(2S)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил]-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил}этанамидата (пример 4A) (0.40 ммоль) в 3 мл ТГФ охладили до 0°C и обработали 53 мг (0.44 ммоль) метил хлороксоацетата и 75 мкл (0.44 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина. Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин при 0°C. Добавили 77 мг (0.44 ммоль) 3-гидразино-4-(трифторометил)пиридина, и реакционную смесь затем нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч с последующим перемешиванием в течение 1 ч при 100°C в закрытом флаконе при микроволновом излучении. Неочищенный продукт очистили посредством препаративной ВЭЖХ (метод 5). В результате лиофилизации содержащей целевой продукт фракции получили 104 мг (41% теор. вых.) указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества.

LC-MS (метод 3): $R_t=1.84$ мин; MS(ESIpos): $m/z=592.1$ $[M+H]^+$.

1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): $\delta=9.12-9.04$ (m, 2H), 8.07 (d, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.63 (d, 2H), 6.91 (d, 1H), 5.20 (d, 2H), 4.39-4.20 (br m, 1H), 4.05-3.98 (m, 1H), 3.86 (dd, 1H), 3.77 (s, 3H).

Пример 13A. Этил 3-{3-(4-хлорфенил)-5-оксо-4-[(2S)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил]-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил}метил-5-(метоксикарбонил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил}изоникотинат

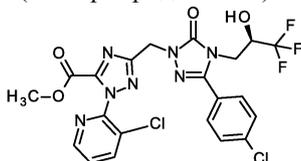


Раствор 500 мг метил-2-{3-(4-хлорфенил)-5-оксо-4-[(2S)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил]-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил}этанамидата (пример 4A) (1.32 ммоль) в 10 мл ТГФ охладили до 0°C и обработали 178 мг (1.45 ммоль) метил хлороксоацетата и 252 мкл (1.45 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина. Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин при 0°C. Затем добавили 309 мг (1.45 ммоль) этил 3-гидразиноизоникотината, и реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и затем перемешивали в течение 16 ч с последующим нагреванием до появления конденсата в течение 16 ч. Неочищенный продукт очистили посредством препаративной ВЭЖХ (метод 5). В результате лиофилизации содержащей целевой продукт фракции получили 416 мг (26% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3): $R_t=1.83$ мин; MS(ESIpos): $m/z=596.1$ $[M+H]^+$.

1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): $\delta=9.00-8.90$ (m, 2H), 7.96 (d, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.67-7.60 (m, 2H), 6.91 (d, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.37-4.22 (m, 1H), 4.09-3.97 (m, 3H), 3.86 (dd, 1H), 3.76 (s, 3H), 0.93 (t, 3H).

Пример 14A. Метил 3-{3-(4-хлорфенил)-5-оксо-4-[(2R)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил]-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил}метил-1-(3-хлорпиридин-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксилат

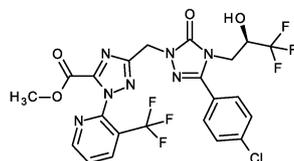


Раствор 546 мг метил-2-{3-(4-хлорфенил)-5-оксо-4-[(2R)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил]-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил}этанамидата (пример 5A) (1.44 ммоль) в 10 мл ТГФ охладили до 0°C и обработали 194 мг (1.59 ммоль) метил хлороксоацетата и 277 мкл (1.59 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина. Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин при 0°C. Затем добавили 227 мг (1.59 ммоль) 3-хлор-2-гидразинопиридина, и реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и затем перемешивали в течение 1 ч с последующим перемешиванием в течение 1 ч при 120°C в закрытом флаконе при микроволновом излучении и далее в течение 36 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь затем обработали метанолом/водой и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (метод 5). В результате лиофилизации содержащей целевой продукт фракции получили 121 мг (14% теор. вых.) указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества.

LC-MS (метод 3): $R_t=1.85$ мин; MS(ESIpos): $m/z=558.1$ $[M+H]^+$.

1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): $\delta=8.81-8.18$ (m, 2H), 7.92-7.48 (m, 5H), 6.91 (d, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.44-4.16 (m, 1H), 3.79 (s, 5H).

Пример 15A. Метил 3-{3-(4-хлорфенил)-5-оксо-4-[(2R)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил]-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил}метил-1-[3-(трифторометил)пиридин-2-ил]-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксилат

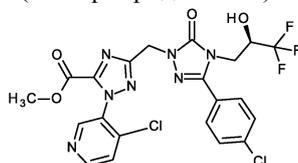


Раствор 340 мг метил-2-{3-(4-хлорфенил)-5-оксо-4-[(2R)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил]-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил}этанамидата (пример 5A) (898 мкмоль) в 8 мл 1,4-диоксана охладили до 10°C и обработали 132 мг (1.08 ммоль) метил хлороксоацетата и 305 мкл (2.33 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина. Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин. Предварительно перемешанный раствор 376 мг (1.08 ммоль) 2-гидразино-3-(трифторометил)пиридина (4-метилбензолсульфонат соль 1:1) и 172 мг (1.08 ммоль) безводного сульфата меди(II) в 4 мл 1,4-диоксана затем к реакционной смеси добавили, и полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и неочищенный продукт растворили в EtOAc и промыли раствором 10% ЭДТК в воде (четырёхкратное повторение) с последующим промыванием водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия. После высушивания над сульфатом магния летучие вещества удалили, и полученный неочищенный продукт очистили посредством препаративной ВЭЖХ (метод 5). В результате лиофилизации содержащей целевой продукт фракции получили 167 мг (31% теор. вых.) указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества.

LC-MS (метод 3): $R_t=1.88$ мин; MS(ESIpos): $m/z=592.1$ [M+H]⁺.

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): $\delta=8.93$ (d, 1H), 8.60 (dd, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.80-7.67 (m, 2H), 7.67-7.58 (m, 2H), 6.91 (d, 1H), 5.28-5.13 (m, 2H), 4.37-4.24 (m, 1H), 4.06-3.95 (m, 1H), 3.85 (dd, 1H), 3.77 (s, 3H).

Пример 16A. Метил 3-({3-(4-хлорфенил)-5-оксо-4-[(2R)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил]-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил}метил)-1-(4-хлорпиридин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксилат

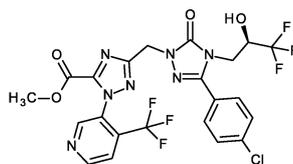


Раствор 330 мг метил-2-{3-(4-хлорфенил)-5-оксо-4-[(2R)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил]-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил}этанамидата (пример 5A) (871 мкмоль) в 6.6 мл ТГФ охладили до 0°C и обработали 117 мг (958 мкмоль) метил хлороксоацетата и 166 мкл (958 мкмоль) N,N-диизопропилэтиламина. Полученную смесь затем перемешивали в течение 30 мин при 0°C. Добавили 166 мкл (958 мкмоль) N,N-диизопропилэтиламина и 172 мг (958 мкмоль) 4-хлор-3-гидразинопиридина (хлористоводородная соль 1:1), полученную реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и затем перемешивали в течение 16 ч с последующим перемешиванием в течение дополнительного 1 ч при 100°C в закрытом флаконе при микроволновом излучении. Неочищенный продукт очистили посредством препаративной ВЭЖХ (метод 5). В результате лиофилизации содержащей целевой продукт фракции получили 126 мг (26% теор. вых.) указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества.

LC-MS (метод 3): $R_t=1.75$ мин; MS(ESIpos): $m/z=558.1$ [M+H]⁺.

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): $\delta=8.86$ (s, 1H), 8.75 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.80-7.73 (m, 2H), 7.65-7.60 (m, 2H), 6.91 (d, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.36-4.24 (m, 1H), 4.08-3.99 (m, 1H), 3.86 (dd, 1H), 3.79 (s, 3H).

Пример 17A. Метил 3-({3-(4-хлорфенил)-5-оксо-4-[(2R)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил]-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил}метил)-1-[4-(трифторометил)пиридин-3-ил]-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксилат



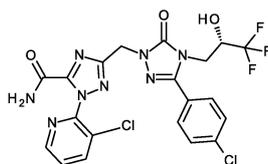
Раствор 350 мг метил-2-{3-(4-хлорфенил)-5-оксо-4-[(2R)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил]-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил}этанамидата (пример 5A) (0.924 ммоль) в 7.0 мл ТГФ охладили до 0°C и обработали 124 мг (1.02 ммоль) метил хлороксоацетата и 177 мкл (1.102 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина. Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин при 0°C. Добавили 180 мг (1.02 ммоль) 3-гидразино-4-(трифторометил)пиридина, реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч с последующим перемешиванием в течение 1 ч при 100°C в закрытом флаконе при микроволновом излучении. Неочищенный продукт очистили посредством препаративной ВЭЖХ (метод 5). В результате лиофилизации содержащей целевой продукт фракции получили 125 мг (23% теор. вых.) указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества.

LC-MS (метод 3): $R_t=1.85$ мин; MS(ESIpos): $m/z=592.1$ [M+H]⁺.

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): $\delta=9.09$ (d, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.77-7.73 (m, 2H), 7.65-7.61 (m, 2H), 6.91 (d, 1H), 5.20 (d, 2H), 4.39-4.20 (br m, 1H), 4.04-3.98 (m, 1H), 3.86 (dd, 1H), 3.77 (s, 3H).

Экспериментальный раздел - примеры

Пример 1. 3-({3-(4-Хлорфенил)-5-оксо-4-[(2S)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил]-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил}метил)-1-(3-хлорпиридин-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксамид

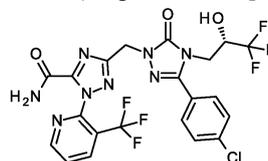


5.1 г метил 3-({3-(4-хлорфенил)-5-оксо-4-[(2S)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил]-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил}метил)-1-(3-хлорпиридин-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксилата (пример 6A, 9.134 ммоль) растворили в 42.5 мл раствора аммиака (7N в метаноле, 297 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Затем раствор вылили на лед, и смесь перемешивали в течение 10 мин. Осадок отфильтровали и промыли водой с получением 3.5 г неочищенного продукта. Водную фазу экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу высушили над сульфатом магния, отфильтровали, и растворитель удалили в вакууме. Неочищенный продукт очистили посредством флэш-хроматографии (силикагель, дихлорметан/метанол, 97/3) с получением 4.00 г (81% теор. вых.) указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества.

LC-MS (метод 3): $R_t=1.62$ мин; MS(ESIpos): $m/z=543.1$ $[M+H]^+$.

1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): $\delta=8.55$ (dd, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.25 (dd, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.76 (d, 2H), 7.69 (dd, 1H), 7.62 (d, 2H), 6.90 (d, 1H), 5.18 (d, 2H), 4.36-4.23 (m, 1H), 4.06-3.97 (m, 1H), 3.85 (dd, 1H).

Пример 2. 3-({3-(4-Хлорфенил)-5-оксо-4-[(2S)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил]-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил}метил)-1-[3-(трифторометил)пиридин-2-ил]-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксамида

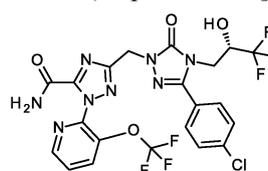


1.80 г метил 3-({3-(4-хлорфенил)-5-оксо-4-[(2S)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил]-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил}метил)-1-[3-(трифторометил)пиридин-2-ил]-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксилата (пример 7A, 3.04 ммоль) растворили в 10.0 мл раствора аммиака (7N в метаноле, 70.0 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и неочищенный продукт очистили посредством препаративной ВЭЖХ (метод 5). В результате лиофилизации содержащей целевой продукт фракции получили 1.49 г (85% теор. вых.) указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества.

LC-MS (метод 1): $R_t=1.20$ мин; MS(ESIpos): $m/z=577$ $[M+H]^+$.

1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): $\delta=8.87$ (d, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.90 (dd, 1H), 7.82-7.68 (m, 2H), 7.63 (d, 2H), 6.90 (s, 1H), 5.22-5.07 (m, 2H), 4.39-4.20 (br m, 1H), 4.16-3.94 (m, 1H), 3.85 (dd, 1H).

Пример 3. 3-({3-(4-Хлорфенил)-5-оксо-4-[(2S)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил]-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил}метил)-1-[3-(трифторметокси)пиридин-2-ил]-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксамида

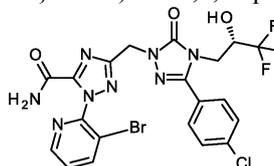


51.0 мг метил 3-({3-(4-хлорфенил)-5-оксо-4-[(2S)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил]-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил}метил)-1-[3-(трифторметокси)пиридин-2-ил]-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксилата (пример 8A, 84 мкмоль) растворили в 5.0 мл раствора аммиака (7N в метаноле, 35.0 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и неочищенный продукт очистили посредством препаративной ВЭЖХ (метод 5). В результате лиофилизации содержащей целевой продукт фракции получили 44.2 мг (89% теор. вых.) указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества.

LC-MS (метод 3): $R_t=1.69$ мин; MS(ESIpos): $m/z=593.1$ $[M+H]^+$.

1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): $\delta=8.71-7.53$ (m, 9H), 6.90 (d, 1H), 5.17 (d, 2H), 4.42-4.17 (m, 1H), 4.08-3.73 (m, 2H).

Пример 4. 1-(3-Бромпиридин-2-ил)-3-({3-(4-хлорфенил)-5-оксо-4-[(2S)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил]-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил}метил)-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксамида

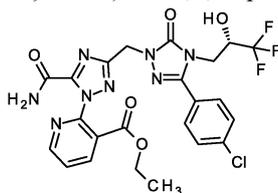


100 мг метил 1-(3-бромпиридин-2-ил)-3-({3-(4-хлорфенил)-5-оксо-4-[(2S)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил]-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил}метил)-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксилата (пример 9A, 0.166 ммоль) растворили в 10.0 мл раствора аммиака (7N в метаноле, 70.0 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и неочищенный продукт очистили посредством препаративной ВЭЖХ (метод 5). В результате лиофилизации содержащей целевой продукт фракции получили 83.1 мг (85% теор. вых.) указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества.

LC-MS (метод 2): $R_t=0.91$ мин; MS(ESIpos): $m/z=587.0$ $[M+H]^+$.

1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): $\delta=8.57$ (dd, 1H), 8.36 (dd, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.80-7.73 (m, 2H), 7.62 (d, 2H), 7.60-7.56 (m, 1H), 6.92 (d, 1H), 5.17 (d, 2H), 4.41-4.19 (m, 1H), 4.11-3.95 (m, 1H), 3.85 (dd, 1H).

Пример 5. Этил 2-[5-карбамоил-3-({3-(4-хлорфенил)-5-оксо-4-[(2S)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил]-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил}метил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил]никотинат

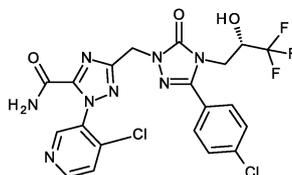


50.0 мг примера 10A (84 мкмоль) растворили в 1.25 мл раствора аммиака (7N в метаноле, 0.175 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и неочищенный продукт очистили посредством препаративной ВЭЖХ (метод 5). В результате лиофилизации содержащей целевой продукт фракции получили 27.8 мг (57% теор. вых.) указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества.

LC-MS (метод 1): $R_t=1.16$ мин; MS(ESIpos): $m/z=581.0$ $[M+H]^+$.

1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): $\delta=8.76$ (dd, 1H), 8.46 (dd, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.83-7.77 (m, 1H), 7.77-7.70 (m, 2H), 7.68-7.57 (m, 2H), 6.90 (d, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.35-4.23 (m, 1H), 4.06-3.97 (m, 3H), 3.85 (dd, 1H), 0.97 (t, 3H).

Пример 6. 3-({3-(4-Хлорфенил)-5-оксо-4-[(2S)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил]-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил}метил)-1-(4-хлорпиридин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксамид

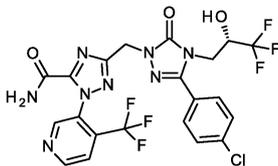


100 мг примера 11A (0.179 ммоль) растворили в 1.0 мл раствора аммиака (7N в метаноле, 7.09 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и неочищенный продукт очистили посредством препаративной ВЭЖХ (метод 5). В результате лиофилизации содержащей целевой продукт фракции получили 76.7 мг (79% теор. вых.) указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества.

LC-MS (метод 3): $R_t=1.55$ мин; MS(ESIpos): $m/z=543.1$ $[M+H]^+$.

1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): $\delta=8.91$ -7.52 (m, 9H), 6.90 (d, 1H), 5.17 (d, 2H), 4.40-4.18 (m, 1H), 4.07-3.72 (m, 2H).

Пример 7. 3-({3-(4-Хлорфенил)-5-оксо-4-[(2S)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил]-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил}метил)-1-[4-(трифторометил)пиридин-3-ил]-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксамид



78.5 мг примера 12A (0.133 ммоль) растворили в 8.0 мл раствора аммиака (7N в метаноле, 1.14 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и неочищенный продукт очистили посредством препаративной ВЭЖХ (метод 5). В результате лиофилизации содержащей целевой продукт фракции получили 49.7 мг (77% теор. вых.) указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества.

LC-MS (метод 2): $R_t=0.93$ мин; MS(ESIpos): $m/z=577.1$ $[M+H]^+$.

1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): $\delta=9.03$ (d, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.00 (d, 2H), 7.86-7.70 (m, 2H), 7.69-7.58 (m, 2H), 6.90 (d, 1H), 5.17 (d, 2H), 4.39-4.20 (br m, 1H), 4.06-3.94 (m, 1H), 3.86 (dd, 1H).

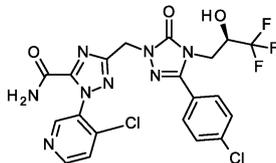
Пример 8. Этил 3-[5-карбамоил-3-({3-(4-хлорфенил)-5-оксо-4-[(2S)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил]-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил}метил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил]изоникотинат

ловке соединения в виде твердого вещества.

LC-MS (метод 4): $R_t=2.73$ мин; MS(ESIpos): $m/z=577.3$ $[M+H]^+$.

1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): $\delta=8.90-8.81$ (m, 1H), 8.51 (dd, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.90 (dd, 1H), 7.80-7.70 (m, 2H), 7.66-7.59 (m, 2H), 6.90 (d, 1H), 5.25-5.12 (m, 2H), 4.40-4.20 (br m, 1H), 4.03-3.96 (m, 1H), 3.85 (dd, 1H).

Пример 12. 3-({3-(4-Хлорфенил)-5-оксо-4-[(2R)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил]-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил}метил)-1-(4-хлорпиридин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксамид

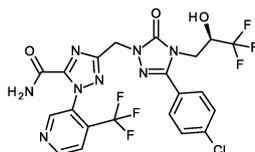


118 мг примера 16A (211 мкмоль) растворили в 5.0 мл раствора аммиака (7N в метаноле, 35.0 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и неочищенный продукт очистили посредством препаративной ВЭЖХ (метод 5). В результате лиофилизации содержащей целевой продукт фракции получили 111 мг (97% теор. вых.) указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества.

LC-MS (метод 3): $R_t=1.53$ мин; MS(ESIpos): $m/z=543.1$ $[M+H]^+$.

1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): $\delta=8.78$ (s, 1H), 8.69 (d, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.79-7.73 (m, 2H), 7.66-7.58 (m, 2H), 6.90 (d, 1H), 5.17 (d, 2H), 4.39-4.20 (br m, 1H), 4.07-3.95 (m, 1H), 3.85 (dd, 1H).

Пример 13. 3-({3-(4-Хлорфенил)-5-оксо-4-[(2R)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил]-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил}метил)-1-[4-(трифторометил)пиридин-3-ил]-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксамид

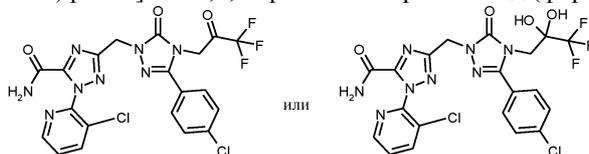


118 мг примера 17A (199 мкмоль) растворили в 5.0 мл раствора аммиака (7N в метаноле, 2.00 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 20 мин при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и неочищенный продукт очистили посредством препаративной ВЭЖХ (метод 5). В результате лиофилизации содержащей целевой продукт фракции получили 99.5 мг (87% теор. вых.) указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества.

LC-MS (метод 3): $R_t=1.63$ мин; MS(ESIpos): $m/z=577.1$ $[M+H]^+$.

1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): $\delta=9.03$ (d, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.00 (d, 2H), 7.77-7.70 (m, 2H), 7.68-7.59 (m, 2H), 6.89 (d, 1H), 5.28-5.05 (m, 2H), 4.39-4.20 (br m, 1H), 4.05-3.96 (m, 1H), 3.85 (dd, 1H).

Пример 14. 3-{{3-(4-Хлорфенил)-5-оксо-4-(3,3,3-трифтор-2-оксипропил)-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил}метил}-1-(3-хлорпиридин-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксамид (форма кетона) или 3-{{3-(4-хлорфенил)-5-оксо-4-(3,3,3-трифтор-2-дигидроксипропил)-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил}метил}-1-[2-(трифторометил)фенил]-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксамид (форма гидрата)



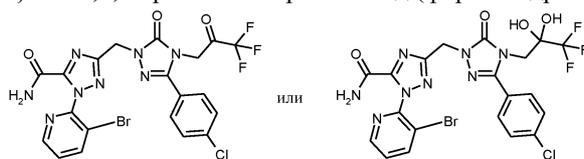
Раствор 250 мг примера 1 (460 мкмоль) в 5.0 мл дихлорметана охладили до 0°C и 780 мг (1.84 ммоль) перйодата Десса-Мартина и добавили 9.0 мкл (506 ммоль) воды. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. К реакционной смеси добавили 5 мл насыщенного водного раствора тиосульфата натрия и 5 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия, и полученную смесь перемешивали в течение 10 мин. Фазы разделили, и водный слой экстрагировали этилацетатом (10 мл, трехкратное повторение), объединенные органические фазы высушили над сульфатом магния и выпарили. Неочищенный продукт очистили посредством препаративной ВЭЖХ (метод 5). В результате лиофилизации содержащей целевой продукт фракции получили 230 мг (87% теор. вых.) указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества.

LC-MS (метод 3): $R_t=1.57$ мин; MS(ESIpos): $m/z=541.0$ $[M+H]^+$ (форма кетона).

1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): $\delta=8.54$ (dd, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.25 (dd, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.76-7.63 (m, 3H), 7.62-7.53 (m, 2H), 7.44 (s, 2H), 5.19 (s, 2H), 4.05 (s, 2H) (форма гидрата).

Пример 15. 1-(3-Бромпиридин-2-ил)-3-{{3-(4-хлорфенил)-5-оксо-4-(3,3,3-трифтор-2-оксипропил)-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил}метил}-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксамид (форма кетона) или 1-(3-

бромпиридин-2-ил)-3-{{3-(4-хлорфенил)-5-оксо-4-(3,3,3-трифтор-2,2-дигидроксипропил)-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил}метил}-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксамид (форма гидрата)

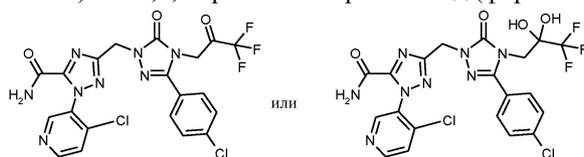


Раствор 68.0 мг примера 4 (116 мкмоль) в 1.3 мл дихлорметана охладили до 0°C и 196 мг (463 ммоль) периодата Десса-Мартина и добавили 2.3 мкл (127 ммоль) воды. Полученную смесь нагревали до комнатной температуры и затем перемешивали в течение 1 ч. К реакционной смеси добавили 1.3 мл насыщенного водного раствора тиосульфата натрия и 1.3 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и смесь перемешивали в течение 10 мин. Фазы разделили, и водный слой экстрагировали этилацетатом (3×10 мл), затем объединенные органические фазы высушили над сульфатом магния и выпарили. Неочищенный продукт очистили посредством препаративной ВЭЖХ (метод 5). В результате лиофилизации содержащей целевой продукт фракции получили 30.1 мг (42% теор. вых.) указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества.

LC-MS (метод 3): $R_t=1.58$ мин; MS(ESIpos): $m/z=585.0$ $[M+H]^+$ (форма кетона).

1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): $\delta=8.57$ (dd, 1H), 8.40-8.34 (m, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.58 (d, 3H), 7.44 (s, 2H), 5.20-5.16 (m, 2H), 4.05 (s, 2H) (форма гидрата).

Пример 16. 3-{{3-(4-Хлорфенил)-5-оксо-4-(3,3,3-трифтор-2-оксопропил)-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил}метил}-1-(4-хлорпиридин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксамид (форма кетона) или 3-{{3-(4-хлорфенил)-5-оксо-4-(3,3,3-трифтор-2,2-дигидроксипропил)-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил}метил}-1-(4-хлорпиридин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксамид (форма гидрата)

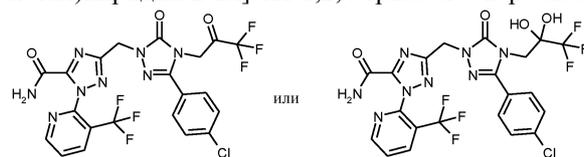


Раствор 120 мг примера 6 (221 мкмоль) и 4.3 мкл (243 ммоль) воды в 2.4 мл дихлорметана охладили до 0°C и 140.5 мг (331 ммоль) периодата Десса-Мартина затем добавили. Полученную смесь нагревали до комнатной температуры и затем перемешивали в течение 2 ч. К суспензии добавили 5 мл ТГФ, и перемешивание продолжали в течение 72 ч при 4°C с последующим перемешиванием в течение дополнительных 3 ч при комнатной температуре. К реакционной смеси добавили 2 мл насыщенного водного раствора тиосульфата натрия и 2 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия, и смесь затем перемешивали в течение 10 мин. Фазы разделили, и водный слой экстрагировали дихлорметаном (10 мл, четырехкратное повторение), объединенные органические фазы промыли водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом магния и выпарили. Неочищенный продукт очистили посредством флэш-хроматографии (силикагель, циклогексан/этилацетат 1:1→этилацетат). В результате выпаривания содержащих целевой продукт фракций получили 8.0 мг (7% теор. вых.) указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества.

LC-MS (метод 4): $R_t=2.43$ мин; MS(ESIpos): $m/z=541.2$ $[M+H]^+$ (форма кетона).

1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): $\delta=8.78$ (s, 1H), 8.69 (d, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.58 (d, 2H), 7.43 (s, 2H), 5.19 (s, 2H), 4.06 (s, 2H) (форма гидрата).

Пример 17. 3-{{3-(4-Хлорфенил)-5-оксо-4-(3,3,3-трифтор-2-оксопропил)-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил}метил}-1-{{3-(трифторометил)пиридин-2-ил}-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксамид (форма кетона) или 3-{{3-(4-хлорфенил)-5-оксо-4-(3,3,3-трифтор-2,2-дигидроксипропил)-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил}метил}-1-{{3-(трифторометил)пиридин-2-ил}-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксамид (форма гидрата)



Раствор 100 мг примера 2 (173 мкмоль) в 1.9 мл дихлорметана охладили до 0°C и затем добавили 294 мг (693 ммоль) периодата Десса-Мартина и 3.5 мкл (191 ммоль) воды. Полученную смесь нагревали до комнатной температуры и затем перемешивали в течение 1 ч. К реакционной смеси 2 мл насыщенного водного раствора тиосульфата натрия и 2 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия добавили, и полученную смесь затем перемешивали в течение 10 мин. Водный слой экстрагировали дихлорметаном (10 мл, четырехкратное повторение), объединенные органические фазы промыли водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом магния и выпарили. Неочищенный продукт очистили посредством препаративной ВЭЖХ (метод 5). В результате лиофилизации содер-

жащей целевой продукт фракции получили 18.4 мг (19% теор. вых.) указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества.

LC-MS (метод 3): $R_t=1.64$ мин; MS(ESIpos): $m/z=575.0$ [M+H]⁺ (форма кетона).

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): $\delta=8.88-8.85$ (m, 1H), 8.51 (dd, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.90 (dd, 1H), 7.73-7.67 (m, 2H), 7.58 (d, 2H), 7.43 (s, 2H), 5.18 (s, 2H), 4.05 (s, 2H) (форма гидрата).

Экспериментальный раздел - биологические испытания

Сокращения и аббревиатуры.

Acc. No. - номер доступа,

AVP - аргинин-вазопрессин,

B_{max} - максимальная способность связывания лигандов,

BSA - альбумин бычьей сыворотки,

cAMP - циклический аденозинмонофосфат,

Cat. No. - номер по каталогу,

cDNA - комплементарная дезоксирибонуклеиновая кислота,

CHO - яичник китайского хомячка,

CRE - cAMP-ответный элемент,

Ct - пороговый цикл,

DMEM/F12 - среда Игла, модифицированная по способу Дульбекко/среда F-12 (среда Хэма) (1:1),

DNA - ДНК,

DMSO - диметилсульфоксид,

DTT - дитиотреитол,

EC₅₀ - полумаксимальная эффективная концентрация,

EDTA - этилендиаминтетрауксусная кислота,

FAM - сукцинимидиловый сложный эфир карбоксифлуоресцеина,

f.c. - конечная концентрация,

FCS - эмбриональная телячья сыворотка,

HEPES - 4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-этансульфоновая кислота,

IC₅₀ - концентрация полумаксимального ингибирования,

K_d - константа диссоциации,

K_i - константа диссоциации ингибитора,

mRNA - матричная рибонуклеиновая кислота,

PBS - фосфатно-солевой буферный раствор,

PEG - полиэтиленгликоль,

p.o. - per os, перорально,

RNA - рибонуклеиновая кислота,

RTPCR - полимеразная цепная реакция в масштабе реального времени,

SPA - сцинтилляционный анализ сближения,

TAMRA - карбокситетраметилродамин,

TRIS; Tris - 2-амино-2-гидроксиметилпропан-1,3-диол.

Тестирование по примерам производили с использованием определенных видов биологического анализа один или несколько раз. При проведении тестирования более одного раза приведенные данные являются либо средними значениями, либо медианными значениями, при этом

среднее значение, которое также называется среднее арифметическое, представляет собой сумму полученных значений, разделенную на количество проведенных тестирований, а

медианное значение представляет собой срединное значение из группы значений при расположении их в порядке от низшего к высшему или наоборот. В случае если количество значений в наборе данных является нечетным, медианное значение представляет собой срединное значение. В случае если количество значений в наборе данных является четным, медианное значение представляет собой среднее арифметическое двух срединных значений.

Примеры синтезировались один или несколько раз. В случае если примеры синтезировались несколько раз, данные биологического анализа представляют собой средние значения или медианные значения, расчет которых производился с использованием наборов данных, полученных при тестировании одной или нескольких синтезированных проб.

Демонстрация активности соединений по настоящему изобретению может осуществляться анализами *in vitro*, *ex vivo* и *in vivo*, которые хорошо известны специалистам. Например, для демонстрации активности соединений по настоящему изобретению могут быть использованы следующие анализы.

V-1. Клеточный анализ *in vitro* по определению активности рецептора вазопрессина.

Идентификацию агонистов и антагонистов рецепторов вазопрессина V1a и V2 у человека, крыс и собак, а также количественное определение активности соединений по изобретению осуществляют с использованием рекомбинантных клеточных линий. Эти клеточные линии изначально получены из эпителиальных клеток яичников хомячка (яичник китайского хомячка, CHO K1, ATCC: Американская коллекция типовых культур, Манассас, Виргиния, 20108, США). В тестовых клеточных линиях конститутивно

экспрессируются рецепторы V1a или V2 человека, крысы или собаки. В случае $G\alpha_q$ -связанных V1a рецепторов клетки также стабильно трансфицируют модифицированной формой кальцийчувствительных фотобелков, экворинном (V1a человека и крысы) или обелином (V1a собаки), которые после реконструкции с использованием кофактора - целентеразина излучают свет при увеличении концентраций свободного кальция [Rizzuto R., Simpson A.W., Brini M., Pozzan T., Nature 358, 325-327 (1992); Ilarionov B.A., Bondar V.S., Ilarionova V.A., Vysotski E.S., Gene 153 (2), 273-274 (1995)]. Полученные рецепторные клетки вазопрессина реагируют на стимуляцию рекомбинантно экспрессированных V1a рецепторов путем внутриклеточного высвобождения ионов кальция, которые могут быть количественно измерены с помощью полученной фотобелковой люминесценции. G_s -связанные V2 рецепторы стабильно трансфицируются в клеточные линии, экспрессирующие ген люциферазы светляков под контролем CRE-чувствительного промотора. Активация рецепторов V2 вызывает активацию CRE-чувствительного промотора через увеличение cAMP, индуцируя в результате экспрессию люциферазы светляков. Свет, который излучают фотобелки клеточных линий V1a, а также свет, который излучает люцифераза светляков клеточных линий V2, соответствует активации или ингибированию соответствующего рецептора вазопрессина. Детекция биолюминесценции клеточных линий осуществляется с использованием соответствующего люминометра [Milligan G., Marshall F., Rees S., Trends in Pharmacological Sciences 17, 235-237 (1996)].

Порядок проведения анализов.

Клеточные линии с рецептором вазопрессина V1a.

За день до проведения анализа клетки высеивают в культурную среду (DMEM/F12, 2% FCS, 2 mM глутамин, 10 mM HEPES, 5 мкг/мл целентеразина) в 384-луночные микротитрационные планшеты и помещают их в клеточный инкубатор (влажность 96%, 5% CO₂ (по объему), 37°C). В день анализа тестовые соединения в различных концентрациях помещают на 10 мин в лунки микротитрационного планшета перед добавлением агониста [Arg⁸]-вазопрессина при концентрации EC₅₀. Полученный световой сигнал сразу же измеряют с помощью люминометра.

Клеточные линии с рецептором вазопрессина V2.

За день до проведения анализа клетки высеивают в культурную среду (DMEM/F12, 2% FCS, 2 mM глутамин, 10 mM HEPES) в 384-луночные микротитрационные планшеты и помещают их в клеточный инкубатор (влажность 96%, 5% CO₂ (по объему), 37°C). В день анализа тестовые соединения в различных концентрациях вместе с агонистом [Arg⁸]-вазопрессина при концентрации EC₅₀ добавляют в лунки, и планшеты инкубируют в клеточном инкубаторе в течение 3 ч. После добавления реагента для лизиса клеток, TritonTM, и субстратного люциферина с помощью люминометра производится измерение люминесценции люциферазы светляков.

Индивидуальные значения IC₅₀ для соединений по изобретению (включая рацемические смеси, а также выделенные энантиомеры), полученные из клеточных линий, трансфицированных человеческим рецептором V1a или V2, приведены в табл. 1А ниже

Таблица 1А

Пример №	IC ₅₀ hV1a [мкМ]	IC ₅₀ hV2 [мкМ]	Соотношение IC ₅₀ hV2/hV1a
1	0.00102	0.03900	38.2
2	0.00120	0.16966	141.0
3	0.01600	0.87500	54.7
4	0.00123	0.08933	72.6
5	0.01450	1.24500	85.9
6	0.00057	0.02500	43.9
7	0.00250	0.29333	117.3
8	0.02550	0.89250	35.0
9	0.07500	2.25000	30.0
10	0.00680	0.79000	116.2
11	0.00310	0.61000	196.8
12	0.00345	0.86000	249.3
13	0.00160	0.69000	431.3
14	0.00520	0.10375	20.0
15	0.01350	0.63667	47.2
16	0.00140	0.07500	53.6
17	0.00530	0.35000	66.0

Данные по IC_{50} , приведенные в табл. 1А, демонстрируют, что соединения по настоящему изобретению обладают активностью в качестве селективных и высокоэффективных антагонистов рецептора вазопрессина V1a.

Для целей сравнения выбранные производные фенилтриазола, которые могут считаться репрезентативными для наиболее близкого известного уровня техники (см. Международную заявку на патент WO 2011/104322-A1 и описанные примеры соединений), также подвергали исследованию в ходе клеточных анализов V1a и V2, описанных выше. Значения IC_{50} для этих соединений, полученные из клеточных линий, трансфицированных человеческим рецептором V1a или V2, приведены в табл. 1В ниже

Таблица 1В

Пример № WO 2011/104322	IC_{50} hV1a [мкМ]	IC_{50} hV2 [мкМ]	Соотношение IC_{50} hV2/hV1a
54	0.0114	0.0402	3.51
63	0.0068	0.0042	0.622
64	0.0329	0.0345	1.049
66	1.8265	0.0950	0.052
67	2.4650	1.1400	0.462
68	0.0071	0.0096	1.353
69	1.3160	0.0699	0.053
101	0.0678	0.0342	0.503
105	0.3238	0.0551	0.170
135	0.2500	0.0098	0.04
143	0.4590	0.9090	1.98
144	0.2800	0.2410	0.86
148	2.2200	0.0707	0.03

Для целей сравнения, другие выбранные производные фенилтриазола, которые могут считаться репрезентативными для наиболее близкого известного уровня техники (см. Международную заявку на патент WO 2016/071212-A1 и описанные примеры соединений) также подвергались исследованию в ходе клеточных анализов V1a и V2, описанных выше. Значения IC_{50} для этих соединений, полученные из клеточных линий, трансфицированных человеческим рецептором V1a или V2, приведены в табл. 1С ниже

Таблица 1С

Пример № WO 2016/071212	IC_{50} hV1a [мкМ]	IC_{50} hV2 [мкМ]	Соотношение IC_{50} hV2/hV1a
4	0.0012	0.0086	6.94
8	0.0012	0.0107	8.78
73	0.0011	0.0070	6.48
74	0.0022	0.0247	11.44
82	0.0006	0.0022	3.43
83	0.0010	0.0067	6.48

В-2. Радиоактивный анализ связывания.

Значения IC_{50} и K_i могут быть определены с помощью радиоактивных анализов связывания с использованием мембранных фракций рекомбинантной клеточной линии, полученной из эмбриональных почек человека 293 (HEK293), или клеточных линий CHO-K1, экспрессирующих соответствующие рецепторы вазопрессина V1a и V2 человека.

Используют рекомбинантные рецепторы вазопрессина V1a человека, экспрессированные в клетках HEK293, в 50 мМ буфера Tris-HCl, pH 7,4, 5 мМ $MgCl_2$, 0,1% BSA с использованием стандартных техник. Аликвоты полученных мембран инкубируют с тестовыми соединениями в различных концентрациях в двух параллельных опытах и 0,03 нМ [^{125}I]Фенилацетил-D-Туг(Me)-Phe-Gln-Asn-Arg-Pro-Arg-Туг-NH₂ в течение 120 мин при 25°C. Неспецифическое связывание определяют в присутствии 1 мкМ [Arg⁸] вазопрессина. Рецепторы профильтровывают и промывают, затем производят подсчет фильтра для определения специфически связанного [^{125}I]Фенилацетил-D-Туг(Me)-Phe-Gln-Asn-Arg-Pro-Arg-Туг-NH₂.

Используют клетки CHO-K1, стабильно трансфицированные рецептором вазопрессина V2 человека, кодирующим плазмиду, для получения мембран в 50 мМ буфера Tris-HCl, pH 7,4, 10 мМ $MgCl_2$, 0,1% BSA с использованием стандартных техник. Аликвоты полученных мембран инкубируют с тестовыми соединениями в различных концентрациях в двух параллельных опытах и 4 нМ [3H](Arg⁸)-вазопрессина

в течение 120 мин при 25°C. Неспецифическое связывание определяют в присутствии 1 мМ (Arg⁸)-вазопрессина. Мембраны профильтровывают и промывают трижды, затем производится подсчет филтраты для определения специфически связанного [³H](Arg₈)-вазопрессина.

Значения IC₅₀ определяют путем нелинейного анализа методом наименьшей квадратичной регрессии с использованием MathlQTM (ID Business Solutions Ltd., Великобритания). Расчет константы ингибирования K_i осуществляется с использованием уравнения Ченга-Пруссоффа (Cheng, Y., Prusoff, W.H., *Biochem. Pharmacol.* 22:3099-3108, 1973).

В-3. Клеточный анализ *in vitro* для обнаружения действия антагонистов рецептора вазопрессина V1a на регулирование профиброзных генов.

Клеточная линия H9C2 (Американская коллекция типовых культур, ATCC N. CRL-1446), описанная в качестве типа кардиомиоцита, выделенная из сердечной ткани крысы, эндогенно экспрессирует рецептор вазопрессина V1a AVPR1A с высоким числом копий, в то время как экспрессия AVPR2 не обнаруживается. Аналогичным образом, клеточная линия NRK49F (ATCC N. CRL1570), выделенная из почечной ткани крысы, проявляет аналогичный профиль экспрессии высокой экспрессии мРНК AVPR1A с уменьшением экспрессии AVPR2. Для клеточных анализов для определения ингибирования AVPR1A рецепторзависимой регуляции генной экспрессии антагонистами рецептора используется следующая процедура:

Клетки H9C2 или NRK49F сеют в 6-луночные микротитрационные планшеты для культивирования клеток с плотностью клеток 50000 клеток/лунку в 2,0 мл среды Opti-MEM (Invitrogen Corp., Карлсбад, Калифорния, США, номер по каталогу 11058-021) и помещаются в клеточный инкубатор (влажность 96%, 8% CO₂ (по объему) 37°C). Через 24 ч в наборы по три лунки (в трех параллельных опытах) помещают раствор носителя (отрицательный контроль) и раствор вазопрессина (ацетат [Arg₈]-вазопрессина, Sigma, номер по каталогу V9879) или тестовое соединение (растворенное в носителе: вода с 20% этанолом (по объему) и раствор вазопрессина. Конечная концентрация вазопрессина в клеточной культуре составляет 1 нМ. Раствор тестового соединения добавили в клеточную культуру в малых объемах так, чтобы конечная концентрация не превышала 0,03% этанола в клеточном анализе. После инкубации в течение 5 ч культурный супернатант отводят под вакуумом, осуществляют лизис прилипающих клеток в 350 мкл буфера RLT (Qiagen, номер по каталогу 79216), и из лизата изолируется РНК с использованием комплекта RNeasy (Qiagen, номер по каталогу No. 74104). После этого следуют расщепление ДНКазы (Invitrogen, Cat. No. 18068-015), синтез кДНК (Promaga, ImProm-II Reverse Transcription System, Cat. No. A3800) и полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией (pPCR MasterMix RT-QP2X-03-075, Eurogentec, Серен, Бельгия). Все процедуры осуществляются в соответствии с рабочими протоколами производителей реагентов, использовавшихся в ходе исследований. Наборы праймеров для RTPCR выбирают на основе генных последовательностей мРНК (база данных NCBI GenBank Entrez Nucleotide) с использованием программы Primer3Plus с 6-FAM TAMRA-меченными зондами. RTPCR осуществляется для определения относительной экспрессии мРНК в клетках различных аналитических серий с использованием детектора последовательности Applied Biosystems ABI Prism 7700 в 384-луночном микротитрационном планшете в соответствии с рабочей инструкцией на прибор. Относительная экспрессия гена представлена величиной дельта-дельта Ct [Applied Biosystems, бюллетень пользователя № 2, ABI Prism 7700 SDS, 11.12.1997 г. (обновлено 10/2001)] относительно уровня экспрессии рибосомального белка L-32 (GenBank Ace. No. NM_013226) и пороговым значением Ct=35.

В-4. Ингибирование вазопрессининдуцируемой агрегации тромбоцитов человека.

Тромбоциты человека эндогенно экспрессируют рецептор V1a. Было обнаружено, что относительно высокие концентрации вазопрессина (приблизительно 50-100 нМ) стимулируют агрегацию тромбоцитов *ex vivo*. Следовательно, обогащенные тромбоциты из крови человека могут выступать в качестве ткани, экспрессирующей V1a, для фармакологических исследований с соответствующими высокими концентрациями антагонистов вазопрессина.

Кровь человека (некурящие здоровые добровольцы (n=4-8), не принимающего лекарственных средств по меньшей мере в течение 1 недели до исследования) собирается в 10 мМ раствор тринатрий-цитрата путем венопункции. Тромбоцитарно-обогащенную плазму (ТОП) получают путем центрифугирования образца крови при 140 г в течение 20 мин при 4°C. Полученный осадок дополнительно центрифугируют (15000 об/мин, 2 мин) с получением обедненной тромбоцитами плазмы (ОТП). Агрегацию тромбоцитов измеряют турбидиметрически с использованием агрегометра (РАСТ 4). После реакции следует мониторинг изменений в светопрозрачности на 178 мкл аликвот ТОП при непрерывном перемешивании при 37°C в сравнении с контрольной ОТП. Различные концентрации антагонистов вазопрессина (в 2 мкл) добавили к ТОП за 5 мин перед добавлением 20 мкл Arg-вазопрессина (конечная концентрация 100 нМ). Ингибиторный эффект соединений определяют путем измерения высоты волны агрегации из нижней части изменения формы по сравнению с реакцией на контроль. Расчет значений IC₅₀ производят на основании кривой дозовой зависимости ингибирования с помощью итеративной программы нелинейной регрессии.

В-5. Эффект на сокращение изолированных аортальных колец крыс.

Изолированная аорта.

Исследование тестовых соединений может осуществляться с использованием изолированных аортальных колец крыс-самцов Wistar, эндогенно экспрессирующих рецептор V1a. Крыс-самцов Wistar подвергают эвтаназии с использованием диоксида углерода. Аорту удаляют и помещают в охлажденный до температуры льда буфер Кребса-Хенселейта со следующим составом (в ммоль/л): NaCl 112, KCl 5,9, CaCl₂ 2,0, MgCl₂ 1,2, NaH₂PO₄ 1,2, NaHCO₃ 25, глюкоза 11,5. Аорту разрезают на кольца размером 3 мм, и их помещают в инкубаторы органов объемом 20 мл с раствором Кребса-Хенселейта, уравновешенным 95% O₂, 5% CO₂ при 37°C. Для регистрации изометрического напряжения кольца помещают между двумя крюками. Напряжение в покое корректируют таким образом, чтобы оно составляло 3 г. После периода уравнивания каждый опыт начинают путем воздействия на препараты K⁺ (50 мМ) раствора Кребса-Хенселейта. Затем аортальные кольца подвергают предварительному сокращению с использованием 1 нмоль/л Arg-вазопрессина. После того как сокращение станет стабильным для тестового соединения строят кривую зависимости от суммарной дозы. Стабилизированное сокращение, вызванное Arg-вазопрессином, определяют как 100% напряжение. Ослабление выражается как процентное отношение от напряжения.

Изолированная *A. renalis*.

Крыс-самцов Wistar (200-250 г) подвергают эвтаназии с использованием диоксида углерода. *A. renalis* удаляют и помещают в охлажденный до температуры льда буфер Кребса-Хенселейта со следующим составом (в ммоль/л): NaCl 112, KCl 5,9, CaCl₂ 2,0, MgCl₂ 1,2, NaH₂PO₄ 1,2, NaHCO₃ 25, глюкоза 11,5. Для измерения изометрического напряжения сегменты колец длиной 2 мм устанавливают в камерный миограф малой емкости (Danish Myo Technology A/S, Дания) с использованием двух вольфрамовых проволок, закрепленных на крепежных захватах. Один крепежный захват прикрепляют к микрометру, что обеспечивает контроль окружности емкости. Второй крепежный захват крепят к динамометрическому датчику для измерения развития напряжения. Весь препарат хранят в камере с физиологическим солевым раствором при 37°C, который барботируется кислородом. После периода уравнивания продолжительностью 30 мин емкости растягивают до оптимального диаметра просвета для активного развития натяжения, которое определяют на основе отношения внутренней окружности к натяжению стенки. Внутренняя окружность емкостей установлена на 90% от того значения, которое было бы, если бы емкости были подвержены пассивному растяжению, эквивалентному такому, которое создается трансмуральным давлением 100 мм рт.ст.

Затем емкости трижды промывают буфером Кребса-Хенселейта и оставляют для уравнивания на 30 мин. Затем проводят исследование сократительной способности путем двукратного воздействия раствора с высоким содержанием K⁺ (50 ммоль/л KCl). После промывки буфером Кребса-Хенселейта емкости подвергают предварительному сокращению с использованием 1 нмоль/л Arg-вазопрессина. После того как сокращение станет стабильным для тестового соединения строят кривую зависимости от суммарной дозы. Стабилизированное сокращение, вызванное Arg-вазопрессином, определяют как 100% напряжение. Ослабление выражается как процентное отношение от напряжения.

В-6 Анализ *in vivo* для определения кардиоваскулярных эффектов: измерение давления у крыс под анестезией (провокационная модель вазопрессина).

В исследовании используют самцов крыс Sprague Dawley® (с массой тела 250-350 г), анестезированных инъекцией кетамин/ксилазин/пентобарбитал. В яремную и бедренную вену вводят и соединяют полиэтиленовые трубки (PE-50, Intramedic®), предварительно заполненные гепаринсодержащим (500 МЕ/мл) изотоническим раствором хлорида натрия. Через один венозный доступ с помощью шприца вводят Arg-вазопрессин (SIGMA); тестовое вещество вводят через второй венозный доступ. Для определения систолического давления в сонную артерию вставляют катетер для определения давления (Millar SPR-320 2F). Артериальный катетер соединяют с датчиком давления, который передает сигналы на компьютер, на котором установлено соответствующее программное обеспечение для регистрации данных. В ходе обычного опыта подопытному животному вводят 3-4 последовательных болюсных инъекции через интервалы 10-15 мин с определенным количеством Arg-вазопрессина (30 нг/кг) в изотоническом растворе хлорида натрия. Когда артериальное давление снова достигнет начальных уровней, осуществляется болюсное введение тестового вещества с последующей непрерывной инфузией в подходящем растворителе. После этого через определенные интервалы (10-15 мин) снова вводят такое же количество Arg-вазопрессина, как и в начале. На основании значений артериального давления определяют степень, в которой тестовое вещество противодействует гипертензивному эффекту Arg-вазопрессина. Контрольные животные вместо испытываемого вещества получают только растворитель.

Соединения по изобретению по сравнению с контрольными растворами при внутривенном введении приводят к подавлению увеличения артериального давления, вызванного Arg-вазопрессином.

В-7 Анализ *in vivo* для определения защитных эффектов на почки: модель острой ишемии/реперфузионного повреждения у грызунов.

В исследовании используют выведенных в лаборатории самцов мышей C57B1/6J возрастом 6-8 недель от Taconic Biosciences и самцов крыс Sprague Dawley® возрастом 6-8 недель от Charles River. Как

крысы, так и мыши находятся в стандартных лабораторных условиях со светотемновым циклом продолжительностью 12 ч с неограниченным доступом к нормальной пище и питьевой воде. Для модели ишемии/реперфузионного повреждения в каждой контрольной и экспериментальной группе используют 10-12 крыс или мышей.

Животных анестезируют с помощью изофлурана (непрерывная ингаляция). Осуществляется нефрэктомия правой почки через разрез в правом боку за 7 дней до ишемических процедур в противоположающей почке. Для почечной ишемии делается разрез в левом боку. В почечных сосудах производится вскрытие левой почечной ножки. Для остановки кровотечения (артериального и венозного) в течение ишемии продолжительностью 45 мин (у крыс) или 25 мин (у мышей) используются атравматические сосудистые зажимы. Реперфузия устанавливается путем снятия зажимов. Брюшную стенку (мышечный слой и кожу) зашивают швами с использованием полипропиленовых нитей 5.0. В качестве анальгетика применяется Temgesic® (бупренорфин, 0,025 мг/кг, подкожно).

Мочу каждого животного в течение ночи собирают в метаболических клетках перед умерщвлением животного через 24 ч после ишемии. После умерщвления животного образцы крови получают при терминальной анестезии. После центрифугирования образцов крови выделяют сыворотку. С помощью клинического биохимического анализатора (Pentra 400) измеряют сывороточный креатинин и сывороточную мочевины. Для оценки сывороточных и мочевых биомаркеров повреждения почек (липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов [NGAL], молекула повреждения почек-1 [KIM-1] и остеопонтин) проводят иммуноферментный анализ (ELISA) в соответствии с протоколом производителя. Для определения соотношения альбумин/креатинин измеряют креатинин и альбумин в моче.

Из почек осуществляют выделение тотальной РНК. Левую почку мгновенно замораживают в жидком азоте при умерщвлении животного. Затем ткань почки гомогенизируют и выделяют РНК. Тотальная РНК транскрибируется в кДНК. С использованием ПЦР в реальном времени TaqMan, почечного NGAL, остеопонтина, KIM-1, нефрина и подоцина осуществляют анализ экспрессии мРНК во всей ткани почки.

Различия между группами анализируют путем однофакторного дисперсионного анализа с поправками Дуннетта для множественных сравнений. Статистическая значимость определяется как $p < 0,05$. Все статистические анализы выполняют с использованием GraphPad Prism 6.

В-8 Анализ in vivo для определения кардиоваскулярных эффектов: исследования гемодинамики у собак под анестезией.

Самцов собак породы бигль (бигль, Marshall BioResources, США), масса тела 10-15 кг, анестезируют с использованием пентобарбитала (30 мг/кг, внутривенно, Narcoren®, Merial, Германия) для проведения хирургического вмешательства и исследований гемодинамики и функциональных исследований. В качестве дополнительного миорелаксанта используют панкурониумбромид (Pancuronium Inresa, Inresa, Германия, 2-4 мг/животное, внутривенно). Собакам вводят трубки, и осуществляют вентиляцию смесью кислорода и окружающего воздуха (30/70%), приблизительно 2,5-4 л/мин. Вентиляцию осуществляют с помощью вентилятора GE Healthcare (Avarice, Германия) и контролируют с помощью измерителя углекислого газа (Datex Ohmeda). Анестезию поддерживают с помощью непрерывных инфузий пентобарбитала (50 мкг/кг/мин); в качестве анальгетика используют фентанил (10 мкг/кг/ч).

В ходе подготовительных вмешательств собакам ставят кардиостимулятор. В начале опыта в подкожный карман имплантируют кардиостимулятор Biotronik (Logos®, Германия), который контактирует с сердцем с помощью электрода кардиостимулятора (Siello S60®, Biotronik, Германия), который продвигается через внешнюю яремную вену, с освещением в правый желудочек.

После этого сосуды доступа удаляют, и собака самопроизвольно просыпается после анестезии. Спустя еще 7 дней активируют вышеописанный кардиостимулятор, и сердце стимулируется с частотой 220 ударов в минуту.

Фактические исследования лекарственного средства проводят через 28 дней после начала стимуляции с помощью кардиостимулятора с использованием следующих устройств:

внедрение катетера в мочевого пузыря для освобождения мочевого пузыря и для измерения потока мочи;

электрокардиограф подводят к конечностям для проведения ЭКГ;

введение направляющего катетера, заполненного раствором хлорида натрия, в бедренную артерию. Эта трубка подключена к датчику давления (Braun Melsungen, Мельзунген, Германия) для измерения системного артериального давления;

введение катетера Millar Tip (тип 350 PC, Millar Instruments, Хьюстон, США) через порт, закрепленный в сонной артерии, для измерения гемодинамики сердца;

введение катетера Сван-Ганца (CCOmbo 7.5F, Edwards, Ирвайн, США) через яремную вену в легочную артерию для измерения объемной скорости кровотока сердца, насыщения кислородом, давления в легочной артерии и центрального венозного давления;

размещение венозного катетера в латеральной подкожной вене руки для введения пентобарбитала, для замены жидкости и для взятия проб крови (определение уровней плазмы вещества или других клинических показателей крови);

размещение венозного катетера в подкожной вене для введения фентанила и для введения вещества;

инфузия (Sigma) с возрастающей дозировкой до 4 мЕ/кг/мин. Затем с этой дозой тестируют фармакологические вещества.

При необходимости первичные сигналы усиливают (ACQ7700, Data Sciences International, США или Edwards-Vigilance-Monitor, Edwards, Ирвайн, США), а затем для оценки подают в систему Ponemah (Data Sciences International, США). В ходе экспериментов сигналы непрерывно записывают и дополнительно обрабатывают с помощью указанного ПО, выводят среднее значение для 30 с.

В-9. Определение фармакокинетических параметров после внутривенного и перорального введения.

Фармакокинетические параметры соединения согласно изобретению определяют в ходе исследования на мышах-самцах C57b16, крысах-самцах Wistar, самках собаки породы бигль и самках яванских макак. Для мышей и крыс внутривенное введение осуществляют с помощью препарата видоспецифическая плазма/DMSO, а для собак и обезьян с помощью препарата вода/PEG400/этанол.

Для всех видов растворенное вещество вводят перорально через зонд на основе препарата вода/PEG400/этанол. Прием крови с крыс осуществляют упрощенным образом, до введения вещества силиконовый катетер вставляют в правую наружную яремную вену (Vena jugularis extema). Операцию проводят не позднее чем за один день до опыта с изофлурановой анестезией и введением анальгетика (атропин/римадил (3/1) 0,1 мл, подкожно). Отбор крови производят (как правило, по меньшей мере в 10 временных точках) в течение временного окна продолжительностью (включая конечные моменты времени) по меньшей мере 24-72 ч после введения вещества. При отборе крови ее подают в гепаринизированные трубки. Затем путем центрифугирования получают плазму крови и при необходимости хранят ее при -20°C до дальнейшей обработки.

К образцам соединений по изобретению, эталонным и квалификационным образцам добавляют внутренний стандарт (который может представлять собой также химически несвязанное вещество), а затем следует осаждение белка с помощью избыточного ацетонитрила. После добавления буферного раствора в соответствии с условиями жидкостной хроматографии и последующего встряхивания следует центрифугирование при 1000 г. Супернатант анализируют путем LC-MS/MS с помощью колонок для обращенно-фазовой хроматографии с использованием C18 или бифенила и смесей переменной ПФ. Производят количественную оценку для веществ с помощью пиковых высот или областей на основании экстракционных ионных хроматограмм экспериментов по мониторингу специфического выбранного иона.

Графики концентрации плазмы в зависимости от времени используют для расчета фармакокинетических параметров, таких как ППК (площадь под кривой), C_{max} (максимальная концентрация), $t_{1/2}$ (конечный период полувыведения), F (биодоступность), MRT (среднее время удержания) и CL (клиренс), с использованием утвержденной программы фармакокинетических вычислений.

Поскольку количественную оценку для веществ проводят в плазме, необходимо определить распределение кровь/плазма для вещества, чтобы иметь возможность соответствующим образом регулировать фармакокинетические параметры. Для этой цели определенное количество вещества инкубируют в гепаринизированной цельной крови данного вида в смеси, полученной с помощью роликовой мешалки, в течение 20 мин. После центрифугирования при 1000 г производили измерения концентрации плазмы (с помощью LC-MS/MS, см. выше), ее определяли путем расчета отношения концентрации цельной крови к концентрации плазмы (значение $C_{\text{кровь}}/C_{\text{плазма}}$).

В-10. Исследование метаболизма.

Для определения метаболического профиля соединений согласно изобретению их инкубируют с рекомбинантными ферментами цитохрома P450 (CYP) человека, микросомами печени или первичными свежими гепатоцитами разных видов животных (например, крыс, собак, обезьян), а также человека, для получения и сопоставления информации о печеночном метаболизме практически полной фазы I и фазы II и о ферментах, участвующих в метаболизме.

Соединения согласно изобретению инкубировали с концентрацией приблизительно 0,1-10 мкМ. Для этой цели были получены исходные растворы соединения согласно изобретению с концентрацией 0,01-1 мМ в ацетонитриле, затем с помощью пипетки их поместили в инкубационную смесь с разбавлением 1:100. Микросомы печени и рекомбинантные ферменты инкубировали при 37°C в 50 мМ калий-фосфатном буфере, pH 7,4 с использованием и без никотинамид адениндинуклеотидфосфат (НАДФН)-генерирующей системы, включающей 1 мМ НАДФ⁺, 10 мМ глюкозо-6-фосфата и 1 единицы глюкозо 6-фосфатдегидрогеназы. Первичные гепатоциты инкубировали в суспензии в среде Уильямса E, также при 37°C. После инкубации в течение 0-4 ч реакцию в инкубационных смесях останавливали с помощью ацетонитрила (конечная концентрация приблизительно 30%), и белок центрифугировали примерно при 15000× г. После такой остановки реакции образцы сразу же подвергали анализу или хранили при -20°C до анализа.

Анализ осуществляют с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с детекцией масс-спектрометрией в УФ-области (HPLC-UV-MS/MS). Для этого осуществляется хроматография су-

пернатантов инкубационных образцов с использованием соответствующих колонн для обращенно-фазовой хроматографии C18 и смесей переменной ПФ ацетонитрила и 10 мМ водного раствора формиата аммония или 0,05% муравьиной кислоты. УФ-хроматограммы вместе с данными масс-спектрометрии служат для идентификации, выяснения структуры и количественной оценки метаболитов, а также для количественной метаболической оценки соединения по изобретению в инкубационных смесях.

В-11. Исследование проницаемости Caco-2.

Проницаемость тестового вещества может быть определена с помощью клеточной линии Caco-2, установленной модели *in vitro* для прогнозов проницаемости на желудочно-кишечном барьере (Artursson, P. and Karlsson, J. (1991). Взаимозависимость между абсорбцией лекарственного средства при пероральном применении у людей и коэффициентами эффективной проницаемости препарата в клетках кишечника человека (Caco-2). *Biochem. Biophys.* 175 (3), 880-885). Производят посев клеток CaCo-2 (ACC No. 169, DSMZ, Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen, Брауншвейг, Германия) в 24-луночные планшеты со вставкой, и они культивируются в течение 14-16 дней. Для исследований проницаемости тестовое вещество растворяли в DMSO, разбавили транспортным буфером (буферный солевой раствор Хэнкса, Gibco/Invitrogen, с 19,9 мМ глюкозы и 9,8 мМ HEPES) до конечной тестовой концентрации. Для определения проницаемости от апикальной до базолатеральной стороны ($P_{app}A-B$) тестового вещества раствор, содержащий тестовое вещество, помещают на апикальную сторону монослоя Caco-2, а транспортный буфер - на базолатеральную сторону. Для определения проницаемости от базолатеральной до апикальной стороны ($P_{app}B-A$) тестового вещества раствор, содержащий тестовое вещество, помещают на базолатеральную сторону монослоя Caco-2, а транспортный буфер - на апикальную сторону. В начале опыта образцы берутся из соответствующей донорской камеры для последующего расчета массового баланса. После инкубации в течение двух часов при 37°C образцы берутся из двух камер. Анализ образцов осуществляется путем LC-MS/MS, и производится расчет коэффициентов эффективной проницаемости (P_{app}). Для каждого клеточного монослоя определяют проницаемость для красителя Lucifer Yellow для обеспечения целостности клеточного слоя. В каждом сеансе эксперимента для контроля качества определяли также проницаемость атенолола (маркер низкой проницаемости) и сульфасалазина (маркер активного выделения).

С) Рабочие фармацевтических композиций.

Фармацевтические препараты могут быть получены из веществ по настоящему изобретению следующим образом:

Таблетка.

Состав.

100 мг соединения по примеру 1, 50 мг лактозы (моногидрат), 50 мг кукурузного крахмала, 10 мг поливинилпирролидона (PVP 25) (от BASF, Германия) и 2 мг стеарата магния.

Масса таблетки - 212 мг, диаметр - 8 мм, радиус кривизны - 12 мм.

Получение.

Смесь соединения по примеру 1, лактозы и крахмала гранулируют с использованием раствора PVP в воде 5% силы (массовое отношение). Гранулы высушивают, а затем смешивают со стеаратом магния в течение 5 мин. Затем полученную смесь прессуют с помощью обычного таблеточного пресса.

Суспензия для перорального применения.

Состав.

1000 мг соединения по настоящему изобретению по примеру 1, 1000 мг этанола (96%), 400 мг Rhodigel (ксантановая камедь от FMC, США) и 99 г воды.

10 мл суспензии для перорального применения соответствуют единичной дозе массой 100 мг соединения по настоящему изобретению.

Получение.

Rhodigel суспендируют в этаноле, и к суспензии добавляют соединение по примеру 1. При перемешивании добавляют воду. Смесь перемешивают в течение приблизительно 6 ч до тех пор, пока Rhodigel не завершит набухать.

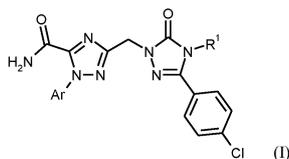
Стерильный раствор для внутривенного вливания.

Соединение по настоящему изобретению растворяют в концентрации ниже растворимости при насыщении в физиологически приемлемом растворителе (например, изотонический раствор хлорида натрия, 5% раствор глюкозы и/или 30% раствор PEG 400). Раствор стерилизуют путем фильтрации и наполняют им стерильные апиrogenные емкости для инъекций.

Несмотря на то, что изобретение описано в связи с конкретными вариантами осуществления, очевидно, что специалист может разработать другие варианты и разновидности изобретения, не отклоняясь от общего смысла и объема настоящего изобретения. Подразумевается, что формула изобретения включает такие варианты осуществления и аналогичные разновидности изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение общей формулы (I)



в которой

R¹ представляет собой группу формулы



в которой

#¹ представляет собой точку присоединения к атому азота,

Ar представляет собой группу формулы



в которой

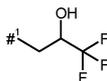
#² представляет собой точку присоединения к атому азота,

R^{2A} представляет собой группу, выбранную из атома хлора, атома брома, трифторметила, трифторметокси, этоксикарбонила и -C(=O)NH₂,

R^{2B} представляет собой группу, выбранную из атома хлора, трифторметила и этоксикарбонила, или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение общей формулы (I) по п.1, где

R¹ представляет собой группу формулы



в которой

#¹ представляет собой точку присоединения к атому азота,

Ar представляет собой группу формулы



в которой

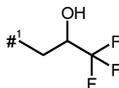
#² представляет собой точку присоединения к атому азота,

R^{2A} представляет собой группу, выбранную из атома хлора, атома брома, трифторметила, трифторметокси, этоксикарбонила и -C(=O)NH₂,

или его фармацевтически приемлемая соль.

3. Соединение общей формулы (I) по п.1 или 2, где

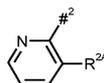
R¹ представляет собой группу формулы



в которой

#¹ представляет собой точку присоединения к атому азота,

Ar представляет собой группу формулы



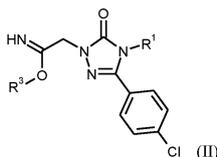
в которой

#² представляет собой точку присоединения к атому азота,

R^{2A} представляет собой группу, выбранную из атома хлора, трифторметила и трифторметокси, или его фармацевтически приемлемая соль.

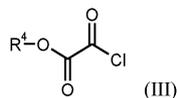
4. Способ получения соединения общей формулы (I) по любому из пп. 1-3, включающий этап:

[A] обеспечения взаимодействия промежуточного соединения формулы (II)

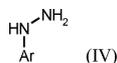


в которой R^1 имеет значение, как определено для соединения общей формулы (I) по любому из пп.1-3,

R^3 представляет собой (C_1 - C_4)-алкильную группу, на первом этапе в присутствии основания и при необходимости медной соли, с соединением общей формулы (III)

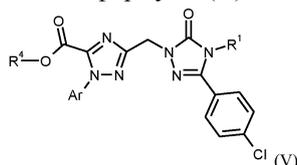


в которой R^4 представляет собой (C_1 - C_4)-алкильную группу, с получением промежуточного соединения, обеспечивая затем его взаимодействие в присутствии основания на втором этапе с соединением гидразина общей формулы (IV) или его соответствующей солью



в которой Ar имеет значение, как определено для соединения общей формулы (I) по любому из пп.1-3,

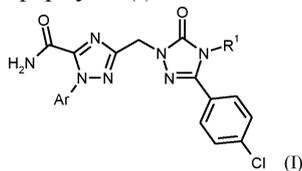
с получением при этом соединения общей формулы (V)



в которой R^1 и Ar имеют значения, как определено для соединения общей формулы (I) по любому из пп.1-3, и

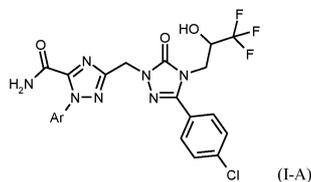
R^4 представляет собой (C_1 - C_4)-алкильную группу, за которым следует следующий этап:

[B] обеспечения взаимодействия соединения формулы (V), полученного на этапе [A], с аммиаком с получением при этом соединения общей формулы (I)



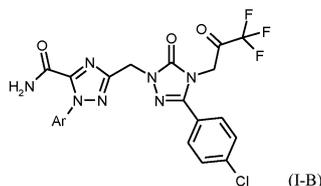
в которой R^1 и Ar имеют значения, как определено для соединения общей формулы (I) по любому из пп.1-3.

5. Способ по п.4, отличающийся тем, что дополнительно включает этап [C] конверсии спиртов общей формулы (I-A)



в которой Ar имеет значение, как определено для соединения общей формулы (I) по любому из пп.1-3,

в кетоны общей формулы (I-B)



в которой Ar имеет значение, как определено для соединения общей формулы (I) по любому из пп.1-3,

с использованием известных методов окисления.

6. Способ по п.4 или 5, причем за этапами [A], [B] и/или [C] дополнительно следуют (i) разделение полученных таким образом соединений формулы (I) на их соответствующие энантиомеры и/или (ii) конверсия соединений формулы (I) в их соответствующие соли путем обработки соответствующими кислотами или основаниями.

7. Применение соединения, как определено в любом из пп.1-3, для лечения и/или профилактики заболеваний.

8. Применение соединения, как определено в любом из пп.1-3, для производства фармацевтической композиции для лечения и/или предупреждения острых и хронических заболеваний почек, острой и хронической сердечной недостаточности, преэклампсии, периферической артериальной болезни (ПАБ), коронарной микроваскулярной дисфункции (КМД), синдрома Рейно и дисменореи.

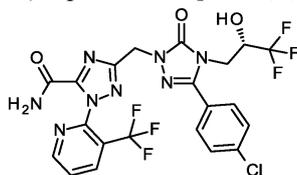
9. Применение по п.8 для производства фармацевтической композиции для лечения и/или предупреждения диабетической нефропатии.

10. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение, как определено в любом из пп.1-3, и одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

11. Фармацевтическая композиция по п.10, содержащая один или более первых активных ингредиентов, в частности соединения общей формулы (I) по любому из пп.1-3, и один или более дополнительных активных ингредиентов, в частности одно или более дополнительных терапевтических веществ, выбранных из группы, состоящей из диуретиков, антагонистов ангиотензина All, ингибиторов АПФ, блокаторов бета-рецепторов, антагонистов минералокортикоидного рецептора, противодиабетических средств, органических нитратов и доноров NO, активаторов и стимуляторов растворимой гуанилатциклазы (sGC), противовоспалительных средств, иммунодепрессивных средств, фосфатсвязывающих препаратов и/или соединений, модулирующих метаболизм витамина D.

12. Фармацевтическая композиция, как определено в п.10 или 11, для лечения и/или предупреждения острых и хронических заболеваний почек, включая диабетическую нефропатию, острой и хронической сердечной недостаточности, преэклампсии, периферической артериальной болезни (ПАБ), коронарной микроваскулярной дисфункции (КМД), синдрома Рейно и дисменореи.

13. 3-({3-(4-Хлорфенил)-5-оксо-4-[(2S)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил]-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил}метил)-1-[3-(трифторометил)пиридин-2-ил]-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксамид формулы



или его фармацевтически приемлемая соль.

14. Соединение по п.13, представляющее собой 3-({3-(4-хлорфенил)-5-оксо-4-[(2S)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил]-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил}метил)-1-[3-(трифторометил)пиридин-2-ил]-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксамид формулы

