

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **201991676** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.01.30

(22) Дата подачи заявки
2018.01.09

(51) Int. Cl. *C07D 401/14* (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
A61P 1/10 (2006.01)
A61P 9/12 (2006.01)
A61K 31/4725 (2006.01)

(54) ИНГИБИТОРЫ NHE-ОПОСРЕДОВАННОГО АНТИПОРТА

(31) 62/444,338

(32) 2017.01.09

(33) US

(86) PCT/US2018/013027

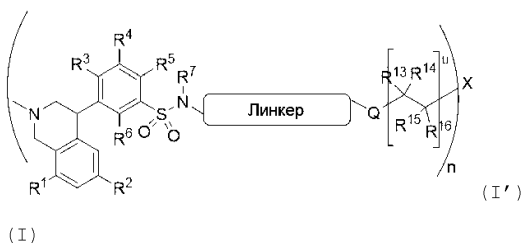
(87) WO 2018/129557 2018.07.12

(71) Заявитель:
АРДЕЛИКС, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Доценко Ирина, Дрэголи Дин, Льюис
Джейсон (US)

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

(57) Данное изобретение относится к соединениям (I') и их применению в способах лечения расстройств, связанных с удержанием жидкости или избытком соли, таких как сердечная недостаточность (в частности, застойная сердечная недостаточность), хроническая болезнь почек, терминальная стадия почечной недостаточности, заболевание печени и удержание жидкости, вызванное агонистом рецептора, активируемого пероксисомным пролифератором (PPAR) - гамма. Данное изобретение также относится к соединениям (I') и их применению в способах лечения гипертензии; также относится к соединениям (I') и их применению в способах лечения расстройств желудочно-кишечного тракта, включая лечение или ослабление боли, связанной с расстройствами желудочно-кишечного тракта.



A1

201991676

201991676

A1

ИНГИБИТОРЫ NHE-ОПОСРЕДОВАННОГО АНТИПОРТА

В данной заявке испрашивается приоритет и преимущество по предварительной патентной заявке США № 62/444338, поданной 9 января 2017 г., которая включена в данный документ в полном объеме посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0001] Данное изобретение относится к производным тетрагидроизохинолина, которые в значительной степени активны в желудочно-кишечном тракте для ингибирования NHE-опосредованного антипорта ионов натрия и ионов водорода, и использованию таких соединений при лечении расстройств, связанных с удержанием жидкости или солевым избытком, и при лечении расстройств желудочно-кишечного тракта, включая лечение или ослабление боли, связанной с расстройством желудочно-кишечного тракта.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Расстройства, связанные с удержанием жидкости и избытком соли

[0002] В соответствии с Американской кардиологической ассоциацией более 5 миллионов американцев страдают от сердечной недостаточности, и каждый год наблюдается приблизительно 550000 случаев застойной сердечной недостаточности (ЗСН) (Schocken, D. D. et al., *Prevention of heart failure: a scientific statement from the American Heart Association Councils on Epidemiology and Prevention, Clinical Cardiology, Cardiovascular Nursing, and High Blood Pressure Research; Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group; and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Group: Circulation*, v. 117, no. 19, p. 2544-2565 (2008)). Клинический синдром застойной сердечной недостаточности наблюдается, когда дисфункция сердца препятствует нормальной перфузии периферических тканей. Наиболее распространенная форма сердечной недостаточности, приводящая к ЗСН, представляет собой систолическую сердечную недостаточность, вызванную нарушением сократительной способности миокарда. Основная причина ЗСН заключается в ишемической болезни коронарных артерий с инфарктом или без него. Длительная гипертензия, особенно когда ее недостаточно контролируют, может приводить к ЗСН.

[0003] У пациентов с ЗСН активируются нейрогуморальные

компенсационные механизмы (т. е. симпатическая нервная система и ренин-ангиотензиновая система) с целью поддержания нормального кровотока. Ренин-ангиотензиновая система активируется в ответ на уменьшение сердечного выброса, вызывая повышенные уровни ренина, ангиотензина II и альдостерона в плазме. С увеличением объема крови в сердце пропорционально увеличивается сердечный выброс до того момента, пока сердце будет неспособно далее расширяться. При нарушении работы сердца сократительная способность снижена, так что сердце работает при более высоких объемах и более высоких давлениях заполнения для поддержания выброса. Давление заполнения может в итоге возрасти до уровня, который вызывает транссудацию жидкости в легкие и симптомы застойности (например, отек, затруднение дыхания). Все эти симптомы связаны с объемом жидкости и удержанием соли, и такой хронический избыток жидкости и соли дополнительно дает вклад в прогрессирование заболевания.

[0004] Соблюдение схемы приема лекарств и ограничение потребления натрия с пищей являются ключевым компонентом самоорганизации пациентов с сердечной недостаточностью и могут продлить жизнь, уменьшить количество случаев госпитализации и улучшить качество жизни. Терапевты часто рекомендуют поддерживать потребление соли на уровне ниже 2,3 г в сутки и не более 2 г в сутки для людей с сердечной недостаточностью. Большинство людей потребляет значительно больше, следовательно, человеку с застойной сердечной недостаточностью, вероятно, необходимо искать пути снижения потребления соли с пищей.

[0005] Для пациентов, страдающих от ЗСН, на данный момент существует ряд способов медикаментозного лечения. Например, диуретики можно использовать или вводить для устранения застоя путем уменьшения объема и, следовательно, давления наполнения до значений ниже тех, которые вызывают отек легких. Нейтрализуя повышение объема, диуретики уменьшают сердечный выброс; однако симптомы ЗСН могут заменяться усталостью и головокружением. Среди классов или типов диуретиков на данный момент используются тиазиды. Тиазиды ингибируют транспорт NaCl в почке, таким образом предотвращая реабсорбцию Na в кортикальном разбавляющем сегменте конечной части петли Генле и проксимальной части дистального извитого канальца. Однако эти лекарственные средства не являются эффективными, когда скорость клубочковой фильтрации (СКФ) составляет менее 30 мл/мин. Дополнительно, тиазиды, как и другие диуретики, могут вызывать гипокалиемию. Среди классов или

типов диуретиков на данный момент используются петлевые диуретики (например, фуросемид). Они представляют собой наиболее сильные диуретики и являются особенно эффективными при лечении отека легких. Петлевые диуретики ингибируют транспортную систему NaKCl, таким образом предотвращая реабсорбцию Na в петле Генле.

[0006] Пациенты с постоянным отеком, несмотря на получение высоких доз диуретиков, могут быть или стать невосприимчивыми к диуретикам. Невосприимчивость к диуретикам может быть вызвана плохой биодоступностью лекарственного средства. У пациентов с почечной недостаточностью, которая часто встречается в популяции больных с ЗСН, эндогенные кислоты конкурируют с петлевыми диуретиками, такими как фуросемид, за путь секреции органических кислот в просвет канальца нефрона. Следовательно, для поступления достаточного количества лекарственного средства в нефрон необходимы более высокие дозы или непрерывная инфузия. Однако недавний мета-анализ поднял вопрос о долгосрочном риске хронического использования диуретиков при лечении ЗСН. Например, в недавнем исследовании (Ahmed et al., *Int J Cardiol.* 2008 April 10; 125(2): 246–253) было показано, что хроническое использование диуретиков было связано со значительным увеличением смертности и частоты госпитализации среди амбулаторных пациентов пожилого возраста с сердечной недостаточностью, получающих ингибитор ангиотензин-превращающего фермента и диуретики.

[0007] Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента («АПФ») являются примером другой медикаментозной терапии, которую можно использовать для лечения застойной сердечной недостаточности. Ингибиторы АПФ вызывают расширение кровеносных сосудов путем блокирования ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Аномально низкий сердечный выброс может вызывать ответ почечной системы путем высвобождения ренина, который затем превращает ангиотензиноген в ангиотензин I. АПФ превращает ангиотензин I в ангиотензин II. Ангиотензин II стимулирует центры жажды в гипоталамусе и вызывает сужение кровеносных сосудов, увеличивая таким образом артериальное давление и венозный отток. Ангиотензин II также вызывает высвобождение альдостерона, вызывая реабсорбцию Na и сопутствующую пассивную реабсорбцию жидкости, которая в свою очередь вызывает увеличение объема крови. Ингибиторы АПФ блокируют эту компенсационную систему и улучшают работу сердца путем уменьшения системного и

легочного сопротивления сосудов. Ингибиторы АПФ продемонстрировали продление выживаемости и традиционно представляют собой предпочтительный способ лечения ЗСН. Однако, поскольку ингибиторы АПФ снижают уровень альдостерона, К-секретирующего гормона, один из побочных эффектов их использования заключается в гиперкалиемии. Дополнительно показано, что ингибиторы АПФ приводят к острой почечной недостаточности у некоторых категорий пациентов с ЗСН. (См., например, C.S. Cruz et al., "Incidence and Predictors of Development of Acute Renal Failure Related to the Treatment of Congestive Heart Failure with ACE Inhibitors, *Nephron Clin. Pract.*, v. 105, no. 2, pp c77-c83 (2007)).

[0008] Пациенты с терминальной стадией почечной недостаточности («ТСПН»), т. е. стадия 5 хронической почечной недостаточности, должны подвергаться гемодиализу три раза в неделю. Кажущееся отсутствие функции почек и способности выводить соль и жидкость приводит к значительным колебаниям массы тела, поскольку жидкость и соль накапливаются в организме (избыток натрия/объемная перегрузка). Гиперволемия характеризуется набором массы между сеансами гемодиализа. Высокая степень гиперволемии также ухудшается за счет нарушения функции сердца, особенно ЗСН. Диализ используется для удаления токсинов мочи, а также установления гомеостаза соли и жидкости. Однако при чрезмерном диализе у пациентов может наблюдаться симптоматическая интрадиалитическая гипотония (SIH). SIH наблюдается у около 15%-25% пациентов с ТСПН (Davenport, A., C. Cox, and R. Thuraishingham, *Blood pressure control and symptomatic intradialytic hypotension in diabetic haemodialysis patients: a cross-sectional survey*; *Nephron Clin. Pract.*, v. 109, no. 2, p. c65-c71 (2008)). Как и у пациентов с гипертензией и ЗСН, настоятельно рекомендуются ограничения соли и жидкости в рационе, но плохо соблюдаются вследствие плохих вкусовых качеств пищи с низким содержанием соли.

[0009] Причина первичной или «эссенциальной» гипертензии не выяснена. Однако некоторые наблюдения указывают на почки как на основной фактор. Наиболее убедительные данные касательно избыточного потребления соли и повышенного артериального давления поступают из INTERSALT, кросс-секционного исследования более чем 10000 участников. Для отдельных субъектов была установлена значимая положительная независимая линейная

взаимосвязь между 24-часовым выведением натрия и систолическим артериальным давлением. Установлено, что более высокое 24-часовое выведение натрия с мочой у индивида связано с более высоким систолическим/диастолическим артериальным давлением в среднем на 6-3/3-0 мм рт. ст. Первичная гипертензия представляет собой типичный пример сложной многофакторной и полигенной особенности. Все указанные моногенные гипертонические синдромы фактически ограничены мутированными генами, включая усиление функционирования различных компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, приводящее к избыточному удержанию натрия почками. В широком смысле эти синдромы характеризуются увеличением реабсорбции натрия в почках, возникающим вследствие или первичных дефектов транспортных систем натрия, или стимуляции активности минералокортикоидных рецепторов (Altun, B., and M. Arici, 2006, *Salt and blood pressure: time to challenge*; *Cardiology*, v. 105, no. 1, p. 9-16 (2006)). Значительно большее количество контролируемых исследований выполнено на субъектах с гипертензией в течение трех последних десятилетий, чтобы определить, будет ли уменьшение количества натрия уменьшать установленное высокое артериальное давление. Мета-анализы этих исследований ясно продемонстрировали значительное уменьшение артериального давления у пациентов с гипертензией.

[0010] При терминальной стадии печеночной недостаточности (ESLD) накопление жидкости в виде асцита, отека или плеврального выпота вследствие цирроза является общим и возникает вследствие нарушения механизмов регулирования объема внеклеточной жидкости. Удержание жидкости представляет собой наиболее частое осложнение ESLD и наблюдается у около 50% пациентов в течение 10 лет наличия диагноза цирроза. Это осложнение значительно ухудшает качество жизни пациентов с циррозом, а также связано с плохим прогнозом. Однолетняя и пятилетняя выживаемость составляет 85% и 56%, соответственно (Kashani et al., *Fluid retention in cirrhosis: pathophysiology and management*; *QJM*, v. 101, no. 2, p. 71-85 (2008)). Наиболее приемлемые теории постулируют, что первоначальный случай образования асцита у пациента с циррозом наблюдается вследствие синусоидальной гипертензии. Портальная гипертензия вследствие увеличения синусоидального давления активирует механизмы расширения сосудов. На поздних стадиях цирроза артериолярная вазодилатация вызывает недозаполнение

системного артериального сосудистого пространства. Это явление, за счет уменьшения эффективного объема крови, приводит к падению артериального давления. Следовательно, опосредованная барорецептором активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, симпатическая нервная система и неосмотическое давление антидиуретического гормона действуют так, что восстанавливают нормальный гомеостаз крови. Эти явления вызывают дополнительное удержание натрия и жидкости почками. Расширение кровеносных сосудов внутренних органов увеличивает выработку лимфы висцеральными лимфоузлами, превосходящую емкость системы транспортировки лимфы, и приводит к утечке лимфы в брюшную полость. Постоянное удержание натрия и жидкости почками наряду с увеличением проницаемости сосудов внутренних органов и в дополнение к утечке лимфы в брюшную полость может играть основную роль в непрерывном образовании асцита.

[0011] Тиазолидиндионы (TZD), такие как росиглитазон, являются агонистами гамма-рецептора, активируемого пероксисомным пролифератором (PPAR), используемыми при лечении диабета 2 типа, их широко назначают. К сожалению, удержание жидкости выступает наиболее распространенным и серьезным побочным эффектом TZD и становится наиболее частой причиной прекращения терапии. Частота возникновения удержания жидкости, вызванного TZD, изменяется от 7% при монотерапии и до 15% при сочетании с инсулином (Yan, T., Soodvilai, S., *PPAR Research* volume 2008, № статьи 943614). Механизмы таких побочных эффектов не выяснены полностью, но могут быть связаны с реабсорбцией Na и жидкости в почке. Однако удержание жидкости, вызванное TZD, устойчиво к петлевым диуретикам или тиазидным диуретикам, и комбинация агонистов альфа-рецептора, активируемого пероксисомным пролифератором (PPAR), и PPAR-гамма, которые были предложены для уменьшения такой гиперволемии, связана с основными нежелательными сердечно-сосудистыми явлениями.

[0012] В свете вышесказанного общепризнано, что накопление соли и жидкости дает вклад в заболеваемость и смертность при многих заболеваниях, включая сердечную недостаточность (в частности, застойную сердечную недостаточность), хроническую болезнь почек и терминальную стадию почечной недостаточности, заболевание печени и тому подобное. Также считают, что накопление соли и жидкости являются факторами риска гипертензии. Следовательно, существует отчетливая необходимость в

лекарственном препарате, который при введении пациенту, нуждающемуся в нем, приводит к уменьшению удержания натрия, удержания жидкости, или и того, и того. Такой лекарственный препарат также не будет вовлекать или каким-либо образом нарушать почечные механизмы гомеостаза жидкости/Na.

[0013] Один вариант, рассматриваемый для лечения избытка жидкости, вызвать диарею. Диарея может запускаться несколькими агентами, включая, например, слабительные средства, такие как сорбит, полиэтиленгликоль, бисакодил и фенолфталеин. Сорбит и полиэтиленгликоль запускают осмотическую диарею с низкими уровнями секретируемых электролитов; таким образом, их применимость для удаления натриевой соли из ЖКТ ограничена. Механизм действия фенолфталеина точно не установлен, но полагают, что оно вызвано ингибированием АТФазы Na/K и анионообменника Cl/HCO₃ и стимуляцией электрогенной анионной секреции (см., например, Eherer, A. J., C. A. Santa Ana, J. Porter, and J. S. Fordtran, 1993, *Gastroenterology*, v. 104, no. 4, p. 1007-1012). Однако, некоторые слабительные средства, такие как фенолфталеин, не являются целесообразными вариантами длительного лечения гиперволемии вследствие потенциального риска карциногенности у людей. Кроме того, слабительные средства нельзя использовать длительно, поскольку продемонстрировано, что они являются раздражающими и вызывают повреждение слизистой. Следовательно, необходимо также понимать, что вызывание длительной диареи, как часть способа контроля избытка соли и гиперволемии, также будет нежелательным методом лечения для большинства пациентов. Любой лекарственный препарат, действующий на ЖКТ для этой цели, следовательно, должен контролировать диарею, чтобы иметь практическую пользу.

[0014] Один подход для лечения диареи средней степени заключается во введении поглощающего жидкость полимера, такого как природное растительное волокно оболочек семян подорожника. Также для удаления жидкости из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) можно использовать полимерные материалы, а конкретнее полимерные гидрогели. Применение таких полимеров описано, например, в патентах США № 4470975 и № 6908609, полное содержание которых включено в данный документ посредством ссылки для всех уместных и подходящих целей. Однако, чтобы такие полимеры эффективно удаляли значительные количества жидкости, они желательны должны быть устойчивыми к статическому и осмотическому давлению в

интервалах, существующих в ЖКТ. Многие млекопитающие, включая людей, производят мягкий кал с содержанием воды около 70%, и делают это за счет транспортировки жидкости против высокого гидравлического сопротивления, создаваемого каловыми массами. Несколько исследований демонстрируют, что давление, требуемое для дегидратации кала от около 80% до около 60% составляет от около 500 кПа до около 1000 кПа (т. е. от около 5 до около 10 атм). (См., например, McKie, A. T., W. Powrie, and R. J. Naftalin, 1990, *Am J Physiol*, v. 258, no. 3 Pt 1, p. G391-G394; Bleakman, D., and R. J. Naftalin, 1990, *Am J Physiol*, v. 258, no. 3 Pt 1, p. G377-G390; Zammit, P. S., M. Mendizabal, and R. J. Naftalin, 1994, *J Physiol*, v. 477 (Pt 3), p. 539-548.) Однако статическое давление, измеряемое интралюминально, обычно составляет от около 6 кПа до около 15 кПа. Достаточно высокое давление, необходимое для дегидратации кала, по существу возникает вследствие осмотического процесса, а не механического процесса, осуществляемого мышечными силами. Осмотическое давление возникает вследствие активного транспорта соли через слизистую кишечника, что в конечном итоге вызывает гипертоническую абсорбцию жидкости. Производимый осмотический градиент перемещает жидкость из полости в серозную часть слизистой. Поглощающие жидкость полимеры, такие как описанные, например, в патентах США № 4470975 и 6908609, могут не быть способны выдерживать такое давление. Такие полимеры могут сжиматься в нормальных условиях в толстом кишечнике, когда процесс абсорбции соли не нарушен, в результате удаляя незначительное количество жидкости и соответственно соли.

[0015] Также описаны синтетические полимеры, которые связывают натрий. Например, ионообменные полимерные смолы, такие как катионообменные смолы типа Dowex, известны приблизительно с 1950-х годов. Однако за исключением Kayexalate™ (или Kionex™), который представляет собой соль полистиролсульфоната, одобренную для лечения гиперкалиемии, катионообменные смолы имеют очень ограниченное применение в качестве лекарственных средств вследствие, по меньшей мере частично, их ограниченной емкости и плохой катион-связывающей селективности. Дополнительно, в процессе ионообменного процесса эти смолы могут высвобождать стехиометрическое количество экзогенных катионов (например, H, K, Ca), которые в свою очередь потенциально могут вызывать ацидоз (H), гиперкалиемию (K) или давать вклад в кальцификацию

сосудов (Ca). Такие смолы могут также вызывать запор.

Расстройства желудочно-кишечного тракта

[0016] Запор характеризуется нечастым и сложным прохождением каловых масс и становится хроническим, когда пациент страдает от указанных симптомов в течение 12 непоследовательных недель за 12-месячный период. Хронический запор является идиопатическим, если он не вызван другими заболеваниями или использованием лекарственных препаратов. Научно-обоснованный подход к лечению хронического запора в Северной Америке (Brandt et al., 2005, Am. J. Gastroenterol. 100(Suppl.1):S5-S21) выявил, что распространенность составляет приблизительно 15% от общей численности населения. Сообщается, что запор чаще встречается у женщин пожилого возраста, не белых, и субъектов из низших социоэкономических групп.

[0017] Синдром раздраженного кишечника (СРК, IBS) представляет собой распространенное расстройство ЖКТ, связанное с изменениями сократительной способности, секреции и ощущений, связанных с внутренними органами. Ряд клинических симптомов характеризует это расстройство, включая частоту и форму стула, боль в области живота и вздутие. Клинические симптомы IBS еще должны быть определены, но сейчас обычно выделяют IBS с преобладанием диареи (D-IBS) и IBS с преобладанием запора (C-IBS), при этом D-IBS определяют как длительное прохождение неоформленного или водянистого кала, а C-IBS как группу функциональных расстройств, которые проявляются как сложная, нечастая или по ощущениям неполная дефекация. Патофизиология IBS полностью не выяснена, и предложен ряд механизмов. Часто считают, что гиперчувствительность внутренних органов играет основную этиологическую роль, и она предложена в качестве биологического маркера, пригодного даже для отделения IBS от других причин боли в области живота. В недавнем клиническом исследовании (Posserud, I. et al, *Gastroenterology*, 2007;133:1113-1123) пациенты с IBS подвергались исследованию чувствительности внутренних органов (надувание шара), и их сравнивали со здоровыми субъектами. Установлено, что 61% пациентов с IBS обладают измененным восприятием внутренних органов, что измерено с помощью порога боли и дискомфорта. Другие обзоры документально подтверждают роль гиперчувствительности внутренних органов при симптомах боли в области живота при различных расстройствах желудочно-кишечного

тракта (Akbar, A, et al, *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2009, 30, 423-435; Bueno et al., *Neurogastroenterol Motility* (2007) 19 (suppl.1), 89-119). Растяжение толстой и прямой кишок широко используют в качестве инструмента оценки чувствительности внутренних органов в исследованиях на животных и людях. Тип воздействия, используемого для индуцирования чувствительности внутренних органов, изменяется в зависимости от моделей (см., например, Eutamias, H *Neurogastroenterol Motil.* 2009 Aug 25. [Epub ahead of print]), однако такое воздействие, как воздействие частичного ограничения (PRS), представляет собой мягкую неульцерогенную модель, которая считается более характерной для условий IBS.

[0018] Запор обычно наблюдается у пациентов пожилого возраста, особенно пациентов с остеопорозом, которые принимают кальциевые добавки. Показано, что кальциевые добавки являются полезными для пациентов с остеопорозом для восстановления плотности костей, но соблюдение режима лечения является плохим из-за вызванного кальцием запора.

[0019] Вызванный опиоидами запор (OIC) (также называют дисфункцией кишечника, вызванной опиоидами, или опиоидной дисфункцией кишечника (OBD)) представляет собой побочный эффект, связанный с терапией с использованием опиоидов. OIC часто описывают как запор; однако он представляет собой совокупность побочных эффектов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), которые также включают в себя спазмы в животе, вздутие и гастроэзофагеальный рефлюкс. У пациентов с раком может наблюдаться связанный с заболеванием запор, который обычно усугубляется терапией с использованием опиоидов. Однако OIC не ограничивается пациентами с раком. Недавний опрос пациентов, принимающих опиоиды для облегчения боли неонкологического происхождения, показал, что у приблизительно 40% пациентов наблюдался запор, связанный с терапией опиоидами (<3 полных актов дефекации в неделю), в сравнении с 7,6% в контрольной группе. Среди субъектов, которые получали терапию с использованием слабительных средств, только 46% пациентов, которых лечили опиоидами, (контрольные субъекты, 84%) сообщали о достижении желаемых результатов лечения в течение >50% периода времени (Pappagallo, 2001, *Am. J. Surg.* 182(5A Suppl.):11S-18S).

[0020] Некоторых пациентов, страдающих от хронического идиопатического запора, можно успешно лечить изменением образа

жизни, изменениями в рационе и повышением потребления жидкости и пищевых волокон, и эти способы лечения обычно пробуют первыми. Для пациентов, которые не реагируют на такие подходы, терапевты, как правило, рекомендуют слабительные средства, большинство из которых доступны без рецепта. Использование слабительных средств, продаваемых без рецепта, считают неэффективным около половины пациентов (Johanson and Kralstein, 2007, *Aliment. Pharmacol. Ther.* 25(5):599–608). Другие терапевтические варианты лечения, назначаемые на данный момент или находящиеся на стадии клинической разработки для лечения IBS и хронического запора, в том числе OIC, описаны, например, в: Chang et al., 2006, *Curr. Treat. Options Gastroenterol.* 9(4):314–323; Gershon and Tack, 2007, *Gastroenterology* 132(1):397–414; и Hammerle and Surawicz, 2008, *World J. Gastroenterol.* 14(17):2639–2649. Пригодные способы лечения включают в себя, но не ограничиваясь ими, лиганды рецептора серотонина, активаторы хлоридных каналов, антагонисты опиоидных рецепторов, агонисты рецепторов гуанилатциклазы и агонисты рецепторов нуклеотида P2Y(2). Многие из этих вариантов лечения являются неполноценными, поскольку они могут вызывать привыкание, быть неэффективными у некоторых пациентов, могут вызывать длительные побочные эффекты или по другим причинам не являться оптимальными.

Ингибиторы обменника Na^+ / H^+ (NHE)

[0021] Основная функция ЖКТ заключается в поддержании гомеостаза вода/Na путем абсорбции практически всей воды и Na, действию которых подвергается ЖКТ. Эпителиальный слой, покрывающий апикальную поверхность толстой кишки млекопитающего, представляет собой типичный переносящий электролиты эпителий, который способен перемещать большие количества соли и воды в обоих направлениях через слизистую. Например, каждый день ЖКТ обрабатывает около 9 литров жидкости и около 800 мэкв. Na. (См., например, Zachos et al., *Molecular physiology of intestinal Na^+/H^+ exchange*; *Annu. Rev. Physiol.*, v. 67, p. 411–443 (2005).) Только около 1,5 литра этой жидкости и около 150 мэкв. этого натрия поступает перорально; тогда как большая часть жидкости (например, около 7,5 литров) и натрия (около 650 мэкв.) секретируется органами ЖКТ как часть процесса расщепления. Следовательно, ЖКТ представляет целесообразную мишень для модуляции системных уровней натрия и жидкости.

[0022] Опубликовано много обзоров по физиологии и

механизмам секреции и/или абсорбции ЖКТ (см., например, Kunzelmann et al., *Electrolyte transport in the mammalian colon: mechanisms and implications for disease*; *Physiol. Rev.*, v. 82, no. 1, p. 245–289 (2002); Geibel, J. P.; *Secretion and absorption by colonic crypts*; *Annu. Rev. Physiol*, v. 67, p. 471–490 (2005); Zachos et al., *supra*; Kiela, P. R. et al., *Apical Na^+/H^+ exchangers in the mammalian gastrointestinal tract*; *J. Physiol. Pharmacol.*, v. 57 Suppl. 7, p. 51–79 (2006)). Два основных механизма абсорбции Na представляют собой электронейтральный и электрогенный транспорт. Электронейтральный транспорт обусловлен по существу антипортом Na^+/H^+ NHE (например, NHE-3) и отвечает за объемную абсорбцию Na. Электрогенный транспорт обеспечивается эпителиальным натриевым каналом («ENaC»). Электронейтральный транспорт локализован главным образом в сегменте подвздошной кишки и проксимальном отделе толстой кишки, а электрогенный транспорт локализован в дистальном отделе толстой кишки.

[0023] NHE плазменной мембраны дают вклад в поддержание внутриклеточного pH и объема, трансклеточной абсорбции NaCl и NaHCO_3 и жидкостного баланса, осуществляемого эпителиальными клетками, особенно в почке, кишечнике, желчном пузыре и слюнных железах, а также регуляцию системного pH. Существует масса литературы, посвященной роли и клиническому воздействию на системные NHE для лечения расстройств, связанных с ишемией и реперфузией для кардиозащиты или почечной защиты. Было идентифицировано девять изоформ NHE (Kiela, P. R., et al.; *Apical Na^+/H^+ exchangers in the mammalian gastrointestinal tract*; *J. Physiol. Pharmacol.*, v. 57 Suppl 7, p. 51–79 (2006)), среди которых NHE-2, NHE-3 и NHE-8 экспрессируются на апикальной стороне ЖКТ, при этом NHE-3 дает больший вклад в транспорт. Другой, еще требующий идентификации, Cl-зависимый NHE был идентифицирован в криптах клеток крыс. Кроме того, большое количество исследований посвящено идентификации ингибиторов NHE. Основные цели таких исследований представляли собой NHE-1 и NHE-3. Низкомолекулярные ингибиторы NHE описаны, например, в патентах США № 5866610; 6399824; 6911453; 6703405; 6005010; 6736705; 6887870; 6737423; 7326705; 5824691 (WO 94/026709); 6399824 (WO 02/024637); публикациях патентов США № 2004/0039001 (WO 02/020496); 2005/0020612 (WO 03/055490); 2004/0113396 (WO 03/051866); 2005/0020612; 2005/0054705; 2008/0194621;

2007/0225323; 2004/0039001; 2004/0224965; 2005/0113396;
 2007/0135383; 2007/0135385; 2005/0244367; 2007/0270414;
 международных публикациях № WO 01/072742; WO 01/021582
 (CA2387529); WO 97/024113 (CA02241531) и патенте Европы №
 EP0744397 (CA2177007); все из которых включены в данный документ
 посредством ссылки в полном объеме для всех уместных и
 подходящих целей.

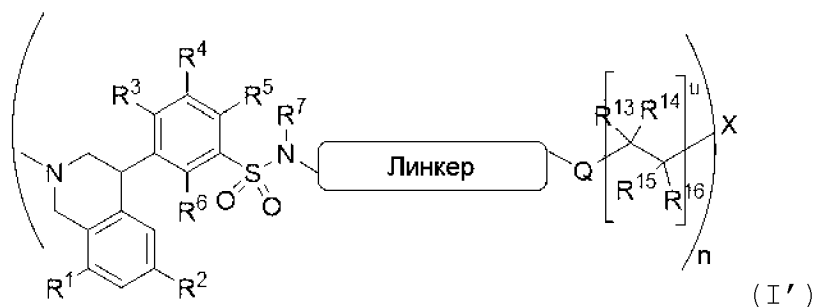
[0024] Однако в таких исследованиях не удалось разработать или выяснить ценность или значимость ингибиторов NHE, которые не абсорбируются (т. е. несистемных) и нацелены на желудочно-кишечный тракт, как описано недавно в WO 2010/078449. Такие ингибиторы можно использовать при лечении расстройств, связанных с удержанием жидкости и избытком соли, и при лечении расстройств ЖКТ, включая лечение или ослабление боли, связанной с расстройством желудочно-кишечного тракта. Такие ингибиторы особенно предпочтительны, поскольку они могут быть доставлены со сниженным риском системных побочных эффектов в целевой области или других областях (например, небольшой или отсутствие риска поражения почек или других системных эффектов).

[0025] Следовательно, хотя в вышеупомянутых областях достигнут прогресс, в данной области техники остается необходимость в новых соединениях для применения при расстройствах, связанных с удержанием жидкости и избытком соли, и при лечении расстройств желудочно-кишечного тракта, включая лечение или ослабление боли, связанной с расстройством желудочно-кишечного тракта. Данное изобретение удовлетворяет эту потребность и обеспечивает дополнительные сопутствующие преимущества.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0026] Вкратце, данное изобретение относится к соединениям, которые в значительной степени активны в желудочно-кишечном тракте для ингибирования NHE-опосредованного антипорта ионов натрия и ионов водорода, и использованию таких соединений при лечении расстройств, связанных с удержанием жидкости и солевым избытком, и при лечении расстройств желудочно-кишечного тракта, включая лечение или ослабление боли, связанной с расстройством желудочно-кишечного тракта.

[0027] В одном аспекте изобретения предложены соединения Формулы I' :



(I)

и их фармацевтически приемлемые соли, пролекарства, сольваты, гидраты, изомеры или таутомеры,

где:

линкер представляет собой $-R^{13}-(CHR^{13})_p-[Y-(CH_2)_r]_s-Z-R^{13}-(CH_2)_t-Z-$;

Q представляет собой связь или $-NHC(O)NH-$;

Z независимо представляет собой в каждом случае связь, $C(O)$ или $-C(O)NH-$;

Y независимо представляет собой в каждом случае O , S , NH , $N(C_1-C_3\text{алкил})$ или $-C(O)NH-$;

X представляет собой связь, NH , O , $CR^{11}R^{12}$, CR^{11} , C или $-NHC(O)NH-$;

n равен целому числу от 2 до 4;

r и p независимо равны в каждом случае целым числам от 0 до 8;

s равен целому числу от 0 до 4;

t равен целому числу от 0 до 4;

u равен целому числу от 0 до 2;

R^1 и R^2 независимо представляют собой галоген, OH , CN , C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 галогеналкокси или $-C(O)NR^9R^{10}$;

R^3 , R^4 , R^5 и R^6 независимо представляют собой H , галоген, OH , CN , $-NO_2$, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_4-C_8 циклоалкенил, C_2-C_6 алкинил, C_3-C_8 циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, содержащий 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N , S , P и O , $-SR^9$, $-OR^9$, $-NHR^9$, $-NR^9R^{10}$, $-S(O)_2N(R^9)_2-$, $-S(O)_2R^9$, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$, $-S(O)R^9$, $-S(O)NR^9R^{10}$, $-NR^8S(O)R^9$;

R^7 независимо в каждом случае представляет собой H , C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галогеналкил;

R^8 независимо в каждом случае представляет собой связь, H , C_1-C_6 алкил, C_4-C_8 циклоалкенил, C_3-C_8 циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, причем каждый циклоалкенил, циклоалкил,

гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещен одним или более R^{17} ; или

R^7 и R^8 вместе с атомами, к которым они присоединены, могут объединяться с образованием независимо в каждом случае гетероциклила или гетероарила, содержащего 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O, причем каждый гетероциклил или гетероарил необязательно замещен одним или более R^{17} ;

R^9 и R^{10} независимо представляют собой H, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_4 - C_8 циклоалкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_8 циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, содержащий 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O,

R^{11} и R^{12} независимо представляют собой H, C_1 - C_6 алкил, OH, NH_2 , CN или NO_2 ;

R^{13} , R^{14} , R^{15} и R^{16} независимо в каждом случае представляют собой H, OH, NH_2 или C_1 - C_3 алкил, причем алкил необязательно замещен одним или более R^{17} ; и

R^{17} независимо в каждом случае представляет собой H, OH, NH_2 , оксо, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил или C_1 - C_6 алкокси;

при условии, что:

(1) когда X представляет собой связь, O или $CR^{11}R^{12}$, n равен 2;

(2) когда n равен 3, X представляет собой CR^{11} или NH;

(3) когда n равен 4, X представляет собой C;

(4) одновременно только один из Q или X представляет собой $-NHC(O)NH-$;

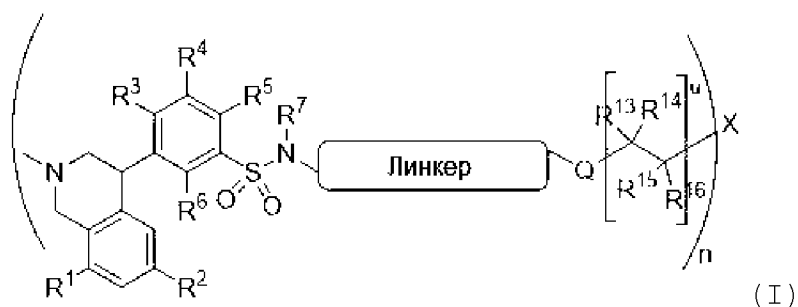
(5) когда R^1 и R^2 представляют собой хлор, Q представляет собой $-NHC(O)NH-$, и R^3 , R^4 , R^5 и R^6 представляют собой H, линкер

не представляет собой

(6) когда R^1 и R^2 представляют собой хлор, Q представляет собой $-NHC(O)NH-$, и R^3 , R^4 , R^5 и R^6 представляют собой H, линкер

не представляет собой

[0028] В другом аспекте изобретения предложены соединения Формулы (I):



и их фармацевтически приемлемые соли, пролекарства, сольваты, гидраты, изомеры и таутомеры,

где:

линкер представляет собой $-(\text{CHR}^8)_p-[Y-(\text{CH}_2)_r]_s-Z-R^8-(\text{CH}_2)_t-Z-$;

Q представляет собой связь или $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-$;

Z независимо в каждом случае представляет собой связь, $\text{C}(\text{O})$ или $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$;

Y независимо в каждом случае представляет собой O, S, NH, $\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_3\text{алкил})$ или $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$;

X представляет собой связь, N, O, $\text{CR}^{11}\text{R}^{12}$, CR^{11} , C или $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-$;

n равен целому числу от 2 до 4;

r и p независимо в каждом случае равны целым числам от 0 до 8;

s равен целому числу от 0 до 4;

t равен целому числу от 0 до 4;

u равен целому числу от 0 до 2;

R^1 и R^2 независимо представляют собой галоген, OH, CN, $\text{C}_1-\text{C}_6\text{алкил}$, $\text{C}_1-\text{C}_6\text{алкокси}$, $\text{C}_1-\text{C}_6\text{галогеналкил}$, $\text{C}_1-\text{C}_6\text{галогеналкокси}$ или $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$;

R^3 , R^4 , R^5 и R^6 независимо представляют собой H, галоген, OH, CN, $-\text{NO}_2$, $\text{C}_1-\text{C}_6\text{алкил}$, $\text{C}_2-\text{C}_6\text{алкенил}$, $\text{C}_4-\text{C}_8\text{циклоалкенил}$, $\text{C}_2-\text{C}_6\text{алкинил}$, $\text{C}_3-\text{C}_8\text{циклоалкил}$, гетероциклил, арил, гетероарил, содержащий 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O, $-\text{SR}^9$, $-\text{OR}^9$, $-\text{NHR}^9$, $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^9)_2-$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^9$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$, $-\text{NR}^9\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^8\text{S}(\text{O})\text{R}^9$;

R^7 независимо в каждом случае представляет собой H, $\text{C}_1-\text{C}_6\text{алкил}$ или $\text{C}_1-\text{C}_6\text{галогеналкил}$;

R^8 независимо в каждом случае представляет собой связь, H, $\text{C}_1-\text{C}_6\text{алкил}$, $\text{C}_4-\text{C}_8\text{циклоалкенил}$, $\text{C}_3-\text{C}_8\text{циклоалкил}$, гетероциклил, арил или гетероарил, причем каждый циклоалкенил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещен одним или более R^{17} ; или

R^7 и R^8 вместе с атомами, к которым они присоединены, могут объединяться с образованием независимо в каждом случае гетероциклила или гетероарила, содержащего 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O, причем каждый гетероциклил или гетероарил необязательно замещен одним или более R^{17} ;

R^9 и R^{10} независимо представляют собой H, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_4 - C_8 циклоалкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_8 циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, содержащий 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O;

R^{11} и R^{12} независимо представляют собой H, C_1 - C_6 алкил, OH, NH_2 , CN или NO_2 ;

R^{13} , R^{14} , R^{15} и R^{16} независимо в каждом случае представляют собой H, OH, NH_2 или C_1 - C_3 алкил, причем алкил необязательно замещен одним или более R^{17} ; и

R^{17} независимо в каждом случае представляет собой H, OH, NH_2 , оксо, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил или C_1 - C_6 алкокси;

при условии, что:

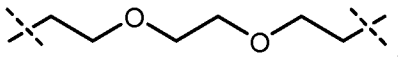
(1) когда X представляет собой связь, O или $CR^{11}R^{12}$, n равен 2;

(2) когда n равен 3, X представляет собой CR^{11} или N;

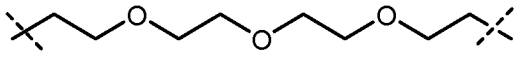
(3) когда n равен 4, X представляет собой C;

(4) только один из Q или X одновременно представляет собой $-NHC(O)NH-$;

(5) когда R^1 и R^2 представляют собой хлор, Q представляет собой $-NHC(O)NH-$, и R^3 , R^4 , R^5 и R^6 представляют собой H, линкер

не представляет собой , или

(6) когда R^1 и R^2 представляют собой хлор, Q представляет собой $-NHC(O)NH-$, и R^3 , R^4 , R^5 и R^6 представляют собой H, линкер

не представляет собой .

[0029] В другом аспекте изобретения предложены фармацевтические композиции, содержащие соединение, как представлено выше, или его стереоизомер, фармацевтически приемлемую соль или пролекарство и фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или вспомогательное вещество. Фармацевтическая композиция может быть эффективна для лечения заболевания или расстройства, связанного с удержанием жидкости или солевым избытком. Фармацевтические композиции могут

содержать соединения по данному изобретению для применения при лечении заболеваний, описанных в данном документе. Композиции могут содержать по меньшей мере одно соединение по данному изобретению и фармацевтически приемлемый носитель.

[0030] Другой аспект изобретения относится к способу ингибирования NHE-опосредованного антипорта ионов натрия и водорода. Способ включает в себя введение млекопитающему, нуждающемуся в этом, фармацевтически эффективного количества соединения или фармацевтической композиции, описанной в данном документе.

[0031] В другом аспекте изобретения предложен способ лечения расстройства, связанного с удержанием жидкости или солевым избытком. Способ включает в себя введение млекопитающему, нуждающемуся в этом, фармацевтически эффективного количества соединения или фармацевтической композиции, как представлено выше. В данном изобретении дополнительно предложены соединения, которые могут ингибировать NHE-опосредованный антипорт ионов натрия и водорода. Профиль эффективность-безопасность соединений по данному изобретению может быть улучшен относительно других известных ингибиторов NHE-3. Дополнительно, данный способ также имеет преимущество, которое заключается в возможности использования для ряда различных заболеваний, включая, но не ограничиваясь ими, сердечную недостаточность (такую как застойная сердечная недостаточность), хроническую болезнь почек, терминальную стадию почечной недостаточности, гипертензию, эссенциальную гипертензию, первичную гипертензию, чувствительную к солям гипертензию, заболевание печени и задержку жидкости, вызванную агонистом гамма-рецептора, активируемого пероксисомным пролифератором (PPAR), расстройство моторики желудочно-кишечного тракта, синдром раздраженного кишечника, хронический запор, хронический идиопатический запор, хронический запор, наблюдающийся у пациентов с муковисцидозом, хронический запор, наблюдающийся у пациентов с хронической болезнью почек, вызванный кальцием запор у пациентов с остеопорозом, вызванный опиоидами запор, функциональное расстройство желудочно-кишечного тракта, болезнь Паркинсона, рассеянный склероз, гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь, функциональную изжогу, диспепсию, функциональную диспепсию, неязвенную диспепсию, гастропарез, хроническую псевдонепроходимость кишечника,

заболевание Крона, язвенный колит и связанные заболевания, именуемые синдром раздраженного кишечника, толстокишечную псевдонепроходимость, язву желудка, инфекционную диарею, рак (колоректальный), синдром протекания кишечника, поражения желудочно-кишечного тракта при муковисцидозе, полиорганную недостаточность, микроскопический колит, некротизирующий энтероколит, аллергию – атопическую, пищевую аллергию, инфекции (респираторные), острое воспаление (например, сепсис, синдром системной воспалительной реакции), хроническое воспаление (артрит), нарушения обмена веществ, вызванные ожирением (например, неалкогольный стеатогепатит, диабет I типа, диабет II типа, сердечно-сосудистое заболевание), заболевание почек, заболевание почек, связанное с диабетом, цирроз, неалкогольный стеатогепатит, неалкогольную жировую болезнь печени, жировую дистрофию, первичный склерозирующий холангит, первичный билиарный холангит, портальную гипертензию, аутоиммунное заболевание (например, диабет 1 типа, вторичный РТН при целиакии, анкилозирующий спондилоартрит, волчанку, очаговую алопецию, ревматоидный артрит, ревматическую полимиалгию, фибромиалгию, синдром хронической усталости, синдром Шегрена, витилиго, тиреоидит, васкулит, уртикарию (крапивницу), синдром Рейно), шизофрению, заболевания аутистического спектра, печеночную энцефалопатию, чрезмерное развитие микрофлоры тонкого кишечника и хронический алкоголизм, вторичный гиперпаратиреоз (РТН), целиакию, гиперфосфатазему и тому подобное. Дополнительные признаки и преимущества способа по данному изобретению будут очевидны специалисту в данной области техники при прочтении Подробного описания изобретения ниже.

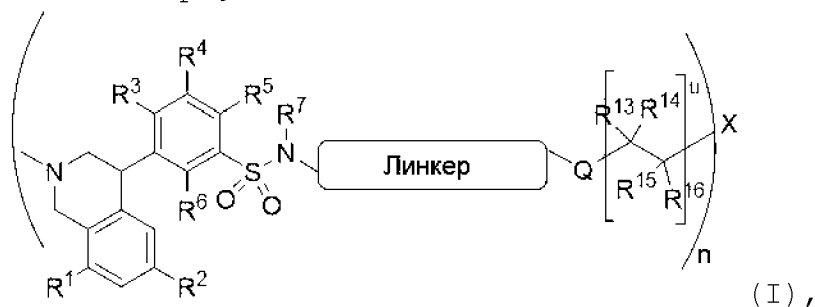
КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0032] Фиг. 1A–1D: иллюстрируют независимые от NHE3 изменения внутриклеточного (pH_i) и трансэпителиального электрического сопротивления в монослойных культурах клеток подвздошной кишки. Изменения pH_i и трансэпителиального электрического сопротивления (ТЭС, TEER) с использованием (A, B) нигерицина и (C, D) BAM15 (3 мкМ) и FCCP (3 мкМ) по сравнению с известным ингибитором NHE3 тенапанором и контрольной средой (ДМСО) в монослойных культурах. * $P < 0,05$, ** $P < 0,01$, *** $P < 0,001$, **** $P < 0,0001$ в сравнении с ДМСО.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0033] Первый аспект данного изобретения относится к

соединениям Формулы:



и их фармацевтически приемлемым солям, пролекарствам, сольватам, гидратам, изомерам или таутомерам, причем R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, n, u, X, Q и линкер являются такими, как описано в данном документе.

[0034] Подробности изобретения изложены в сопутствующем описании ниже. В данном документе описаны иллюстративные способы и материалы, хотя для практического осуществления или апробации данного изобретения можно использовать любые способы и материалы, подобные или эквивалентные описанным в данном документе.

[0035] Другие признаки, объекты и преимущества по данному изобретению будут очевидны из описания и из формулы изобретения. В описании и прилагаемой формуле изобретения формы в единственном числе также включают в себя формы во множественном числе, если контекст явно не указывает иначе. Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в области техники, к которой это изобретение относится. Все патенты и публикации, цитируемые в этом описании, включены в данный документ посредством ссылки в полном объеме.

Определения:

[0036] Если в контексте не указано иное, везде в данном описании и формуле изобретения слово «содержать» и его варианты, такие как «содержит» и «содержащий», необходимо толковать в открытом, всеохватывающем смысле, т. е. как «включая, но не ограничиваясь этим».

[0037] Единственное число используется в данном описании в отношении одного или более чем одного (т. е. по меньшей мере одного) объекта. В качестве примера, «элемент» обозначает один элемент или более чем один элемент.

[0038] Термин «и/или» используется в данном описании для обозначения или «и», или «или», если не указано иначе.

[0039] Ссылка везде в данном описании на «один вариант реализации изобретения» или «вариант реализации изобретения» обозначает, что конкретный признак, структура или характеристика, описанные в связи с вариантом реализации изобретения, включены в по меньшей мере один вариант реализации данного изобретения. Таким образом, появление фраз «в одном варианте реализации изобретения» или «в варианте реализации изобретения» в различных местах этого описания не обязательно всегда указывают на один и тот же вариант реализации. Кроме того, конкретные признаки, структуры или характеристики могут быть объединены любым пригодным способом в один или более вариантов реализации изобретения.

«Амино» относится к радикалу $-\text{NH}_2$.

«Циано» относится к радикалу $-\text{CN}$.

«Гидрокси» или «гидроксил» относится к радикалу $-\text{OH}$.

«Имино» относится к заместителю $=\text{NH}$.

«Нитро» относится к радикалу $-\text{NO}_2$.

«Оксо» относится к заместителю $=\text{O}$.

«Тиоксо» относится к заместителю $=\text{S}$.

[0040] Термин «замещенный», используемый в данном документе, означает любую из вышеуказанных групп (т. е. алкил, алкилен, алкокси, алкиламино, тиаалкил, арил, аралкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, галогеналкил, гетероциклил, N-гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил, N-гетероарил и/или гетероарилалкил), причем по меньшей мере один атом водорода заменен связью с атомами, отличными от водорода, такими как, но не ограничиваясь ими: атом галогена, такой как F, Cl, Br и I; атом кислорода в таких группах, как гидроксильные группы, алкокси-группы и сложноэфирные группы; атом серы в таких группах, как тиольные группы, тиаалкильные группы, сульфоновые группы, сульфонильные группы и сульфоксидные группы; атом азота в таких группах, как амины, амиды, алкиламины, диалкиламины, ариламины, алкилариламины, диариламины, N-оксиды, имидазы и енамины; атом кремния в таких группах, как триалкилсилильные группы, диалкиларилсилильные группы, алкилдиарилсилильные группы и триарилсилильные группы; и другие гетероатомы в различных других группах. «Замещенный» также означает любую из вышеуказанных групп, в которой один или более атомов водорода заменены связью высшего порядка (например, двойная или тройная связь) с гетероатомом, таким как кислород в оксо, карбонильной,

карбоксильной и сложноэфирной группах; и азот в таких группах, как имины, оксимы, гидразоны и нитрилы. Например, «замещенный» включает в себя любую из вышеуказанных групп, в которой один или более атомов водорода заменены на $-NR_gR_h$, $-NR_gC(=O)R_h$, $-NR_gC(=O)NR_gR_h$, $-NR_gC(=O)OR_h$, $-NR_gSO_2R_h$, $-OC(=O)NR_gR_h$, $-OR_g$, $-SR_g$, $-SOR_g$, $-SO_2R_g$, $-OSO_2R_g$, $-SO_2OR_g$, $=NSO_2R_g$ и $-SO_2NR_gR_h$. «Замещенный» также означает любую из вышеуказанных групп, в которой один или более атомов водорода заменены на $-C(=O)R_g$, $-C(=O)OR_g$, $-C(=O)NR_gR_h$, $-CH_2SO_2R_g$, $-CH_2SO_2NR_gR_h$, $-(CH_2CH_2O)_{2-10}R_g$. Выше R_g и R_h являются одинаковыми или различными и независимо представляют собой водород, алкил, алкокси, алкиламино, тиаалкил, арил, аралкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, галогеналкил, гетероциклил, N-гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил, N-гетероарил и/или гетероарилалкил. «Замещенный» дополнительно означает любую из вышеуказанных групп, в которой один или более атомов водорода заменены связью с амино, циано, гидроксильной, имино, нитро, оксо, тиоксо, галогенной, алкильной, алкокси, алкиламино, тиаалкил, арильной, аралкильной, циклоалкильной, циклоалкилалкильной, галогеналкильной, гетероциклильной, N-гетероциклильной, гетероциклилалкильной, гетероарильной, N-гетероарильной и/или гетероарилалкильной группой. Кроме того, каждый из вышеуказанных заместителей также может быть необязательно замещен одним или более из вышеуказанных заместителей.

[0041] Понятно, что термин «необязательно замещенный» означает, что указанный химический фрагмент (например, алкильная группа) может (но не обязательно) быть связан с другими заместителями (например, гетероатомами). Например, алкильная группа, которая необязательно замещена, может быть полностью насыщенной алкильной цепью (т. е. полностью углеводородом). Как альтернативный вариант та же необязательно замещенная алкильная группа может иметь заместители, отличные от водорода. Например, она может в любой точке цепи быть связана с атомом галогена, гидроксильной группой или любым другим заместителем, описанным в данном документе. Таким образом, термин «необязательно замещенный» означает, что указанный химический фрагмент, возможно, содержит другие функциональные группы, но не обязательно имеет любые дополнительные функциональные группы.

[0042] «Алкил» относится к неразветвленному или разветвленному углеводородному радикалу, состоящему только из

атомов углерода и водорода, который является насыщенным или ненасыщенным (т. е. содержит одну или более двойных и/или тройных связей), содержащему от одного до двенадцати атомов углерода (C_1 – C_{12} алкил), от одного до восьми атомов углерода (C_1 – C_8 алкил) или от одного до шести атомов углерода (C_1 – C_6 алкил), и который присоединен к оставшейся части молекулы одинарной связью, например, метил, этил, *n*-пропил, 1-метилэтил (*изо*-пропил), *n*-бутил, *n*-пентил, 1,1-диметилэтил (*трет*-бутил), 3-метилгексил, 2-метилгексил, этенил, проп-1-енил, бут-1-енил, пент-1-енил, пента-1,4-диенил, этинил, пропинил, бутинил, пентинил, гексинил и тому подобное. Если в описании конкретно не указано иное, алкильная группа может быть необязательно замещена.

[0043] «Алкокси» относится к радикалу формулы OR_a , где R_a представляет собой алкильный радикал, как описано выше, содержащий от одного до двенадцати атомов углерода. Если в описании конкретно не указано иное, алкокси-группа может быть необязательно замещена.

[0044] «Алкенил» относится к ненасыщенному углеводороду с неразветвленной или разветвленной цепью, содержащему 2–12 атомов углерода. «Алкенильная» группа содержит по меньшей мере одну двойную связь в цепи. Двойная связь алкенильной группы может быть неконъюгированной или конъюгированной с другой ненасыщенной группой. Примеры алкенильных групп включают в себя этенил, пропенил, *n*-бутенил, *изо*-бутенил, пентенил или гексенил. Алкенильная группа может быть незамещенной или замещенной. Алкенил, как определено в данном документе, может быть неразветвленным или разветвленным.

[0045] «Алкинил» относится к ненасыщенному углеводороду с неразветвленной или разветвленной цепью, содержащему 2–12 атомов углерода. «Алкинильная» группа содержит по меньшей мере одну тройную связь в цепи. Примеры алкенильных групп включают в себя этинил, пропанил, *n*-бутинил, *изо*-бутинил, пентинил или гексинил. Алкинильная группа может быть незамещенной или замещенной.

[0046] Термин «циклоалкил» означает моноциклические или полициклические насыщенные карбоновые кольца, содержащие 3–18 атомов углерода. Примеры циклоалкильных групп включают в себя, без ограничений, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептанил, циклооктанил, норборнил, норборенил, бицикло[2.2.2]октанил или бицикло[2.2.2]октенил. C_3 – C_8 циклоалкил

представляет собой циклоалкильную группу, содержащую от 3 до 8 атомов углерода. Циклоалкильная группа может быть конденсированной (например, декалин) или с мостиковой связью (например, норборнан).

[0047] Термин «циклоалкенил» означает моноциклические неароматические ненасыщенные углеродные кольца, содержащие 4–18 атомов углерода. Примеры циклоалкенильных групп включают в себя, без ограничения, цикlopентенил, циклогексенил, циклогептенил, циклооктенил и норборенил. C₄–C₈ циклоалкенил представляет собой циклоалкенильную группу, содержащую от 4 до 8 атомов углерода.

[0048] Термин «гетероциклил», или «гетероциклоалкил», или «гетероцикл» относится к моноциклическим или полициклическим 3–24-членным кольцам, содержащим углерод и гетероатомы, выбранные из кислорода, фосфора, азота или серы, и при этом нет делокализованных π-электронов (ароматичности), общих для углерода или гетероатомов кольца. Гетероциклильные кольца включают в себя, но не ограничиваясь ими, оксетанил, азетадини́л, тетрагидрофуранил, пирролидини́л, оксазолини́л, оксазолидини́л, тиазолини́л, тиазолидини́л, пирани́л, тиопирани́л, тетрагидропирани́л, диоксалини́л, пиперидини́л, морфолини́л, тиоморфолини́л, тиоморфолини́л-S-оксид, тиоморфолини́л-S-диоксид, пиперазини́л, азепини́л, оксепини́л, диазепини́л, тропани́л и гомотропани́л. Гетероциклильное или гетероциклоалкильное кольцо может быть конденсированным или с мостиковой связью, например может представлять собой бициклическое кольцо.

[0049] При использовании в данном документе, термин «галo» или «галоген» означает группу фторo, хлорo, бромo или йодo.

[0050] Термин «карбонил» относится к функциональной группе, состоящей из атома углерода, связанного двойной связью с атомом кислорода. Он может быть сокращен в данном документе как «оксо», как C(O) или как C=O.

[0051] Термин «арил» относится к циклическим ароматическим углеводородным группам, содержащим 1–2 ароматических кольца, включая моноциклические или бициклические группы, такие как фенил, бифенил или нафтил. Если содержит два ароматических кольца (бициклическая и т. д.), ароматические кольца арильной группы могут быть соединены в одной точке (например, бифенил) или конденсированы (например, нафтил). Арильная группа может быть необязательно замещена одним или более заместителями, например 1–5 заместителями, в любой точке присоединения.

Иллюстративные заместители включают в себя, но не ограничиваясь ими, $-H$, $-галоген$, $-O-C_1-C_6алкил$, $-C_1-C_6алкил$, $-OC_2-C_6алкенил$, $-OC_2-C_6алкинил$, $-C_2-C_6алкенил$, $-C_2-C_6алкинил$, $-OH$, $-OP(O)(OH)_2$, $-OC(O)C_1-C_6алкил$, $-C(O)C_1-C_6алкил$, $-OC(O)OC_1-C_6алкил$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6алкил)$, $-N(C_1-C_6алкил)_2$, $-S(O)_2-C_1-C_6алкил$, $-S(O)NHC_1-C_6алкил$ и $-S(O)N(C_1-C_6алкил)_2$. Заместители сами могут быть необязательно замещены. Кроме того, когда содержат два конденсированных кольца, арильные группы, определенные в данном документе, могут иметь ненасыщенное или частично насыщенное кольцо, конденсированное с полностью насыщенным кольцом. Иллюстративные кольцевые системы этих арильных групп включают в себя инданил, инденил, тетрагидронафталенил и тетрагидробензоаннуленил.

[0052] Если конкретно не определено иное, «гетероарил» означает одновалентный моноциклический ароматический радикал или полициклический ароматический радикал из от 5 до 24 атомов в кольце, содержащий один или более кольцевых гетероатомов, выбранных из N, S, P и O, а оставшиеся кольцевые атомы представляют собой C. Гетероарил, как определено в данном документе, также означает бициклическую гетероароматическую группу, причем гетероатом выбран из N, S, P и O. Ароматический радикал необязательно замещен независимо одним или более заместителями, описанными в данном документе. Примеры включают в себя, но не ограничиваясь ими, фурил, тиенил, пирролил, пиридил, пиразолил, пиримидинил, имидазолил, изоксазолил, оксазолил, оксадиазолил, пиразинил, индолил, тиофен-2-ил, хинолил, бензопиранил, изотиазолил, тиазолил, тиадиазол, индазол, бензимидазолил, тиено[3,2-b]тиофен, триазолил, триазинил, имидазо[1,2-b]пиразолил, фуоро[2,3-c]пиридинил, имидазо[1,2-a]пиридинил, индазолил, пирроло[2,3-c]пиридинил, пирроло[3,2-c]пиридинил, пиразоло[3,4-c]пиридинил, тиено[3,2-c]пиридинил, тиено[2,3-c]пиридинил, тиено[2,3-b]пиридинил, бензотиазолил, индолил, индолинил, индолинонил, дигидробензотиафенил, дигидробензофуранил, бензофуран, хроманил, тioxроманил, тетрагидрохинолинил, дигидробензотиазин, дигидробензоксанил, хинолинил, изохинолинил, 1,6-нафтиридинил, бензо[de]изохинолинил, пиридо[4,3-b][1,6]нафтиридинил, тиено[2,3-b]пиразинил, хиназолинил, тетразоло[1,5-a]пиридинил, [1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридинил, изоиндолил, пирроло[2,3-b]пиридинил, пирроло[3,4-b]пиридинил, пирроло[3,2-b]пиридинил, имидазо[5,4-b]пиридинил, пирроло[1,2-a]пиримидинил,

тетрагидропирроло [1,2-а] пиримидинил, 3,4-дигидро-2Н-1λ²-
 пирроло [2,1-б] пиримидин, дибензо [b,d] тιοфен, пиридин-2-он,
 фуоро [3,2-с] пиридинил, фуоро [2,3-с] пиридинил, 1Н-пиридо [3,4-
 б] [1,4] тиазинил, бензоксазолил, бензоизоксазолил, фуоро [2,3-
 б] пиридинил, бензотиофенил, 1,5-нафтиридинил, фуоро [3,2-
 б] пиридин, [1,2,4] триазоло [1,5-а] пиридинил,
 бензо [1,2,3] триазолил, имидазо [1,2-а] пиримидинил,
 [1,2,4] триазоло [4,3-б] пиридазинил, бензо [с] [1,2,5] тиадиазолил,
 бензо [с] [1,2,5] оксадиазол, 1,3-дигидро-2Н-бензо [d] имидазол-2-он,
 3,4-дигидро-2Н-пиразоло [1,5-б] [1,2] оксазинил, 4,5,6,7-
 тетрагидропиразоло [1,5-а] пиридинил, тиазоло [5,4-d] тиазолил,
 имидазо [2,1-б] [1,3,4] тиадиазолил, тиено [2,3-б] пирролил, 3Н-
 индолил и их производные. Кроме того, когда содержат два
 конденсированных кольца, гетероарильные группы, определенные в
 данном документе, могут иметь ненасыщенное или частично
 насыщенное кольцо, конденсированное с полностью насыщенным
 кольцом. Иллюстративные кольцевые системы этих гетероарильных
 групп включают в себя индолинил, индолинолил,
 дигидробензотиофенил, дигидробензофуран, хроманил, тioxроманил,
 тетрагидрохинолинил, дигидробензотиазин, 3,4-дигидро-1Н-
 изохинолинил, 2,3-дигидробензофуран, индолинил, индолил и
 дигидробензоксанил.

[0053] «Пролекарство» указывает на соединение, которое
 может превращаться в физиологических условиях или за счет
 сольволиза в биологически активное соединение по данному
 изобретению. Таким образом, термин «пролекарство» относится к
 метаболическому прекурсор соединения по изобретению, который
 является фармацевтически приемлемым. Пролекарство может быть
 неактивным при введении субъекту, нуждающемуся в этом, но
 превращаться *in vivo* в активное соединение по данному
 изобретению. Пролекарства, как правило, быстро превращаются *in vivo*
 с образованием исходного соединения по изобретению,
 например, с помощью гидролиза в крови. Соединение-пролекарство
 часто имеет преимущества, заключающиеся в растворимости,
 совместимости с тканями или отсроченном высвобождении в
 организме млекопитающего (см. Bundgard, H., Design of Prodrugs
 (1985), pp. 79, 2124 (Elsevier, Amsterdam)). Обсуждение
 пролекарств представлено в Higuchi, T., et al., A.C.S. Symposium
 Series, Vol. 14, и в Bioreversible Carriers in Drug Design, Ed.
 Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and

Pergamon Press, 1987.

[0054] Подразумевается, что термин «пролекарство» также включает в себя любые ковалентно связанные носители, которые высвобождают активное соединение по данному изобретению *in vivo*, когда такое пролекарство вводят субъекту-млекопитающему. Пролекарства соединения по изобретению могут быть получены путем изменения функциональных групп, присутствующих в соединении по изобретению, таким образом, чтобы эти изменения расщеплялись как при рутинных операциях, так и *in vivo*, до исходного соединения по изобретению. Пролекарства включают в себя соединения по изобретению, в которых гидроксид-, амино- или меркаптогруппа связана с любой группой, которая, когда пролекарство соединения по изобретению вводят субъекту-млекопитающему, расщепляется с образованием свободной гидроксид-, свободной амино- или свободной меркаптогруппы, соответственно. Примеры пролекарств включают в себя, но не ограничиваясь ими, ацетатные, формиатные и бензоатные производные спиртовых или амидных производных функциональных аминогрупп в соединениях по изобретению и тому подобное.

[0055] Также предполагается, что изобретение, описанное в данном документе, охватывает *in vivo* метаболические продукты описанных соединений. Такие продукты могут возникать вследствие, например, окисления, восстановления, амидирования, етерификации и тому подобного введенного соединения, главным образом вследствие ферментативных процессов. Следовательно, изобретение включает в себя соединения, полученные с помощью способа, включающего в себя введение соединения по данному изобретению млекопитающему в течение периода времени, достаточного для получения продуктов его метаболизма. Такие продукты, как правило, идентифицируют путем введения радиомеченого соединения по изобретению в обнаружимой дозе животному, такому как крыса, мышь, морская свинка, обезьяна, или человеку, ожидания в течение времени, достаточного для прохождения метаболизма, и выделения продуктов превращения из мочи, крови или других биологических образцов.

[0056] Подразумевается, что «стабильное соединение» и «стабильная структура» указывают на соединение, которое достаточно устойчиво, чтобы выдержать выделение до пригодной степени чистоты из реакционной смеси и превращение в эффективный терапевтический агент.

[0057] «Фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или вспомогательное вещество» включает в себя без ограничения любой адъювант, носитель, вспомогательное вещество, глидант, подсластитель, разбавитель, консервант, краситель/пигмент, усилитель вкуса и аромата, поверхностно-активное вещество, смачивающий агент, диспергирующий агент, суспендирующий агент, стабилизатор, изотонический агент, растворитель или эмульгатор, которые были одобрены Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США как приемлемые к использованию для людей и домашних животных.

[0058] «Фармацевтически приемлемая соль» включает в себя соли присоединения как кислоты, так и основания.

[0059] «Фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты» относится к тем солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства свободных оснований, которые не являются биологически или по другим причинам нежелательными, и которые образуются с неорганическими кислотами, такими как, но не ограничиваясь ими, соляная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и тому подобное, и органическими кислотами, такими как, но не ограничиваясь ими, уксусная кислота, 2,2-дихлоруксусная кислота, адипиновая кислота, альгиновая кислота, аскорбиновая кислота, аспарагиновая кислота, бензолсульфоновая кислота, бензойная кислота, 4-ацетамидобензойная кислота, камфорная кислота, камфор-10-сульфоновая кислота, каприновая кислота, капроновая кислота, каприловая кислота, угольная кислота, коричная кислота, лимонная кислота, цикламовая кислота, додецилсерная кислота, этан-1,2-дисульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, 2-гидроксиэтансульфоновая кислота, муравьиная кислота, фумаровая кислота, галактаровая кислота, гентизиновая кислота, глюконовая кислота, глюкуроновая кислота, глутаминовая кислота, глутаровая кислота, 2-оксоглутаровая кислота, глицерофосфорная кислота, гликолевая кислота, гиппуровая кислота, изомасляная кислота, молочная кислота, лактобионовая кислота, лауриновая кислота, малеиновая кислота, яблочная кислота, малоновая кислота, миндальная кислота, метансульфоновая кислота, муциновая кислота, нафталин-1,5-дисульфоновая кислота, нафталин-2-сульфоновая кислота, 1-гидрокси-2-нафтойная кислота, никотиновая кислота, олеиновая кислота, оротовая кислота, щавелевая кислота, пальмитиновая

кислота, палмовая кислота, пропионовая кислота, пироглутаминовая кислота, пировиноградная кислота, салициловая кислота, 4-аминосалициловая кислота, себациновая кислота, стеариновая кислота, янтарная кислота, винная кислота, тиоциановая кислота, п-толуолсульфоновая кислота, трифторуксусная кислота, ундециленовая кислота и тому подобное.

[0060] «Фармацевтически приемлемая соль присоединения основания» относится к тем солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства свободных кислот, которые не являются биологически или иным образом нежелательными. Эти соли получают при присоединении неорганического основания или органического основания к свободной кислоте. Соли, полученные из неорганических оснований, включают в себя, но не ограничиваясь ими, соли натрия, калия, лития, аммония, кальция, магния, железа, цинка, меди, магния, алюминия и тому подобное. Предпочтительные неорганические соли представляют собой соли аммония, натрия, калия, кальция и магния. Соли, полученные из органических оснований, включают в себя, но не ограничиваясь ими, соли первичных, вторичных и третичных аминов, замещенных аминов, в том числе встречающихся в природе замещенных аминов, циклических аминов и основных ионообменных смол, таких как аммиак, изопропиламин, триметиламин, диэтиламин, триэтиламин, трипропиламин, диэтанолламин, этанолламин, диол, 2-диметиламиноэтанол, 2-диэтиламиноэтанол, дициклогексиламин, лизин, аргинин, гистидин, кофеин, прокаин, гидабамин, холин, бетаин, бенетамин, бензатин, этилендиамин, глюкозамин, метилглюкамин, теобромин, триэтанолламин, триметиламин, пурины, пиперазин, пиперидин, N-этилпиперидин, полиаминные смолы и тому подобное. Особенно предпочтительные органические основания представляют собой изопропиламин, диэтиламин, этанолламин, триметиламин, дициклогексиламин, холин и кофеин.

[0061] Часто кристаллизация дает сольват соединения по изобретению. При использовании в данном документе, термин «сольват» относится к агрегату, который содержит одну или более молекул соединения по изобретению с одной или более молекулами растворителя. Растворитель может представлять собой воду, в этом случае сольват может представлять собой гидрат. Альтернативно, растворитель может представлять собой органический растворитель. Таким образом, соединение по данному изобретению может существовать как гидрат, в том числе моногидрат, дигидрат,

гемигидрат, полуторагидрат, тригидрат, тетрагидрат и тому подобное, а также в виде соответствующих сольватированных форм. Соединение по изобретению может представлять собой истинный сольват, тогда как в других случаях соединение по изобретению может только удерживать дополнительную воду или представлять собой смесь воды и некоторого дополнительного растворителя.

[0062] «Фармацевтическая композиция» относится к составу на основе соединения по изобретению и среды, в общем принятой в области доставки биологически активного соединения млекопитающим, например людям. Такая среда включает в себя все фармацевтически приемлемые носители, разбавители или вспомогательные вещества.

[0063] Соединения по изобретению или их фармацевтически приемлемые соли могут содержать один или более асимметрических центров и могут, следовательно, образовывать энантиомеры, диастереомеры и другие стереоизомерные формы, которые могут быть определены на основании абсолютной стереохимии, как (R) или (S) или как (D) или (L) для аминокислот. Подразумевается, что данное изобретение включает в себя все такие возможные изомеры, а также их рацемические и оптически чистые формы. Оптически активные (+) и (-), (R) и (S) или (D) и (L) изомеры можно получить с использованием хиральных синтонов или хиральных реагентов или разделить с использованием традиционных способов, например, хроматографии и фракционной кристаллизации. Традиционные способы получения/выделения отдельных энантиомеров включают в себя хиральный синтез из пригодного оптически чистого прекурсора или разделение рацемата (или рацемата соли или производного) с использованием, например, хиральной высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Когда соединения, описанные в данном документе, содержат олефиновые двойные связи или другие центры геометрической асимметрии, и если не указано иное, предполагается, что соединения включают в себя как *E*, так и *Z* геометрические изомеры. Подобно предполагается, что включены все таутомерные формы.

[0064] «Стереоизомер» относится к соединениям, состоящим из одинаковых атомов, связанных теми же связями, но имеющим различные трехмерные структуры, которые не являются взаимозаменяемыми. Данное изобретение подразумевает различные стереоизомеры и их смеси и включает в себя «энантиомеры», которые относятся к двум стереоизомерам, молекулы которых

являются не совпадающими при наложении зеркальными изображениями друг друга.

[0065] «Таутомер» относится к перемещению протона от одного атома молекулы к другому атому той же молекулы. Данное изобретение включает в себя таутомеры любых указанных соединений.

[0066] В соответствии с данным изобретением соединения, описанные в данном документе, разработаны так, что являются в значительной степени активными или локализованными в полости желудочно-кишечного тракта человека или животного. Термин «полость желудочно-кишечного тракта» используется в данном документе взаимозаменяемо с термином «полость» для обозначения пространства или пустоты в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ, который также именуют в данном документе пищеварительным трактом), ограниченной апикальной мембраной эпителиальных клеток ЖКТ субъекта. В некоторых вариантах реализации изобретения соединения не абсорбируются через слой эпителиальных клеток ЖКТ (также известный как эпителий ЖКТ). «Слизистая желудочно-кишечного тракта» относится к слою(-ям) клеток, отделяющих полость желудочно-кишечного тракта от остального организма, и включает в себя слизистую желудка и кишечника, такую как слизистую тонкого кишечника. «Эпителиальная клетка желудочно-кишечного тракта» или «эпителиальная клетка пищеварительного тракта», при использовании в данном документе, относится к любой эпителиальной клетке на поверхности слизистой желудочно-кишечного тракта, которая обращена к полости желудочно-кишечного тракта, включая, например, эпителиальную клетку желудка, эпителиальную клетку кишечника, эпителиальную клетку толстого кишечника и тому подобное.

[0067] «Субъект» представляет собой человека, но также может быть животным, нуждающимся в лечении с помощью соединения по описанию, например домашними животными (например, собаки, кошки и тому подобное), сельскохозяйственными животными (например, коровы, свиньи, лошади и тому подобное) и лабораторными животными (например, крысы, мыши, морские свинки и тому подобное).

[0068] «Практически системно недоступный» и/или «практически непроницающий», при использовании в данном документе (а также их варианты) в общем относится к ситуациям, в которых статистически значимое количество, а в некоторых

вариантах реализации практически все соединение по данному изобретению (которое включает в себя низкомолекулярный NHE-ингибитор) остается в полости желудочно-кишечного тракта. Например, в соответствии с одним или более вариантами реализации данного изобретения по меньшей мере около 70%, около 80%, около 90%, около 95%, около 98%, около 99% или даже около 99,5% соединения остается в полости желудочно-кишечного тракта. В таких случаях локализация в полости желудочно-кишечного тракта относится к уменьшению общего перемещения через слой эпителиальных клеток желудочно-кишечного тракта, например, путем как трансклеточного, так и параклеточного транспорта, а также путем активного и/или пассивного транспорта. Соединение в таких вариантах реализации изобретения заблокировано от общего проникания в слой эпителиальных клеток желудочно-кишечного тракта при трансклеточном транспорте, например, через апикальную мембрану эпителиальных клеток в тонком кишечнике. Соединение в этих вариантах реализации изобретения также заблокировано от общего проникания через «плотные контакты» при параклеточном транспорте между эпителиальными клетками желудочно-кишечного тракта, выстилающими полость.

[0069] В этом отношении следует отметить, что в одном конкретном варианте реализации изобретения соединение по существу совсем не абсорбируется в ЖКТ или полости желудочно-кишечного тракта. При использовании в данном документе, термины «по существу непроникающий» или «по существу системно небiodоступный» относятся к вариантам реализации, в которых не обнаружено выявляемой степени абсорбции или проникания или системного воздействия соединения с использованием способов, общеизвестных в данной области техники.

[0070] Однако в этом отношении необходимо дополнительно отметить, что в альтернативных вариантах реализации изобретения «практически непроникающий» или «практически системно небiodоступный» обеспечивает или делает возможным возникновение ограниченной абсорбции в ЖКТ, и конкретнее в эпителии пищеварительного тракта (например, некоторая обнаруживаемая степень абсорбции, как, например, по меньшей мере около 0,1%, 0,5%, 1% или более и менее около 30%, 20%, 10%, 5% и т. д., при этом абсорбция, например, находится в интервале от около 1% до 30% или от 5% до 20% и т. д.; другими словами «практически непроникающий» или «практически системно небiodоступный»

относится к соединениям, которые демонстрируют некоторую обнаружимую проникающую способность в эпителиальный слой клеток в ЖКТ на уровне менее около 20% введенного соединения (например, менее около 15%, около 10% или даже около 5%, и, например, более около 0,5% или 1%), а затем выводится печенью (т. е. экскреция печенью) и/или почками (т. е. экскреция почками).

[0071] В соответствии с данным описанием и как дополнительно подробно описано в данном документе ниже, установлено, что ингибирование NHE-опосредованного антипорта ионов натрия (Na^+) и ионов водорода (H^+) в желудочно-кишечном тракте, и конкретнее в эпителии желудочно-кишечного тракта, является мощным подходом для лечения различных расстройств, которые могут быть связаны или вызваны удержанием жидкости и/или избытком соли, и/или таких расстройств, как сердечная недостаточность (в частности, застойная сердечная недостаточность), хроническая болезнь почек, терминальная стадия почечной недостаточности, заболевание печени и/или удержание жидкости, вызванное агонистом гамма-рецептора, активируемого пероксисомным пролифератором (PPAR). Конкретнее, было установлено, что ингибирование NHE-опосредованного антипорта ионов натрия и ионов водорода в ЖКТ увеличивает экскрецию натрия с калом, эффективно уменьшая системные уровни натрия и жидкости. Это в свою очередь улучшает клинический статус пациента, страдающего от, например, ЗСН, ТСПН/ХБП и/или заболевания печени. Дополнительно было установлено, что такое лечение может необязательно быть улучшено путем совместного введения других полезных соединений или композиций, таких как, например, поглощающий жидкость полимер. Поглощающий жидкость полимер может необязательно быть выбран так, чтобы он не блокировал или каким-либо отрицательным образом не препятствовал механизму действия совместно вводимого NHE-ингибирующего соединения.

[0072] Дополнительно и как далее подробно изложено ниже в данном документе, дополнительно было установлено, что ингибирование NHE-опосредованного антипорта ионов натрия (Na^+) и ионов водорода (H^+) в желудочно-кишечном тракте, и конкретнее в эпителии желудочно-кишечного тракта, является эффективным подходом для лечения гипертензии, которая может быть связана или вызвана удержанием жидкости и/или избытком соли. Конкретнее, было установлено, что ингибирование NHE-опосредованного антипорта ионов натрия и ионов водорода в ЖКТ увеличивает

экскрецию натрия с калом, эффективно уменьшая системные уровни натрия и жидкости. Это в свою очередь улучшает клинический статус пациента, страдающего от гипертензии. Такое лечение может необязательно быть улучшено путем совместного введения других полезных соединений или композиций, таких как, например, поглощающий жидкость полимер. Поглощающий жидкость полимер может необязательно быть выбран так, чтобы он не блокировал или каким-либо отрицательным образом не препятствовал механизму действия совместно вводимого NHE-ингибирующего соединения.

[0073] Дополнительно и как далее подробно изложено в данном документе ниже, дополнительно установлено, что ингибирование NHE-опосредованного антипорта ионов натрия (Na^+) и ионов водорода (H^+) в желудочно-кишечном тракте, а конкретнее в эпителии желудочно-кишечного тракта, является эффективным подходом для лечения различных расстройств желудочно-кишечного тракта, в том числе лечения или ослабления боли, связанной с расстройствами желудочно-кишечного тракта, и конкретнее восстановления надлежащей секреции жидкости в пищеварительном тракте и улучшения патологических состояний, встречающихся при запорах. Авторы изобретения дополнительно выяснили, что путем блокирования реабсорбции ионов натрия, соединения по данному описанию восстанавливают гомеостаз жидкости в ЖКТ, особенно в ситуациях, в которых секреция/абсорбция жидкости изменяется таким образом, который приводит высокой степени дегидратации кала, слабой перистальтики кишечника и/или медленного транзита, что вызывает запоры и в общем дискомфорт в ЖКТ. Дополнительно было установлено, что такое лечение может необязательно быть улучшено путем совместного введения других полезных соединений или композиций, таких как, например, поглощающий жидкость полимер. Поглощающий жидкость полимер может необязательно быть выбран так, чтобы он не блокировал или каким-либо отрицательным образом не препятствовал механизму действия совместно вводимого NHE-ингибирующего соединения. Вследствие наличия NHE в других органах или тканях организма, способ по данному изобретению подразумевает использование соединений и композиций, которые желательно являются высокоселективными или локализованными, действуя таким образом в значительной степени в желудочно-кишечном тракте и не подвергая воздействию другие ткани или органы. Таким образом можно минимизировать любые системные эффекты (или в целевой области, или в других областях).

Следовательно, следует отметить, что при использовании в данном документе и как дополнительно подробно описано в другом месте в данном документе, «в значительной степени активный в желудочно-кишечном тракте» в общем относится к соединениям, которые практически системно небiodоступны и/или практически непроникающие в слой эпителиальных клеток, и конкретнее эпителий ЖКТ. Дополнительно следует отметить, что при использовании в данном документе и как дополнительно подробно описано в другом месте в данном документе, «практически непроникающий» конкретнее охватывает соединения, которые не проникают в слой эпителиальных клеток, а конкретнее эпителий желудочно-кишечного тракта (или эпителиальный слой). «Эпителий желудочно-кишечного тракта» относится к мембранной ткани, покрывающей внутреннюю поверхность желудочно-кишечного тракта. Следовательно, будучи практически непроникающим, соединение обладает очень ограниченной способностью проходить через эпителий желудочно-кишечного тракта, и таким образом контактировать с другими внутренними органами (например, мозгом, сердцем, печенью и т. д.). Типичный механизм, в соответствии с которым соединение может проходить через эпителий желудочно-кишечного тракта, заключается или в трансклеточном переносе (вещество перемещается через клетку за счет пассивного или активного транспорта, проходя и через апикальную, и через базолатеральную мембрану) и/или параклеточном переносе, когда вещество перемещается между клетками эпителия, обычно через крайне ограниченные структуры, известные как «плотные контакты». Не будучи связанными какой-либо конкретной теорией, считают, что NHE-ингибирующие соединения (например, ингибиторы NHE-3, -2 и/или -8) по данному описанию действуют по неодинаковым и уникальным механизмам для уменьшения параклеточной проницаемости кишечника. NHE3 экспрессируется в больших количествах на апикальной поверхности желудочно-кишечного тракта и связывает абсорбцию Na в полости с секрецией внутриклеточных протонов. Ингибирование NHE3 с помощью NHE-ингибирующих соединений (например, ингибиторы NHE-3, -2 и/или -8) по данному изобретению приводит к накоплению внутриклеточных протонов. Внутриклеточное удержание протонов, сопровождающее ингибирование с помощью NHE3, модулирует плотный контакт между клетками, чтобы уменьшить параклеточную проницаемость, которую можно измерить по повышению трансэпителиального электрического сопротивления. Поскольку

увеличение параклеточной и/или трансклеточной проницаемости кишечника наблюдается при многих заболеваниях, включая, но не ограничиваясь ими, расстройство моторики желудочно-кишечного тракта, синдром раздраженного кишечника, хронический запор, хронический идиопатический запор, хронический запор, наблюдающийся у пациентов с муковисцидозом, хронический запор, наблюдающийся у пациентов с хронической болезнью почек, вызванный кальцием запор у пациентов с остеопорозом, вызванный опиоидами запор, запор, вызванный рассеянным склерозом, запор, вызванный болезнью Паркинсона, функциональное расстройство желудочно-кишечного тракта, гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь, функциональную изжогу, диспепсию, функциональную диспепсию, неязвенную диспепсию, гастропарез, хроническую псевдонепроходимость кишечника, заболевание Крона, язвенный колит и связанные заболевания, именуемые как синдром раздраженного кишечника, толстокишечную псевдонепроходимость, язву желудка, инфекционную диарею, рак (колоректальный), синдром протекания кишечника, поражения желудочно-кишечного тракта при муковисцидозе, полиорганную недостаточность, микроскопический колит, некротизирующий энтероколит, аллергию – атопическую, пищевую аллергию, инфекции (респираторные), острое воспаление (например, сепсис, синдром системной воспалительной реакции), хроническое воспаление (артрит), нарушения обмена веществ, вызванные ожирением (например, неалкогольный стеатогепатит, диабет I типа, диабет II типа, сердечно-сосудистое заболевание), заболевание почек, заболевание почек, связанное с диабетом, цирроз, неалкогольный стеатогепатит, неалкологическую жировую болезнь печени, жировую дистрофию, первичный склерозирующий холангит, первичный билиарный холангит, портальную гипертензию, аутоиммунное заболевание (например, диабет 1 типа, анкилозирующий спондилоартрит, волчанку, очаговую алопецию, ревматоидный артрит, ревматическую полимиалгию, фибромиалгию, синдром хронической усталости, синдром Шегрена, витилиго, тиреоидит, васкулит, уртикарию (крапивницу), синдром Рейно), шизофрению, заболевания аутистического спектра, печеночную энцефалопатию, чрезмерный рост микрофлоры тонкого кишечника и хронический алкоголизм и тому подобное, предполагают, что ингибирование NHE может обеспечивать терапевтическую пользу при этих заболеваниях путем уменьшения параклеточной и/или трансклеточной проницаемости в кишечнике.

Таким образом, в некоторых вариантах реализации в данном изобретении предложены способы уменьшения параклеточной проницаемости кишечника. В некоторых вариантах реализации изобретения способ уменьшения параклеточной проницаемости кишечника включает в себя введение ингибитора NHE3. В некоторых вариантах реализации изобретения ингибирование NHE3 приводит к накоплению внутриклеточных протонов. В некоторых вариантах реализации изобретения уменьшение параклеточной проницаемости вследствие увеличения уровня внутриклеточных протонов не зависит от ингибирования с помощью NHE3. Другими словами увеличение уровня внутриклеточных протонов без ингибирования с помощью NHE3 приводит к уменьшению параклеточной проницаемости. Следовательно, предложены способы уменьшения параклеточной проницаемости, включающие в себя увеличения уровня внутриклеточных протонов. В некоторых вариантах реализации изобретения предложены способы лечения заболеваний, связанных с параклеточной проницаемостью, включающие в себя введение агента, который увеличивает уровень внутриклеточных протонов в плотных контактах, тем самым уменьшая параклеточную проницаемость, что обеспечивает лечение заболевания. Неограничивающие примеры таких заболеваний включают в себя заболевание Крона, язвенный колит и связанные заболевания, именуемые как синдром раздраженного кишечника, псевдонепроходимость толстой кишки, язву желудка, инфекционную диарею, рак (колоректальный), синдром протекания кишечника, поражения желудочно-кишечного тракта при муковисцидозе, полиорганную недостаточность, микроскопический колит, некротизирующий энтероколит, аллергию – атопическую, пищевую аллергию, инфекции (респираторные), острое воспаление (например, сепсис, синдром системной воспалительной реакции), хроническое воспаление (артрит), нарушения обмена веществ, вызванные ожирением (например, неалкогольный стеатогепатит, диабет I типа, диабет II типа, сердечно-сосудистое заболевание), заболевание почек, заболевание почек, связанное с диабетом, цирроз, неалкогольный стеатогепатит, неалкогольную жировую болезнь печени, жировую дистрофию, первичный склерозирующий холангит, первичный билиарный холангит, портальную гипертензию, аутоиммунное заболевание (например, диабет 1 типа, анкилозирующий спондилоартрит, волчанку, очаговую алопецию, ревматоидный артрит, ревматическую полимиалгию, фибромиалгию, синдром хронической усталости, синдром Шегрена, витилиго,

тиреоидит, васкулит, уртикарию (крапивницу), синдром Рейно), шизофрению, заболевания аутистического спектра, печеночную энцефалопатию, чрезмерное развитие микрофлоры тонкого кишечника и хронический алкоголизм и тому подобное.

[0074] В некоторых вариантах реализации в данном изобретении предложены способы модулирования трансклеточной проницаемости кишечника. В некоторых вариантах реализации изобретения способ модулирования трансклеточной проницаемости кишечника включает в себя введение ингибитора NHE3. В некоторых вариантах реализации изобретения ингибирование NHE3 приводит к тому, что вещество перемещается через клетку за счет пассивного или активного транспорта, проходя как через апикальную, так и через базолатеральную мембраны. Таким образом предложены способы модулирования трансклеточной проницаемости, включающие в себя опосредование как пассивного, так и активного транспорта вещества, проходящего как через апикальную, так и базолатеральную мембраны. В некоторых вариантах реализации изобретения предложены способы лечения заболеваний, связанных с трансклеточной проницаемостью, включающие в себя введение агента, который опосредует как пассивный, так и активный транспорт вещества, проходящего как через апикальную, так и через базолатеральную мембраны клетки, таким образом модулируя трансклеточную проницаемость, что приводит к лечению заболевания. Неограничивающие примеры таких заболеваний включают в себя расстройство моторики желудочно-кишечного тракта, синдром раздраженного кишечника, хронический запор, хронический идиопатический запор, хронический запор, наблюдающийся у пациентов с муковисцидозом, хронический запор, наблюдающийся у пациентов с хронической болезнью почек, вызванный кальцием запор у пациентов с остеопорозом, вызванный опиоидами запор, вызванный рассеянным склерозом запор, запор при болезни Паркинсона, функциональное расстройство желудочно-кишечного тракта, гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь, функциональную изжогу, диспепсию, функциональную диспепсию, неязвенную диспепсию, гастропарез, хроническую кишечную псевдонепроходимость.

[0075] Соединения по данному изобретению, следовательно, могут не абсорбироваться, а таким образом быть вообще системно небiodоступными (например, вообще не проникающими в эпителий желудочно-кишечного тракта), или они не демонстрируют обнаружимую концентрацию соединения в сыворотке. Альтернативно,

соединения могут: (i) демонстрировать некоторую обнаружимую проникающую способность в слой эпителиальных клеток и конкретнее в эпителий ЖКТ, составляющую менее около 20% введенного соединения (например, менее около 15%, около 10% или даже около 5%, и, например, выше около 0,5% или 1%), но затем они быстро выводятся печенью (т. е. экскреция печенью) посредством пресистемного метаболизма; и/или (ii) демонстрировать некоторую проникающую способность в слой эпителиальных клеток и конкретнее эпителий ЖКТ, составляющую менее около 20% введенного соединения (например, менее около 15%, около 10% или даже около 5%, и, например, выше около 0,5% или 1%), но затем быстро выводятся почками (т. е. почечная экскреция).

[0076] Соединения могут также выводиться из кровотока в неизмененном виде в желчь посредством экскреции с желчью. Соединения по данному описанию могут, следовательно, не демонстрировать обнаружимые концентрации в желчи. Альтернативно, соединения могут демонстрировать некоторую обнаружимую концентрацию в желчи и конкретнее в эпителии желчного протока и желчного пузыря, составляющую 10 мкМ, менее 1 мкМ, менее 0,1 мкМ, менее 0,01 мкМ или менее около 0,001 мкМ.

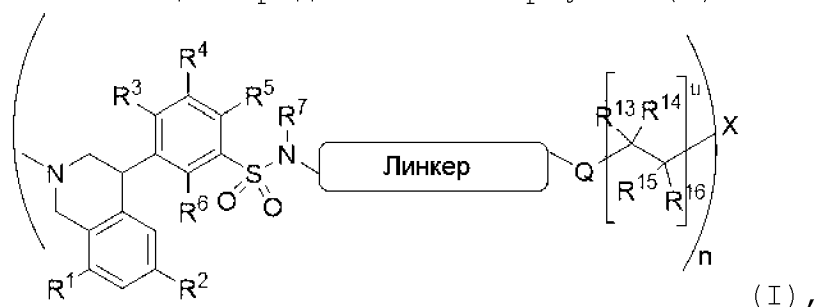
[0077] В этом отношении дополнительно следует отметить, что при использовании в данном документе, «практически системно небiodоступный» обычно относится к неспособности обнаружить соединение в системном кровотоке животного или человека после перорального введения соединения. Чтобы соединение было biodоступным, оно должно переноситься через эпителий желудочно-кишечного тракта (т. е. в значительной степени проникающее, как описано выше), перемещаться через кровоток в системе воротной вены в печень, избежать значительного метаболизма в печени, а затем переноситься в системный кровоток.

[0078] Не связываясь какой-либо конкретной теорией, полагают, что NHE-ингибирующие соединения (например, ингибиторы NHE-3, -2 и/или -8) по данному описанию действуют посредством различных и уникальных механизмов, вызывая удержание жидкости и ионов в ЖКТ (и стимуляцию экскреции с калом), а не стимуляцию увеличения секреции указанной жидкости и ионов. Например, лубипростон (Amitiza® Sucampo/Takeda) представляет собой аналог простагландина E1, являющегося бициклической жирной кислотой, который активирует хлоридный канал 2 типа (ClC-2) и увеличивает секрецию жидкости, обогащенной хлоридами, из серозной в

слизистую оболочку ЖКТ (см., например, фармакологические обзоры для Amitiza®, пакет NDA). Линаклотид (MD-1100 ацетат, Microbia/Forest Labs) представляет собой пептидный аналог из 14 аминокислот эндогенного гормона гуанилина и косвенно активирует регулятор трансмембранной проводимости при муковисцидозе (CFTR), таким образом вызывая секрецию жидкости и электролитов в ЖКТ (см., например, Li et al., J. Exp. Med., vol. 202 (2005), pp. 975-986). Практически непроникающие NHE-ингибирующие соединения по данному описанию действуют так, что скорее ингибируют повторное поглощение соли и жидкости, чем способствуют секреции. Поскольку ЖКТ перерабатывает около 9 литров и около 800 мэкв. На каждый день, предполагают, что ингибирование NHE может обеспечивать извлечение значительных количеств системной жидкости и натрия для уменьшения отека и устранения симптомов ЗСН.

I. NHE-ингибирующие соединения

[0079] В одном аспекте изобретения соединения по данному описанию в общем представлены Формулой (I):



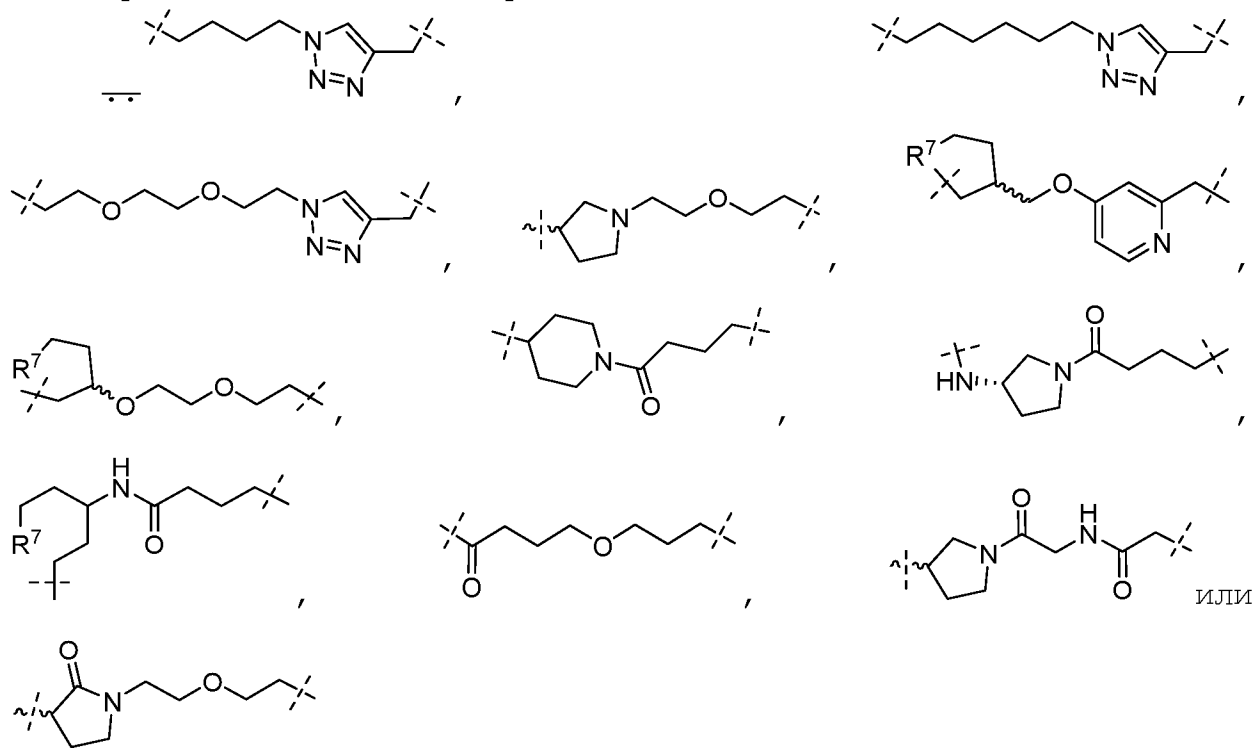
и их фармацевтически приемлемые соли, пролекарства, сольваты, гидраты, изомеры или таутомеры, где: R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, n, u, X, Q и линкер являются такими, как описано в данном документе. В варианте реализации изобретения эти NHE-ингибирующие соединения (т. е. соединение Формулы (I)) обладают общими физико-химическими свойствами, которые делают их практически непроникающими или практически системно небiodоступными.

[0080] Следует отметить, что во многих структурах, проиллюстрированных в данном документе, в каждом случае не будут показаны все из различных связей. Однако это не следует рассматривать в ограничивающем смысле. Скорее необходимо понимать, что NHE-ингибирующая молекула связана или соединена некоторым образом (например, посредством связи или линкера), так что полученное NHE-ингибирующее соединение пригодно для

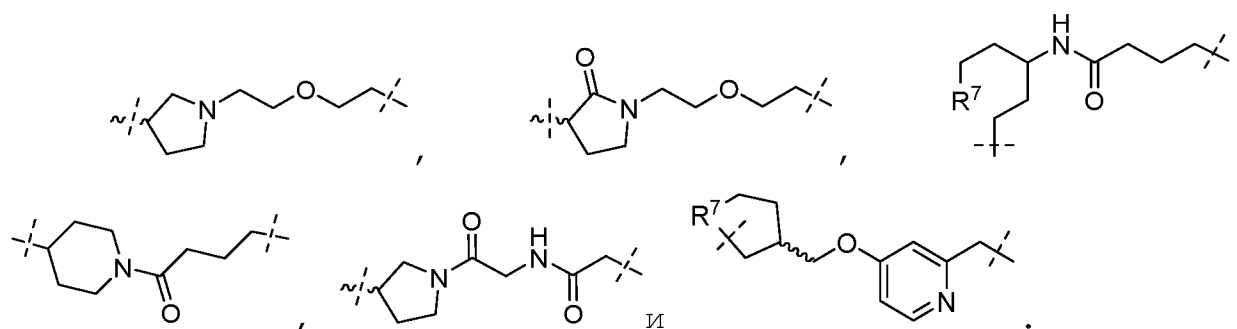
использования (т. е. практически непроницающее или практически системно небiodоступно в ЖКТ).

[0081] В других вариантах реализации изобретения поливалентное NHE-ингибирующее соединение может быть в олигомерной или полимерной форме. Следует отметить, что повторяющаяся единица в каждой Формуле (I) в общем охватывает повторяющиеся единицы различных полимерных вариантов реализации, включая линейные, разветвленные и дендритные структуры, которые необязательно могут быть получены с помощью способов, упоминаемых в данном документе. В каждом полимерном, или в более общем поливалентном, варианте реализации следует отметить, что каждая повторяющаяся единица может быть одинаковой или различной, и может быть связана или не связана через фрагмент «X» с помощью линкера, который в свою очередь может быть одинаковым или различным, когда присутствует. В этом отношении следует отметить, что при использовании в данном документе, «поливалентный» относится к молекуле, которая содержит несколько (например, 2, 4, 6, 8, 10 или более) NHE-ингибирующих молекул.

[0082] В одном варианте реализации изобретения линкер может быть представлен, но не ограничиваясь ими,



[0083] В другом варианте реализации изобретения линкер может быть представлен, без ограничения,



[0084] В некоторых вариантах реализации изобретения R^1 и R^2 представляют собой C_1 - C_6 алкил, CN или галоген. В некоторых вариантах реализации изобретения R^1 и R^2 представляют собой C_1 - C_6 алкил. В других вариантах реализации изобретения R^1 и R^2 представляют собой метил. В других вариантах реализации изобретения R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, и R^2 представляет собой галоген. В других вариантах реализации изобретения R^1 представляет собой метил, и R^2 представляет собой галоген. В других вариантах реализации изобретения R^1 представляет собой CN, и R^2 представляет собой галоген.

[0085] В других вариантах реализации соединений Формулы I, R^3 , R^4 , R^5 и R^6 представляют собой H, галоген или C_1 - C_6 алкил. В других вариантах реализации изобретения R^3 , R^4 , R^5 и R^6 представляют собой H. В других вариантах реализации изобретения R^3 представляет собой метил или фтор, и R^4 , R^5 и R^6 представляют собой H. В вариантах реализации изобретения R^5 представляет собой метил, и R^3 , R^4 , и R^6 представляют собой H.

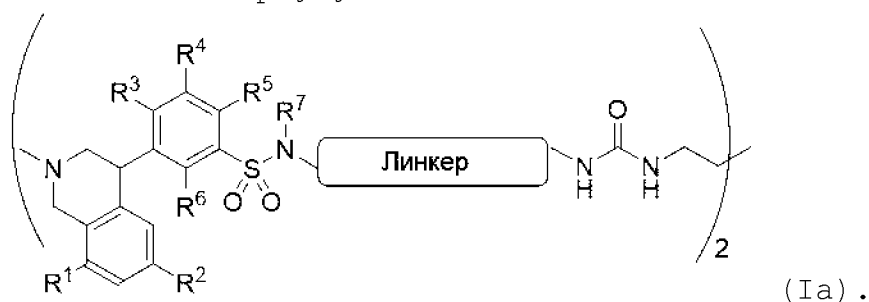
[0086] В некоторых вариантах реализации соединений Формулы I, Q представляет собой $-NHC(O)NH-$. В другом варианте реализации соединений Формулы I, Q представляет собой $-NHC(O)NH-$. В конкретном варианте реализации Q представляет собой $-NHC(O)NH-$, и линкер представляет собой -гетероциклил- $(CHR^{13})_p-[Y-(CH_2)_r]_s-$. В конкретном варианте реализации Q представляет собой $-NHC(O)NH-$, линкер представляет собой -гетероциклил- $(CHR^{13})_p-[Y-(CH_2)_r]_s-$, и u равен 0. В конкретном варианте реализации Q представляет собой $-NHC(O)NH-$, линкер представляет собой -гетероциклил- $(CHR^{13})_p-[Y-(CH_2)_r]_s-$, и n равен 2. В конкретном варианте реализации Q представляет собой $-NHC(O)NH-$, линкер представляет собой -гетероциклил- $(CHR^{13})_p-[Y-(CH_2)_r]_s-$, и u равен 0, и n равен 2, и X представляет собой $-(CHR^{13})_p-$ или C_3 - C_6 циклоалкил. В некоторых вариантах реализации изобретения Q представляет собой связь. В некоторых вариантах реализации изобретения Q представляет собой связь, и X представляет собой $-NHC(O)NH-$.

[0087] В одном варианте реализации соединений Формулы I, все из R^{13} , R^{14} , R^{15} и R^{16} представляют собой H. В одном варианте реализации соединений Формулы I, R^{13} и R^{16} представляют собой H. В одном варианте реализации соединений Формулы I, R^{14} и R^{16} представляют собой OH. В другом варианте реализации соединений Формулы I, R^{13} и R^{15} представляют собой H, и R^{14} и R^{16} представляют собой OH.

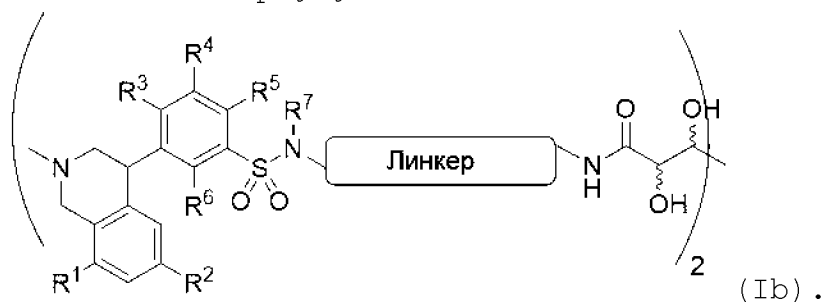
[0088] В одном варианте реализации соединений Формулы I, Y представляет собой O, r равен 2, и s равен 1. В другом варианте реализации изобретения Y представляет собой O, r равен 2, и s равен 2. В некоторых вариантах реализации изобретения s равен 0. В некоторых вариантах реализации изобретения Z представляет собой C(O).

[0089] В некоторых вариантах реализации соединений Формулы I, R^8 представляет собой H, C_1 - C_6 алкил, гетероциклил или гетероарил. В некоторых вариантах реализации соединений Формулы I гетероциклил или гетероарил в R^8 необязательно замещен одним или более R^{17} . В некоторых вариантах реализации R^8 представляет собой гетероциклил, необязательно замещенный одним или более R^{17} . В некоторых вариантах реализации R^{17} представляет собой оксо. В некоторых вариантах реализации соединений Формулы I, n равен 2. В других вариантах реализации соединений Формулы I, n равен 3 или 4.

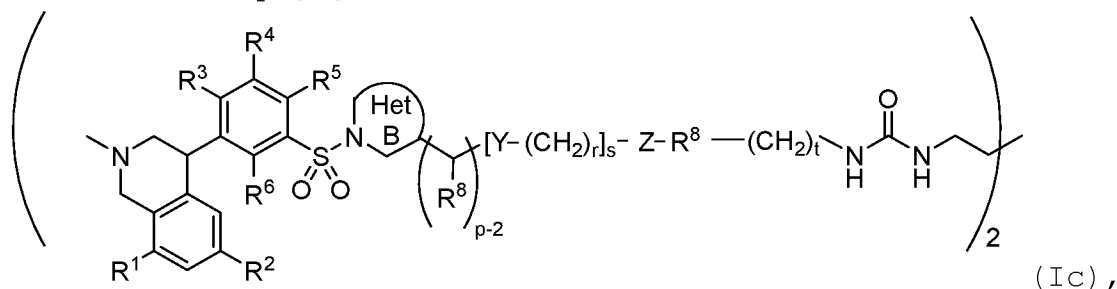
[0090] В одном варианте реализации изобретения соединения Формулы I имеют Формулу Ia:



[0091] В одном варианте реализации изобретения соединения Формулы I имеют Формулу Ib:

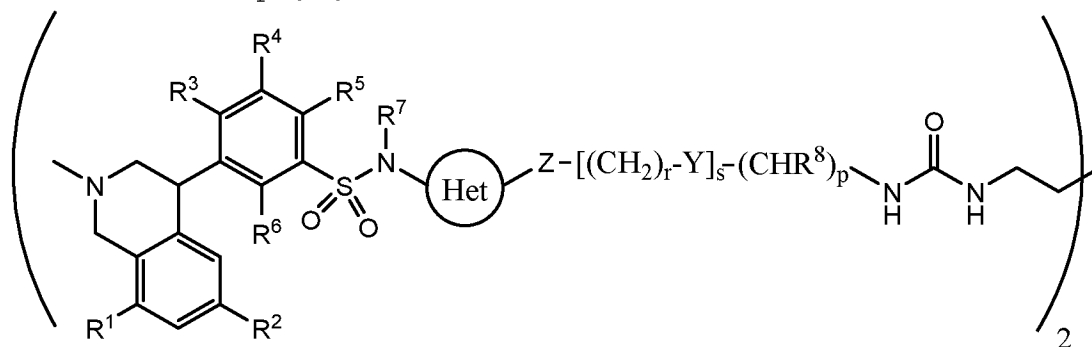


[0092] В одном варианте реализации изобретения соединения Формулы I имеют Формулу Ic:



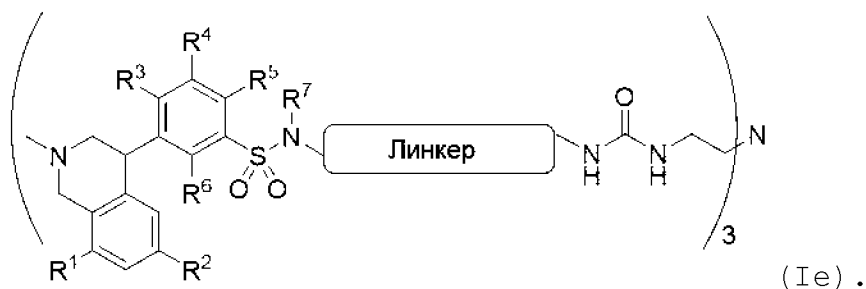
где Het B представляет гетероциклил или гетероарил, содержащий 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O, причем каждый гетероциклил или гетероарил необязательно замещен одним или более R¹⁷.

[0093] В одном варианте реализации изобретения соединения Формулы I имеют Формулу Id:

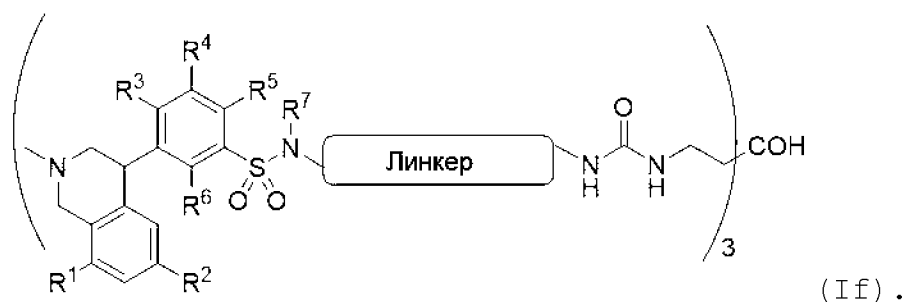


где Het представляет R⁸, который представляет собой C₄-C₈циклоалкенил, C₃-C₈циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, причем каждый циклоалкенил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещен одним или более R¹⁷.

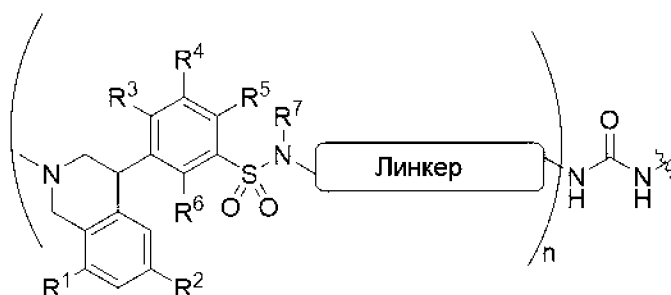
[0094] В одном варианте реализации изобретения соединения Формулы I имеют Формулу Ie:



[0095] В одном варианте реализации изобретения соединения Формулы I имеют Формулу Ig:



[0096] В одном варианте реализации изобретения соединения



Формулы I имеют Формулу Ig:
(Ig) .

[0097] В других вариантах реализации изобретения соединения Формулы I включают в себя, но не ограничиваясь ими,

N,N'-(10,17-диоксо-3,6,21,24-тетраокса-9,11,16,18-тетраазагексакозан-1,26-диил) бис[3-(6-хлор-2,8-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил) бензолсульфонамид] ;

N,N'-(10,17-диоксо-3,6,21,24-тетраокса-9,11,16,18-тетраазагексакозан-1,26-диил) бис[3-(6-хлор-8-циано-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил) бензолсульфонамид] ;

N,N'-(10,17-диоксо-3,6,21,24-тетраокса-9,11,16,18-тетраазагексакозан-1,26-диил) бис[3-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил) -4-метилбензолсульфонамид] ;

N,N'-(10,17-диоксо-3,6,21,24-тетраокса-9,11,16,18-тетраазагексакозан-1,26-диил) бис[3-(6-хлор-2,8-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил) -4-метилбензолсульфонамид] ;

N,N'-(10,17-диоксо-3,6,21,24-тетраокса-9,11,16,18-тетраазагексакозан-1,26-диил) бис[3-(6-хлор-8-циано-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил) -4-метилбензолсульфонамид] ;

N,N'-(10,17-диоксо-3,6,21,24-тетраокса-9,11,16,18-тетраазагексакозан-1,26-диил) бис[5-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил) -2-метилбензолсульфонамид] ;

N,N'-(10,17-диоксо-3,6,21,24-тетраокса-9,11,16,18-тетраазагексакозан-1,26-диил) бис[5-(6-хлор-2,8-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил) -2-метилбензолсульфонамид] ;

N,N'-(10,17-диоксо-3,6,21,24-тетраокса-9,11,16,18-

тетраазагексакозан-1,26-диил) бис (5-(6-хлор-8-циано-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)-2-метилбензолсульфонамид) ;

N,N'-(10,17-диоксо-3,6,21,24-тетраокса-9,11,16,18-тетраазагексакозан-1,26-диил) бис [3-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)-4-фторбензолсульфонамид] ;

N,N'-(10,17-диоксо-3,6,21,24-тетраокса-9,11,16,18-тетраазагексакозан-1,26-диил) бис [3-(6-хлор-2,8-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)-4-фторбензолсульфонамид] ;

N,N'-(10,17-диоксо-3,6,21,24-тетраокса-9,11,16,18-тетраазагексакозан-1,26-диил) бис [3-(6-хлор-8-циано-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)-4-фторбензолсульфонамид] ;

N,N'-[(3S,3'S)-(7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэйкозан-1,20-диил) бис (пирролидин-1,3-диил)] бис [3-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил) бензолсульфонамид] ;

N,N'-[(3S,3'S)-(7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэйкозан-1,20-диил) бис (пирролидин-1,3-диил)] бис [3-(6-хлор-2,8-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил) бензолсульфонамид] ;

N,N'-[(3S,3'S)-(7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэйкозан-1,20-диил) бис (пирролидин-1,3-диил)] бис [3-(6-хлор-8-циано-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил) бензолсульфонамид] ;

N,N'-[(3S,3'S)-(7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэйкозан-1,20-диил) бис (пирролидин-1,3-диил)] бис [3-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)-4-метилбензолсульфонамид] ;

N,N'-[(3S,3'S)-(7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэйкозан-1,20-диил) бис (пирролидин-1,3-диил)] бис [3-(6-хлор-2,8-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)-4-метилбензолсульфонамид] ;

N,N'-[(3S,3'S)-(7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэйкозан-1,20-диил) бис (пирролидин-1,3-диил)] бис [3-(6-хлор-8-циано-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)-4-метилбензолсульфонамид] ;

N,N'-[(3S,3'S)-(7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэйкозан-1,20-диил) бис (пирролидин-1,3-диил)] бис [5-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)-2-метилбензолсульфонамид] ;

N,N'-[(3S,3'S)-(7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-

тетраазаэйкозан-1,20-диил) бис (пирролидин-1,3-диил)] бис [5-(6-хлор-2,8-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)-2-метилбензолсульфонамид] ;

N,N'-[(3S,3'S)-(7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэйкозан-1,20-диил) бис (пирролидин-1,3-диил)] бис [5-(6-хлор-8-циано-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)-2-метилбензолсульфонамид] ;

N,N'-[(3S,3'S)-(7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэйкозан-1,20-диил) бис (пирролидин-1,3-диил)] бис [3-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)-4-фторбензолсульфонамид] ;

N,N'-[(3S,3'S)-(7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэйкозан-1,20-диил) бис (пирролидин-1,3-диил)] бис [3-(6-хлор-2,8-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)-4-фторбензолсульфонамид] ;

N,N'-[(3S,3'S)-(7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэйкозан-1,20-диил) бис (пирролидин-1,3-диил)] бис [3-(6-хлор-8-циано-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)-4-фторбензолсульфонамид] ;

N,N'-[(3R,3'R)-(7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэйкозан-1,20-диил) бис (пирролидин-1,3-диил)] бис [3-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил) бензолсульфонамид] ;

N,N'-[(3R,3'R)-(7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэйкозан-1,20-диил) бис (пирролидин-1,3-диил)] бис [3-(6-хлор-2,8-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил) бензолсульфонамид] ;

N,N'-[(3R,3'R)-(7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэйкозан-1,20-диил) бис (пирролидин-1,3-диил)] бис [3-(6-хлор-8-циано-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил) бензолсульфонамид] ;

N,N'-[(3R,3'R)-(7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэйкозан-1,20-диил) бис (пирролидин-1,3-диил)] бис [3-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)-4-метилбензолсульфонамид] ;

N,N'-[(3R,3'R)-(7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэйкозан-1,20-диил) бис (пирролидин-1,3-диил)] бис [3-(6-хлор-2,8-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)-4-метилбензолсульфонамид] ;

N,N'-[(3R,3'R)-(7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-

тетраазаэйкозан-1,20-диил) бис (пирролидин-1,3-диил)] бис [3-(6-хлор-8-циано-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)-4-метилбензолсульфонамид] ;

N,N'-[(3R,3'R)-(7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэйкозан-1,20-диил) бис (пирролидин-1,3-диил)] бис [5-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)-2-метилбензолсульфонамид] ;

N,N'-[(3R,3'R)-(7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэйкозан-1,20-диил) бис (пирролидин-1,3-диил)] бис [5-(6-хлор-2,8-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)-2-метилбензолсульфонамид] ;

N,N'-[(3R,3'R)-(7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэйкозан-1,20-диил) бис (пирролидин-1,3-диил)] бис [5-(6-хлор-8-циано-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)-2-метилбензолсульфонамид] ;

N,N'-[(3R,3'R)-(7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэйкозан-1,20-диил) бис (пирролидин-1,3-диил)] бис [3-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)-4-фторбензолсульфонамид] ;

N,N'-[(3R,3'R)-(7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэйкозан-1,20-диил) бис (пирролидин-1,3-диил)] бис [3-(6-хлор-2,8-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)-4-фторбензолсульфонамид] ;

N,N'-[(3R,3'R)-(7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэйкозан-1,20-диил) бис (пирролидин-1,3-диил)] бис [3-(6-хлор-8-циано-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)-4-фторбензолсульфонамид] ;

N,N'-[(7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэйкозан-1,20-диил) бис (пиперидин-1,4-диил)] бис [3-(6-хлор-2,8-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил) бензолсульфонамид] ;

N,N'-[(7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэйкозан-1,20-диил) бис (пиперидин-1,4-диил)] бис [3-(6-хлор-8-циано-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил) бензолсульфонамид] ;

1,1'-[(3R,3'R)-(7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэйкозан-1,20-диил) бис (пирролидин-1,3-диил)] бис [N-([3-(6-хлор-2,8-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил) фенил] сульфони)л] формамид] ;

1,1'-[(3R,3'R)-(7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэйкозан-1,20-диил) бис (пирролидин-1,3-диил)] бис [N-([3-(6-хлор-8-циано-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-

ил) фенил] сульфонил) формамид] ;

1,1'-(5,12-диоксо-4,6,11,13-тетраазагексадекан-1,16-диил) бис [N-([3-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил) фенил] сульфонил) пиперидин-4-карбоксамид] ;

1,1'-(5,12-диоксо-4,6,11,13-тетраазагексадекан-1,16-диил) бис [N-([3-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил) фенил] сульфонил) пиперидин-3-карбоксамид] ;

N¹, N¹⁸-бис ([3-(6,8-дихлор-2-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил) фенил] сульфонил) -6,13-диоксо-5,7,12,14-тетраазаоктадекандиамид ;

N,N'-[(3S,3'S)-(6,13-диоксо-5,7,12,14-тетраазаоктадекандиоил) бис (пирролидин-1,3-диил)] бис [3-(6-хлор-2,8-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил) бензолсульфонамид] ;

N,N'-[(3S,3'S)-(6,13-диоксо-5,7,12,14-тетраазаоктадекандиоил) бис (пирролидин-1,3-диил)] бис [3-(6-хлор-8-циано-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил) бензолсульфонамид] ;

1-[2-(2-[(1-[(3-[(S)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил] фенил) сульфонил) пиперидин-4-ил) окси] этокси) этил]-3-[4-(3-[2-(2-[(1-[(3-[(S)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил] фенил) сульфонил) пиперидин-4-ил) окси] этокси) этил] уреидо) бутил] мочевино ;

1-(2-(2-(((R)-1-((3-((S)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил) фенил) сульфонил) пирролидин-3-ил) окси) этокси) этил)-3-(4-(3-(2-(2-(((R)-1-((3-((S)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил) фенил) сульфонил) пирролидин-3-ил) окси) этокси) этил) уреидо) бутил) мочевино ;

1-(2-[2-[((S)-1-[(3-[(S)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил] фенил) сульфонил) пирролидин-3-ил] окси) этокси] этил)-3-(4-[3-(2-[2-[((S)-1-[(3-[(S)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил] фенил) сульфонил) пирролидин-3-ил] окси) этокси] этил) уреидо] бутил) мочевино ;

3-[(S)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил]-N-[(3R,28R)-28-[(3-[(S)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил] фенил) сульфонамидо]-2,29-диметил-12,19-диоксо-5,8,23,26-тетраокса-11,13,18,20-тетраазатриаконтан-

3-ил] бензолсульфонамид;

N,N' -(10-оксо-3,6,14,17-тетраокса-9,11-диазанонадекан-1,19-диил) бис[3-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил) бензолсульфонамид];

N,N' -[(3S,3'S)-(7-оксо-3,11-диокса-6,8-дiazатридекан-1,13-диил) бис[пирролидин-1,3-диил)] бис(3-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил) бензолсульфонамид);

N^1,N^{18} -бис(1-[3-[(S)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил]фенил)сульфонил]пиперидин-4-ил)-6,13-диоксо-5,7,12,14-тетраазаоктадекандиамид;

N^1,N^{18} -бис(1-[3-[(S)-6-хлор-8-циано-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил]фенил)сульфонил]пиперидин-4-ил)-6,13-диоксо-5,7,12,14-тетраазаоктадекандиамид; или

N^1,N^{18} -бис(1-[3-[(S)-6-хлор-2,8-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил]фенил)сульфонил]пиперидин-4-ил)-6,13-диоксо-5,7,12,14-тетраазаоктадекандиамид.

[0098] В некоторых вариантах реализации изобретения Y представляет собой O, S, NH, $N(C_1-C_3\text{алкил})$ или $-C(O)NH-$. В некоторых вариантах реализации изобретения Y представляет собой O. В некоторых вариантах реализации изобретения Y представляет собой S. В некоторых вариантах реализации изобретения Y представляет собой NH. В некоторых вариантах реализации изобретения Y представляет собой $N(C_1-C_3\text{алкил})$. В некоторых вариантах реализации изобретения Y представляет собой $-C(O)NH-$. В некоторых вариантах реализации изобретения Y представляет собой O, S, NH или $N(C_1-C_3\text{алкил})$. В некоторых вариантах реализации изобретения Y представляет собой O, S или NH. В некоторых вариантах реализации изобретения Y представляет собой O или S.

[0099] В некоторых вариантах реализации изобретения Q представляет собой связь или $-NHC(O)NH-$. В некоторых вариантах реализации изобретения Q представляет собой связь, NH, $-C(O)NH-$, $-NHC(O)NH-$ или $-NHC(O)N(CH_3)-$. В некоторых вариантах реализации изобретения Q представляет собой связь. В некоторых вариантах реализации изобретения Q представляет собой $-NHC(O)NH-$.

[00100] В другом варианте реализации изобретения R^1 представляет собой галоген, OH, CN, $C_1-C_6\text{алкил}$, $C_1-C_6\text{алкокси}$, $C_1-C_6\text{галогеналкил}$, $C_1-C_6\text{галогеналкокси}$ или $-C(O)NR^9R^{10}$. В одном варианте реализации изобретения R^1 представляет собой галоген, OH, CN, $C_1-C_6\text{алкил}$, $C_1-C_6\text{алкокси}$, $C_1-C_6\text{галогеналкил}$ или C_1-

С₈циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, содержащий 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O, -SR⁹, -OR⁹, -NHR⁹, -NR⁹R¹⁰, -S(O)₂N(R⁹)₂-, -S(O)₂R⁹, -C(O)R⁹, -C(O)OR⁹, -NR⁹S(O)₂R¹⁰, -S(O)R⁹, -S(O)NR⁹R¹⁰, -NR⁸S(O)R⁹. В одном варианте реализации изобретения R³, R⁴, R⁵ и R⁶ независимо представляют собой H, галоген, OH, CN, -NO₂, C₁-C₆алкил, C₂-C₆алкенил, C₄-C₈циклоалкенил, C₂-C₆алкинил, C₃-C₈циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, содержащий 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O, -SR⁹, -OR⁹, -NHR⁹, -NR⁹R¹⁰, -S(O)₂N(R⁹)₂-, -S(O)₂R⁹, -C(O)R⁹, -C(O)OR⁹, -NR⁹S(O)₂R¹⁰, -S(O)R⁹, -S(O)NR⁹R¹⁰. В одном варианте реализации изобретения R³, R⁴, R⁵ и R⁶ независимо представляют собой H, галоген, OH, CN, -NO₂, C₁-C₆алкил, C₂-C₆алкенил, C₄-C₈циклоалкенил, C₂-C₆алкинил, C₃-C₈циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, содержащий 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O, -SR⁹, -OR⁹, -NHR⁹, -NR⁹R¹⁰, -S(O)₂N(R⁹)₂-, -S(O)₂R⁹, -C(O)R⁹, -C(O)OR⁹, -NR⁹S(O)₂. В одном варианте реализации изобретения R³, R⁴, R⁵ и R⁶ независимо представляют собой H, галоген, OH, CN, -NO₂, C₁-C₆алкил, C₂-C₆алкенил, C₄-C₈циклоалкенил, C₂-C₆алкинил, C₃-C₈циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, содержащий 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O, -SR⁹, -OR⁹, -NHR⁹, -NR⁹R¹⁰, -S(O)₂N(R⁹)₂-, -S(O)₂R⁹, -C(O)R⁹, -C(O)OR⁹. В одном варианте реализации изобретения R³, R⁵, R⁶ и R⁶ независимо представляют собой H, галоген, OH, CN, -NO₂, C₁-C₆алкил, C₂-C₆алкенил, C₄-C₈циклоалкенил, C₂-C₆алкинил, C₃-C₈циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, содержащий 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O, -SR⁹, -OR⁹, -NHR⁹, -NR⁹R¹⁰, -S(O)₂N(R⁹)₂-, -S(O)₂R⁹, -C(O)R⁹. В одном варианте реализации изобретения R³, R⁴, R⁵ и R⁶ независимо представляют собой H, галоген, OH, CN, -NO₂, C₁-C₆алкил, C₂-C₆алкенил, C₄-C₈циклоалкенил, C₂-C₆алкинил, C₃-C₈циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, содержащий 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O, -SR⁹, -OR⁹, -NHR⁹, -NR⁹R¹⁰, -S(O)₂N(R⁹)₂-, -S(O)₂R⁹. В одном варианте реализации изобретения R³, R⁴, R⁵ и R⁶ независимо представляют собой H, галоген, OH, CN, -NO₂, C₁-C₆алкил, C₂-C₆алкенил, C₄-C₈циклоалкенил, C₂-C₆алкинил, C₃-C₈циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, содержащий 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O, -SR⁹, -OR⁹, -NHR⁹, -NR⁹R¹⁰, -S(O)₂N(R⁹)₂-. В одном варианте реализации изобретения R³, R⁴, R⁵ и R⁶ независимо

представляют собой H, галоген, OH, CN, -NO₂, C₁-C₆алкил, C₂-C₆алкенил, C₄-C₈циклоалкенил, C₂-C₆алкинил, C₃-C₈циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, содержащий 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O, -SR⁹, -OR⁹, -NHR⁹, -NR⁹R¹⁰. В одном варианте реализации изобретения R⁵, R⁶, R⁷ и R⁸ независимо представляют собой H, галоген, OH, CN, -NO₂, C₁-C₆алкил, C₂-C₆алкенил, C₄-C₈циклоалкенил, C₂-C₆алкинил, C₃-C₈циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, содержащий 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O, -SR⁹, -OR⁹, -NHR⁹. В одном варианте реализации изобретения R³, R⁴, R⁵ и R⁶ независимо представляют собой H, галоген, OH, CN, -NO₂, C₁-C₆алкил, C₂-C₆алкенил, C₄-C₈циклоалкенил, C₂-C₆алкинил, C₃-C₈циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, содержащий 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O, -SR⁹, -OR⁹. В одном варианте реализации изобретения R³, R⁴, R⁵ и R⁶ независимо представляют собой H, галоген, OH, CN, -NO₂, C₁-C₆алкил, C₂-C₆алкенил, C₄-C₈циклоалкенил, C₂-C₆алкинил, C₃-C₈циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, содержащий 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O. В одном варианте реализации изобретения R³, R⁴, R⁵ и R⁶ независимо представляют собой H, галоген, OH, CN, -NO₂, C₁-C₆алкил, C₂-C₆алкенил, C₄-C₈циклоалкенил, C₂-C₆алкинил, C₃-C₈циклоалкил или гетероциклил. В одном варианте реализации изобретения R³, R⁴, R⁵ и R⁶ независимо представляют собой H, галоген, OH, CN, -NO₂, C₁-C₆алкил, C₂-C₆алкенил, C₄-C₈циклоалкенил, C₂-C₆алкинил или C₃-C₈циклоалкил. В одном варианте реализации изобретения R³, R⁴, R⁵ и R⁶ независимо представляют собой H, галоген, OH, CN, -NO₂, C₁-C₆алкил, C₂-C₆алкенил, C₄-C₈циклоалкенил или C₂-C₆алкинил. В одном варианте реализации изобретения R³, R⁴, R⁵ и R⁶ независимо представляют собой H, галоген, OH, CN, -NO₂, C₁-C₆алкил, C₂-C₆алкенил или C₄-C₈циклоалкенил. В одном варианте реализации изобретения R³, R⁴, R⁵ и R⁶ независимо представляют собой H, галоген, OH, CN, -NO₂, C₁-C₆алкил, C₂-C₆алкенил, C₄-C₈циклоалкенил, C₂-C₆алкинил, C₃-C₈циклоалкил или гетероциклил.

собой H, галоген, OH, CN, $-\text{NO}_2$, $\text{C}_1\text{--C}_6$ алкил или $\text{C}_2\text{--C}_6$ алкенил. В одном варианте реализации изобретения R^3 , R^4 , R^5 и R^6 независимо представляют собой H, галоген, OH, CN, $-\text{NO}_2$ или $\text{C}_1\text{--C}_6$ алкил. В одном варианте реализации изобретения R^3 , R^4 , R^5 и R^6 независимо представляют собой H, галоген, OH, CN или $-\text{NO}_2$. В одном варианте реализации изобретения R^3 , R^4 , R^5 и R^6 независимо представляют собой H, галоген, OH или CN. В одном варианте реализации изобретения R^3 , R^4 , R^5 и R^6 независимо представляют собой H, галоген или OH. В одном варианте реализации изобретения R^3 , R^4 , R^5 и R^6 независимо представляют собой H или галоген.

[00103] В одном варианте реализации изобретения R^{13} , R^{14} , R^{15} и R^{16} независимо представляют собой в каждом случае H, OH, NH_2 или $\text{C}_1\text{--C}_3$ алкил. В дополнительном варианте реализации изобретения R^{13} , R^{14} , R^{15} и R^{16} независимо представляют собой в каждом случае H, OH или NH_2 . В дополнительном варианте реализации изобретения R^{13} , R^{14} , R^{15} и R^{16} независимо представляют собой в каждом случае H или OH. В дополнительном варианте реализации изобретения R^{13} , R^{14} , R^{15} и R^{16} независимо в каждом случае представляют собой H, OH, NH_2 или $\text{C}_1\text{--C}_3$ алкил, причем алкил необязательно замещен одним или более R^{17} .

[00104] В одном варианте реализации изобретения X представляет собой связь, H, N, O, $\text{CR}^{11}\text{R}^{12}$, CR^{11} , C или $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-$. В одном варианте реализации изобретения X представляет собой связь, H, N, O, $\text{CR}^{11}\text{R}^{12}$, CR^{11} или C. В одном варианте реализации изобретения X представляет собой связь, H, N, O, $\text{CR}^{11}\text{R}^{12}$ или CR^{11} . В одном варианте реализации изобретения X представляет собой связь, H, N, O или $\text{CR}^{11}\text{R}^{12}$. В одном варианте реализации изобретения X представляет собой связь, H, N или O. В одном варианте реализации изобретения X представляет собой связь, H или N. В одном варианте реализации изобретения X представляет собой связь или H. В одном варианте реализации изобретения X представляет собой связь. В другом варианте реализации изобретения X представляет собой H, и n равен 1. В другом варианте реализации изобретения X представляет собой N, когда n равен 3. В другом варианте реализации изобретения X представляет собой O, и n равен 2. В другом варианте реализации изобретения X представляет собой $\text{CR}^{11}\text{R}^{12}$, и n равен 2. В другом варианте реализации изобретения X представляет собой CR^{11} , и n равен 3. В другом варианте реализации изобретения X представляет собой C, и n равен 4. В другом варианте реализации изобретения X

представляет собой $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-$.

[00105] В некоторых вариантах реализации изобретения R^7 представляет собой H , C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 галогеналкил. В некоторых вариантах реализации изобретения R^7 представляет собой H или C_1 - C_6 алкил. В некоторых вариантах реализации изобретения R^7 представляет собой H . В некоторых вариантах реализации изобретения R^7 представляет собой C_1 - C_6 алкил. В некоторых вариантах реализации изобретения R^7 представляет собой C_1 - C_6 галогеналкил.

[00106] В некоторых вариантах реализации изобретения R^8 независимо в каждом случае представляет собой связь, H , C_1 - C_6 алкил, C_4 - C_8 циклоалкенил, C_3 - C_8 циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил. В некоторых вариантах реализации изобретения R^8 независимо в каждом случае представляет собой связь, H , C_1 - C_6 алкил, C_4 - C_8 циклоалкенил, C_3 - C_8 циклоалкил, гетероциклил или арил. В некоторых вариантах реализации изобретения R^8 независимо представляет собой в каждом случае связь, H , C_1 - C_6 алкил, C_4 - C_8 циклоалкенил, C_3 - C_8 циклоалкил или гетероциклил. В некоторых вариантах реализации изобретения R^8 независимо в каждом случае представляет собой связь, H , C_1 - C_6 алкил, C_4 - C_8 циклоалкенил или C_3 - C_8 циклоалкил. В некоторых вариантах реализации изобретения R^8 независимо в каждом случае представляет собой связь, H , C_1 - C_6 алкил, C_4 -или C_8 циклоалкенил. В некоторых вариантах реализации изобретения R^8 независимо в каждом случае представляет собой связь, H или C_1 - C_6 алкил. В некоторых вариантах реализации изобретения R^8 независимо в каждом случае представляет собой связь или H .

[00107] В некоторых вариантах реализации изобретения R^8 независимо в каждом случае представляет собой связь, H , C_1 - C_6 алкил, C_4 - C_8 циклоалкенил, C_3 - C_8 циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, причем каждый алкил, циклоалкенил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещен одним или более R^{17} . В некоторых вариантах реализации изобретения R^8 независимо в каждом случае представляет собой связь, H , C_1 - C_6 алкил, C_4 - C_8 циклоалкенил, C_3 - C_8 циклоалкил, гетероциклил или арил, причем каждый алкил, циклоалкенил, циклоалкил, гетероциклил или арил необязательно замещен одним или более R^{17} . В некоторых вариантах реализации изобретения R^8 независимо в каждом случае представляет собой связь, H , C_1 - C_6 алкил, C_4 - C_8 циклоалкенил, C_3 - C_8 циклоалкил или гетероциклил, причем каждый

алкил, циклоалкенил, циклоалкил или гетероциклил необязательно замещен одним или более R^{17} . В некоторых вариантах реализации изобретения R^8 независимо представляет собой в каждом случае связь, Н, C_1 – C_6 алкил, C_4 – C_8 циклоалкенил или C_3 – C_8 циклоалкил, причем каждый алкил, циклоалкенил или циклоалкил необязательно замещен одним или более R^{17} . В некоторых вариантах реализации изобретения R^8 независимо в каждом случае представляет собой связь, Н, C_1 – C_6 алкил, C_4 -или C_8 циклоалкенил. В некоторых вариантах реализации изобретения R^8 независимо в каждом случае представляет собой связь, Н или C_1 – C_6 алкил, причем каждый алкил необязательно замещен одним или более R^{17} .

[00108] В других вариантах реализации изобретения R^7 и R^8 вместе с атомами, к которым они присоединены, могут объединяться с образованием независимо в каждом случае гетероциклила или гетероарила. В других вариантах реализации изобретения R^7 и R^8 вместе с атомами, к которым они присоединены, могут объединяться с образованием независимо в каждом случае гетероциклила. В некоторых вариантах реализации изобретения R^7 и R^8 вместе с атомами, к которым они присоединены, могут объединяться с образованием независимо в каждом случае гетероарила.

[00109] В других вариантах реализации изобретения R^7 и R^8 вместе с атомами, к которым они присоединены, могут объединяться с образованием независимо в каждом случае гетероциклила или гетероарила, причем каждый гетероциклил или гетероарил необязательно замещен одним или более R^{17} . В других вариантах реализации изобретения R^7 и R^8 вместе с атомами, к которым они присоединены, могут объединяться с образованием независимо в каждом случае гетероциклила, причем каждый гетероциклил необязательно замещен одним или более R^{17} . В некоторых вариантах реализации изобретения R^{13} и R^{14} вместе с атомами, к которым они присоединены, могут объединяться с образованием независимо в каждом случае гетероарила, причем каждый гетероарил необязательно замещен одним или более R^{17} .

[00110] В некоторых вариантах реализации изобретения u равен 0, 1 или 2. В некоторых вариантах реализации изобретения u равен 0 или 1. В некоторых вариантах реализации изобретения u равен 0. В некоторых вариантах реализации изобретения u равен 1. В некоторых вариантах реализации изобретения u равен 2.

[00111] В некоторых вариантах реализации изобретения n равен 1, 2, 3 или 4. В некоторых вариантах реализации

0, 1, 2, 3, 4 или 5. В некоторых вариантах реализации изобретения r равен 0, 1, 2, 3 или 4. В некоторых вариантах реализации изобретения r равен 0, 1, 2 или 3. В некоторых вариантах реализации изобретения r равен 0, 1 или 2. В некоторых вариантах реализации изобретения r равен 0 или 1. В некоторых вариантах реализации изобретения r равен 0. В некоторых вариантах реализации изобретения r равен 1. В некоторых вариантах реализации изобретения r равен 2. В некоторых вариантах реализации изобретения r равен 3. В некоторых вариантах реализации изобретения r равен 4. В некоторых вариантах реализации изобретения r равен 5. В некоторых вариантах реализации изобретения r равен 6. В некоторых вариантах реализации изобретения r равен 7. В некоторых вариантах реализации изобретения r равен 8.

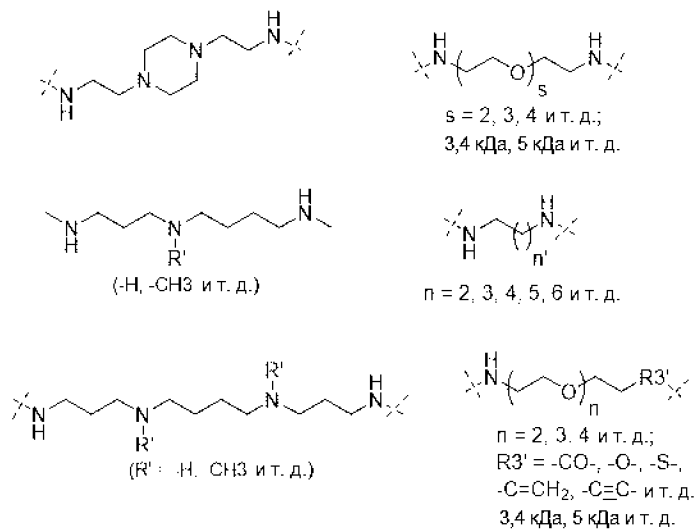
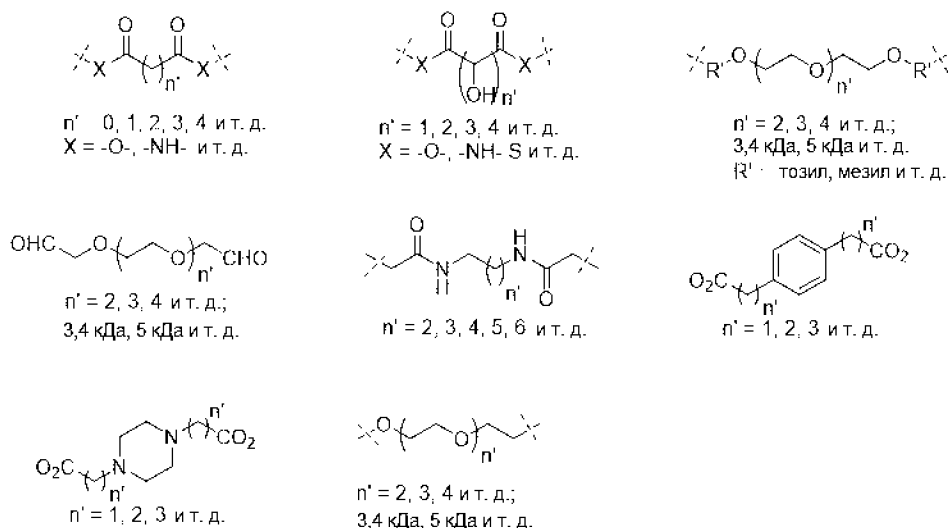
[00115] Разработка и получение практически непроникающих или практически системно небiodоступных NHE-ингибирующих соединений по данному изобретению, которые можно использовать для лечения, подробно изложены в данном описании.

[00116] Другой аспект, соединения по данному изобретению с удлиненными углеводородными функциональными группами могут сворачиваться сами по себе внутримолекулярно, вызывая увеличение энтальпийного барьера для взаимодействия с желаемой биологической мишенью. Следовательно, при разработке «X» и линкерных фрагментов, их разрабатывают с устойчивостью к гидрофобному свертыванию. Например, для увеличения жесткости структуры в «X» и линкерный фрагмент могут быть внедрены конформационные ограничения, такие как жесткие моноциклические, бициклические или полициклические кольца. Также или альтернативно могут быть внедрены ненасыщенные связи, такие как алкены и алкины. Такие модификации могут гарантировать, что NHE-ингибирующее соединение будет доступно для эффективного связывания с мишенью. Кроме того, гидрофильность линкеров может быть улучшена путем добавления фрагментов доноров или акцепторов водородных связей или ионных фрагментов, таких как амины, которые протонируются в ЖКТ, или кислоты, которые депротонируются. Такие модификации будут увеличивать гидрофильность «X» и линкерных фрагментов и помогают предотвратить гидрофобное свертывание. Кроме того, такие модификации также будут давать вклад в непроницаемость полученных соединений путем увеличения $tPSA$.

[00117] Специалист в данной области техники также может принимать во внимание разнообразие функциональных групп, которые будут обеспечивать гибкое и специфическое присоединение оставшейся части молекулы соединений Формулы I к фрагменту «X» и/или линкеру. Эти функциональные группы могут включать в себя электрофильные группы, которые могут взаимодействовать с нуклеофильными группами, и/или нуклеофильные группы, которые могут взаимодействовать с электрофильными «X» и линкерными фрагментами. NHE-ингибирующие соединения Формулы I могут также быть дериватизированными подобным образом, например, с помощью групп бороновой кислоты. NHE-ингибирующие соединения Формулы I могут также содержать олефины за счет реакций обмена двойной связью, или алкины или азиды, которые могут затем реагировать с подходящим другим «X» и линкером посредством [2+3] циклоприсоединения.

[00118] Необходимо отметить, что специалист в данной области техники может предположить количество «X» и линкерных фрагментов, которые могут быть функционализированы подходящим электрофилом или нуклеофилом. Ниже показан ряд таких соединений, выбранных на основании нескольких конструктивных аспектов, включая растворимость, стерические эффекты и их способность придавать или находиться в соответствии с выгодной взаимосвязью структура-активность. Однако в этом отношении следует дополнительно отметить, что структуры, представленные ниже и выше, приведены только с иллюстративными целями, и следовательно их не следует рассматривать в ограничивающем смысле.

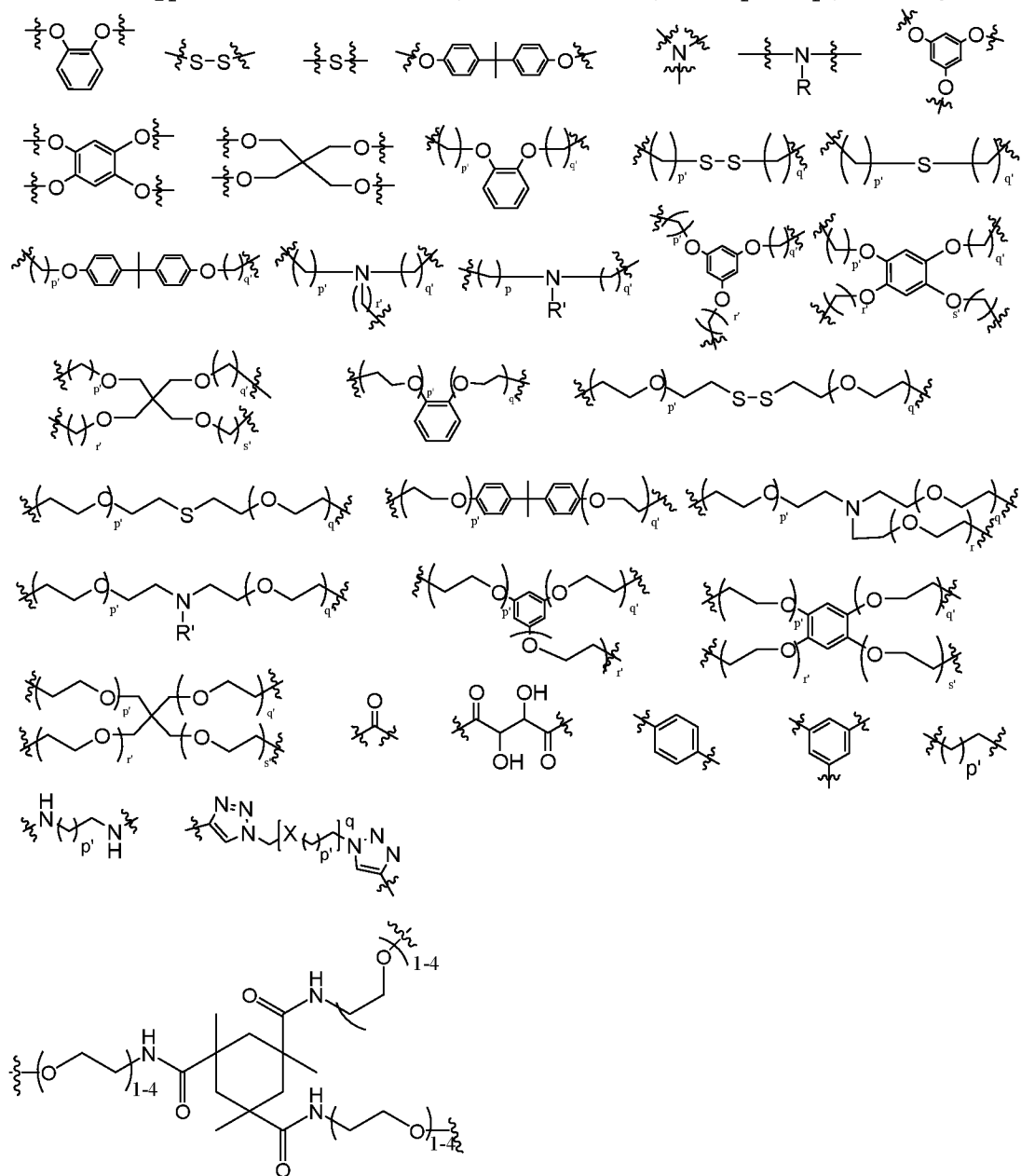
[00119] Иллюстративные электрофильные и нуклеофильные линкерные фрагменты включают в себя, но не ограничиваясь ими, линкерные фрагменты, проиллюстрированные в Примерах и ниже.

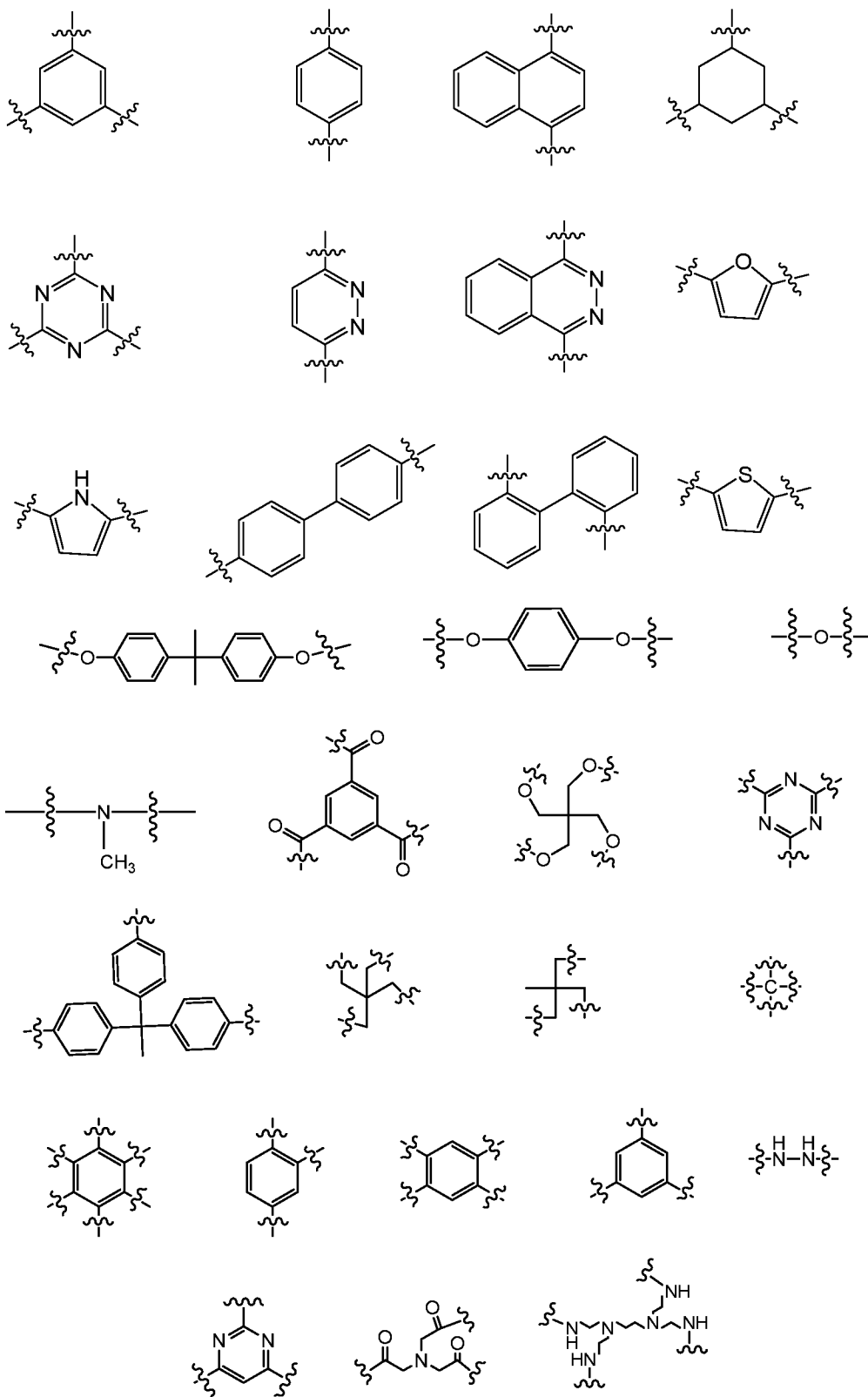
Нуклеофильные линкеры**Электрофильные линкеры**

[00120] Связывающий фрагмент, линкер, в каждом из описанных вариантов реализации изобретения может также представлять собой химическую связь или другой фрагмент, например, который может быть гидрофильным и/или гидрофобным. В одном варианте реализации изобретения связывающий фрагмент может представлять собой полимерный фрагмент, привитый к основной цепи полимера, например, с использованием известного в данной области техники подхода «живущей» свободнорадикальной полимеризации.

[00121] В другом варианте реализации изобретения фрагменты «X», проиллюстрированные в соединениях Формулы I, могут также включать в себя, но не ограничиваясь ими, простые эфирные фрагменты, сложноэфирные фрагменты, сульфидные фрагменты,

дисульфидные фрагменты, аминные фрагменты, арильные фрагменты, алкоксильные фрагменты и т. д., такие как, например, следующие:

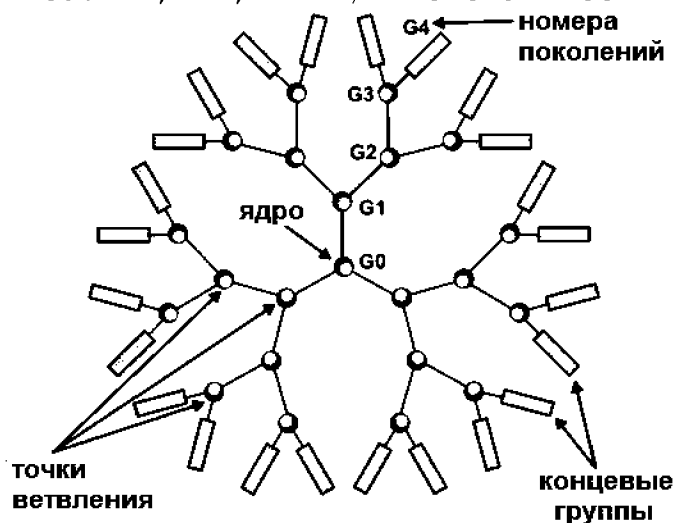




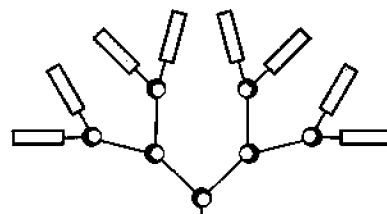
где ломаные связи (т. е. те, через которые проходит волнистая связь ) являются точками присоединения к оставшейся части молекулы Формулы I, когда $n > 1$, причем указанные точки соединения могут быть выполнены с использованием химических способов и функциональных групп, известных в области медицинской

химии; и дополнительно при этом каждый p' , q' , r' и s' представляет собой независимо выбранное целое число в интервале от около 0 до около 48, от около 0 до около 36, или от около 0 до около 24, или от около 0 до около 16. В некоторых случаях каждый p , q , r и s может представлять собой независимо выбранное целое число в интервале от около 0 до 12. Дополнительно, R' может представлять фрагмент заместителя, в общем выбранный из галогенида, гидроксила, амина, тиола, простого эфира, карбонила, карбоксила, сложного эфира, амида, карбоциклического, гетероциклического фрагментов и фрагментов, содержащих их комбинации.

[00122] В другом подходе фрагмент «X» формулы I может представлять собой дендример, определенный как несколько раз разветвленная молекула (см., например, J. M. J. Fréchet, D. A. Tomalia, *Dendrimers and Other Dendritic Polymers*, John Wiley & Sons, Ltd. NY, NY, 2001) и схематически представленный ниже:



ДЕНДРИМЕР



ДЕНДРОН

[00123] При таком подходе оставшаяся часть ННЕ-ингибирующей молекулы присоединена через линкер к одному, нескольким или необязательно всем концам, расположенным на периферии дендримера. При другом подходе как фрагмент «X» используется строительный блок дендримера, именуемый дендрон и проиллюстрированный выше, причем оставшаяся часть ННЕ-ингибирующей молекулы присоединена к одному, нескольким или необязательно всем концам, расположенным на периферии дендрона. Количество поколений в данном изобретении, как правило, составляет от около 0 до около 6 и от около 0 до около 3.

(Поколение определено, например, в J. M. J. Fréchet, D. A. Tomalia, *Dendrimers and Other Dendritic Polymers*, John Wiley & Sons, Ltd. NY, NY.) Структуры дендримера и/или дендрона хорошо известны в данной области техники и включают в себя, например, показанные или проиллюстрированные в: (i) J. M. J. Fréchet, D. A. Tomalia, *Dendrimers and Other Dendritic Polymers*, John Wiley & Sons, Ltd. NY, NY; (ii) George R Newkome, Charles N. Moorefield and Fritz Vogtle, *Dendrimers and Dendrons: Concepts, Syntheses, Applications*, VCH Verlagsgesellschaft MbH; и (iii) Boas, U., Christensen, J.B., Heegaard, P.M.H., *Dendrimers in Medicine and Biotechnology: New Molecular Tools*, Springer, 2006.

[00124] При другом подходе фрагмент «X» может представлять собой полимерный фрагмент или олигомерный фрагмент. Полимер или олигомер может в каждом случае рассматриваться независимо и содержать повторяющиеся единицы, состоящие из повторяющегося фрагмента, выбранного из алкила (например, $-\text{CH}_2-$), замещенного алкила (например, $-\text{CHR}-$, где, например, R представляет собой гидроксильную группу), алкенила, замещенного алкенила, алкинила, замещенного алкинила, фенила, арила, гетероциклического фрагмента, амина, простого эфира, сульфида, дисульфида, гидразина, и любой из вышеприведенных замещен кислородом, серой, сульфонилом, фосфонилом, гидроксилем, алкоксилем, амином, тиолом, простым эфиром, карбонилем, карбоксилем, сложным эфиром, амидом, алкилом, алкенилом, алкинилом, арилом, гетероциклическим фрагментом, а также фрагментами, содержащими их комбинации. При другом подходе фрагмент «X» содержит повторяющиеся единицы, возникающие при полимеризации этиленовых мономеров (например, таких как этиленовые мономеры, перечисленные в другом месте ниже в данном документе).

[00125] Предпочтительные полимеры для полимерных фрагментов, пригодных при разработке практически непроницающих или практически системно недоступных NHE-ингибирующих соединений, которые являются многовалентными, для применения при лечении с помощью различных способов лечения, описанных в данном документе, могут быть получены любым пригодным способом, таким как свободнорадикальная полимеризация, конденсационная полимеризация, ступенчатая полимеризация, полимеризация с раскрытием цикла, и/или могут быть получены из встречающихся в природе полимеров, таких как сахаридные полимеры. Кроме того, в

некоторых вариантах реализации изобретения любой из этих полимерных фрагментов может быть функционализирован.

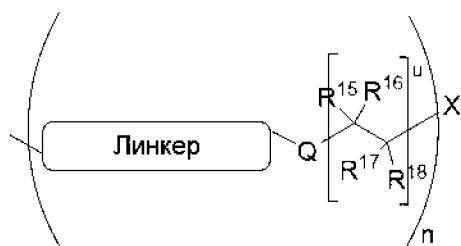
[00126] Примеры полисахаридов, пригодных для получения таких соединений, включают в себя, но не ограничиваясь ими, вещества растительного или животного происхождения, включая целлюлозные вещества, гемицеллюлозу, алкилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу, сульфэтилцеллюлозу, крахмал, ксилан, амилопектин, хондроитин, гиалуронат, гепарин, гуар, ксантан, маннан, галактоманнан, хитин и/или хитозан. Более предпочтительными, по меньшей мере в некоторых случаях, являются полимерные фрагменты, которые не распадаются, или которые не распадаются в значительной степени, в физиологических условиях ЖКТ (такие как, например, карбоксиметилцеллюлоза, хитозан и сульфэтилцеллюлоза).

[00127] Когда используется свободнорадикальная полимеризация, полимерный фрагмент может быть получен из различных классов мономеров, включая, например, акриловые, метакриловые, стироловые, виниловые и диеновые, типичные примеры которых приведены далее: стирол, замещенный стирол, алкилакрилат, замещенный алкилакрилат, алкилметакрилат, замещенный алкилметакрилат, акрилонитрил, метакрилонитрил, акриламид, метакриламид, N-алкилакриламид, N-алкилметакриламид, N,N-диалкилакриламид, N,N-диалкилметакриламид, изопрен, бутадиен, этилен, винилацетат и их комбинации. Также можно использовать функционализированные варианты этих мономеров, и любой из этих мономеров может быть использован с другими мономерами в качестве сомономеров. Например, конкретные мономеры или сомономеры, которые можно использовать в этом изобретении, включают в себя метилметакрилат, этилметакрилат, пропилметакрилат (все изомеры), бутилметакрилат (все изомеры), 2-этилгексилметакрилат, изоборнилметакрилат, метакриловую кислоту, бензилметакрилат, фенилметакрилат, метакрилонитрил, α -метилстирол, метилакрилат, этилакрилат, пропилакрилат (все изомеры), бутилакрилат (все изомеры), 2-этилгексилакрилат, изоборнилакрилат, акриловую кислоту, бензилакрилат, фенилакрилат, акрилонитрил, стирол, глицидилметакрилат, 2-гидроксиэтилметакрилат, гидроксипропилметакрилат (все изомеры), гидроксибутилметакрилат (все изомеры), N,N-диметиламиноэтилметакрилат, N,N-диэтиламиноэтилметакрилат, триэтиленгликольметакрилат, итаконовый ангидрид, итаконовую

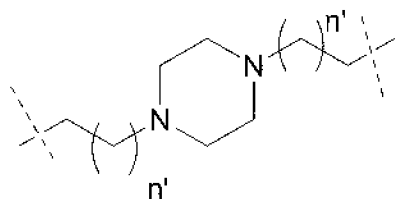
кислоту, глицидилакрилат, 2-гидроксиэтилакрилат, гидроксипропилакрилат (все изомеры), гидроксибутилакрилат (все изомеры), N,N-диметиламиноэтилакрилат, N,N-диэтиламиноэтилакрилат, триэтиленгликольакрилат, метакриламид, N-метилакриламид, N,N-диметилакриламид, N-трет-бутилметакриламид, N-n-бутилметакриламид, N-метилолметакриламид, N-этилолметакриламид, N-трет-бутилакриламид, N-N-бутилакриламид, N-метилолакриламид, N-этилолакриламид, 4-акрилоилморфолин, винилбензойную кислоту (все изомеры), диэтиламиностирол (все изомеры), α-метилвинилбензойную кислоту (все изомеры), диэтиламино-α-метилстирол (все изомеры), п-винилбензолсульфоновую кислоту, натриевую соль п-винилбензолсульфоновой кислоты, функциональные мономеры алкокси- и алкилсилана, малеиновый ангидрид, N-фенилмалеимид, N-бутилмалеимид, бутадиен, изопрен, хлоропрен, этилен, винилацетат, винилформамид, аллиламин, винилпиридины (все изомеры), фторированный акрилат, метакрилаты и их комбинации. Также могут быть использованы полимерные фрагменты с гетероатомом в главной цепи, включая полиэтиленимины и полиэферы, такие как полиэтиленоксид и полипропиленоксид, а также их сополимеры.

[00128] В одном конкретном варианте реализации изобретения полимер, к которому прикреплена NHE-ингибирующая молекула, или в иных случаях ее часть, представляет собой многоатомный спирт (например, полимер, имеющий повторяющуюся единицу, например, гидроксил-замещенный алкил, такой как $-\text{CH}(\text{OH})-$). Многоатомные спирты, такие как моно- и дисахариды, с восстанавливающими или восстанавливаемыми концевыми группами на них или без, могут быть хорошими кандидатами, например, для введения дополнительных функциональных групп, которые могут придавать соединению значительную непроницаемость.

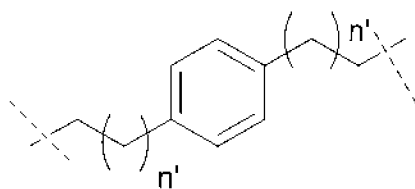
[00129] В одном конкретном варианте реализации изобретения NHE-ингибирующая молекула присоединена к одному или обоим концам полимерной цепи. Конкретнее, в другом альтернативном подходе к поливалентному варианту реализации данного изобретения, макромолекула (например, полимер или олигомер) имеет следующие общие иллюстративные структуры:



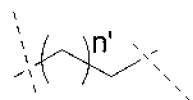
которые могут быть проиллюстрированы, разработаны и/или сконструированы, как описано для фрагментов:



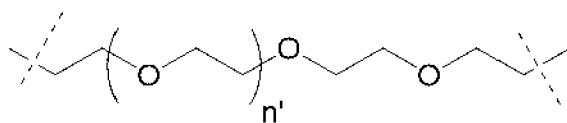
$n' = 1, 2, 3-10$ или более



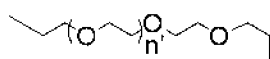
$n' = 0, 1, 2, 3-10$ или более



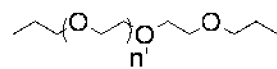
$n' = 1, 2, 3-10$ или более



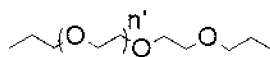
$n' = 0, 1, 2, 3-10$ или более



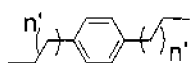
$n' = 0, 1, 2, 3-10,$
или



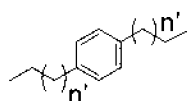
$n' = 0, 1, 2, 3-10$



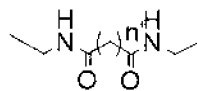
$n' = 0, 1, 2, 3-10$



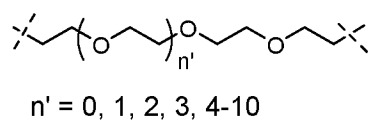
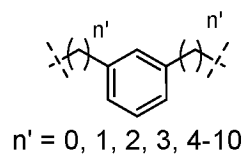
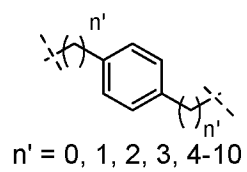
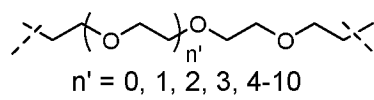
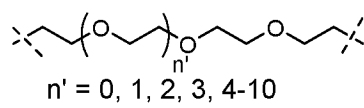
$n' = 0, 1, 2, 3-10$ или более

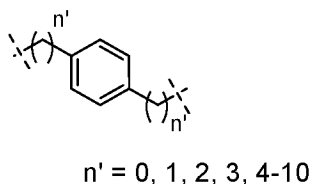
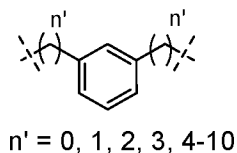
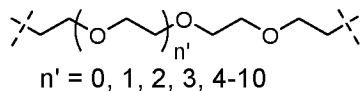
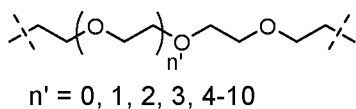


$n' = 0, 1, 2, 3-10$ или более



$n' = 0, 1, 2, 3-10,$





[00130] Понятно, что любой вариант реализации соединений по данному изобретению, как изложено выше, и любой конкретный заместитель, приведенный в данном документе в таких соединениях, как изложено выше, может быть независимо объединен с другими вариантами реализации и/или заместителями таких соединений с образованием вариантов реализации изобретения, конкретно не изложенных выше. Дополнительно, в случае, когда список заместителей перечислен для любого конкретного заместителя в конкретном варианте реализации и/или пункте формулы изобретения, понятно, что каждый отдельный заместитель может быть удален из конкретного варианта реализации и/или формулы изобретения, и что оставшийся перечень заместителей будет считаться входящим в рамки изобретения. Кроме того, понятно, что в данном описании, комбинации заместителей и/или переменных изображенных формул допустимы, только если такие комбинации приводят к стабильным соединениям.

В. Проницаемость

[00131] В этом отношении следует отметить, что в различных вариантах реализации изобретения способность соединений быть практически системно небiodоступными основана на заряде, размере и/или других физико-химических параметрах соединения (например, площадь полярной поверхности, количество доноров и/или акцепторов водородных связей, количество свободно вращающихся связей и т. д.). Конкретнее, следует отметить, что характер всасывания соединения может быть установлен путем применения принципов фармакодинамики, например, путем применения правила Липински, также известного как «правило пяти». Хотя это не правило, а скорее ряд указаний, Липински показывает, что низкомолекулярные лекарственные средства с (i) молекулярной массой, (ii) количеством доноров водородных связей, (iii) количеством акцепторов водородных связей, и/или (iv) коэффициентом распределения вода/октанол (Log P по Моригучи), выше некоторого порогового значения, обычно не демонстрируют значительной системной концентрации (т. е. обычно не абсорбируются в значительной степени). (См., например, Lipinski et al., *Advanced Drug Delivery Reviews*, 46, 2001 3-26, включенный в данный документ посредством ссылки.) Следовательно, практически системно небiodоступные соединения (например, практически системно небiodоступные NHE-ингибирующие соединения) могут быть разработаны так, что имеют молекулярные структуры, превосходящие одно или более пороговых значений Липински. (См. также Lipinski et al., *Experimental and Computational Approaches to Estimate Solubility and Permeability in Drug Discovery and Development Settings*, *Adv. Drug Delivery Reviews*, 46:3-26 (2001); и Lipinski, *Drug-like Properties and the Causes of Poor Solubility and Poor Permeability*, *J. Pharm. & Toxicol. Methods*, 44:235-249 (2000), включенные в данный документ посредством ссылки.) В некоторых вариантах реализации изобретения практически непроницающее или практически системно небiodоступное NHE-ингибирующее соединение по данному описанию может быть сконструировано так, что имеет одну или более из следующих характеристик: (i) MW выше около 500 Да, около 1000 Да, около 2500 Да, около 5000 Да, около 10000 Да или более (в несолевой форме соединения); (ii) общее количество NH, и/или OH, и/или других потенциальных доноров водородных связей больше около 5, около 10, около 15 или более; (iii) общее количество атомов O, и/или атомов N, и/или других потенциальных акцепторов

водородных связей больше около 5, около 10, около 15 или более; и/или (iv) коэффициент распределения по Моригучи выше около 10^5 (т. е. $\log P$ выше около 5, около 6, около 7 и т. д.), или в альтернативном варианте меньше около 10 (т. е. $\log P$ менее 1 или даже 0).

[00132] В дополнение к параметрам, указанным выше, площадь полярной поверхности молекулы (т. е. «PSA»), которая может характеризоваться как поверхность, принадлежащая полярным атомам, представляет собой дескриптор, который также, как было показано, хорошо коррелирует с пассивным транспортом через мембраны и следовательно позволяет предсказать транспортные свойства лекарственных средств. Он был успешно применен для предсказания всасывания в кишечнике и проникания в монослой клеток Caco2. (Подробности исследования проникания в монослой клеток Caco2 см., например, в описании модели Caco2, представленном в примере 31 патента США № 6737423, полное содержание которого включено в данный документ посредством ссылки для всех уместных и подходящих целей, и тексте примера 31, в частности, который может быть применен, например, для оценки или исследования соединений по данному описанию). PSA выражают в $\text{\AA}^2$ (квадратные ангстремы) и рассчитывают из трехмерного представления молекулы. На данный момент доступен быстрый метод расчета (см., например, Ertl et al., *Journal of Medicinal Chemistry*, 2000, 43, 3714–3717, полное содержание которого включено в данный документ посредством ссылки для всех уместных и подходящих целей) с использованием персонального компьютера и коммерчески доступных пакетов химических графических программных средств, таких как ChemDraw. Для этого метода быстрого расчета был придуман термин «топологическая PSA» (tPSA). tPSA хорошо коррелирует с данными об абсорбции распространенных лекарственных средств у людей (см., например, Таблицу 1, ниже).

Таблица 1

Название	FA, % ^a	TPSA ^b
метопролол	102	50,7
нордiazепам	99	41,5
дiazепам	97	32,7
окспренолол	97	50,7

феназон	97	26,9
оксазепам	97	61,7
алпренолол	96	41,9
практолол	95	70,6
пиндолол	92	57,3
ципрофлоксацин	69	74,6
метолазон	64	92,5
транексамовая кислота	55	63,3
атенолол	54	84,6
сульпирид	36	101,7
маннит	26	121,4
фоскарнет	17	94,8
сульфасалазин	12	141,3
олсалазин	2,3	139,8
лактuloза	0,6	197,4
рафиноза	0,3	268,7

(из Ertl et al., *J. Med. Chem.*, 2000, 43:3714–3717). Следовательно, в некоторых предпочтительных вариантах реализации изобретения соединения по данному описанию могут быть построены так, что демонстрируют величину tPSA выше около 100 Å², около 120 Å², около 130 Å² или около 140 Å², и в некоторых случаях около 150 Å², около 200 Å², около 250 Å², около 270 Å², около 300 Å², около 400 Å² или даже около 500 Å², так что соединения являются практически непроницаемыми или практически системно небiodоступными (как определено в другом месте в данном документе).

[00133] Поскольку есть исключения из «правила» Липински или модели tPSA, проникающие свойства соединений по данному описанию можно исследовать экспериментально. Коэффициент проницаемости может быть определен с помощью способов, известных специалистам в данной области техники, включая, например, исследование проницаемости клеток Caco-2 и/или использование искусственных

мембран в качестве модели эпителиальных клеток желудочно-кишечного тракта. (Как ранее указано выше, см. например, в патенте США № 6737423, Пример 31 описание модели Сасо-2, которая включена в данный документ посредством ссылки). В качестве модели слизистой желудочно-кишечного тракта можно использовать синтетическую мембрану, импрегнированную, например, лецитином и/или додеканом для имитации общих характеристик проницаемости слизистой желудочно-кишечного тракта. Мембрану можно использовать для отделения отдела, содержащего соединение по данному описанию, от отдела, в котором будут наблюдать скорость проникновения. Также можно выполнять параллельные исследования проницаемости искусственных мембран (PAMPA). Такие *in vitro* измерения могут с достаточным основанием указывать на фактическую проницаемость *in vivo*. (См., например, Wohnsland et al., *J. Med. Chem.*, 2001, 44:923-930; Schmidt et al., Millipore Corp. Application Note, 2002, № AN1725EN00 и № AN1728EN00, включенные в данный документ посредством ссылки.)

[00134] Следовательно, в некоторых вариантах реализации изобретения соединения, используемые в способах по данному описанию, могут иметь коэффициент проницаемости, P_{app} , менее около 100×10^{-6} см/с, или менее около 10×10^{-6} см/с, или менее около 1×10^{-6} см/с, или менее около $0,1 \times 10^{-6}$ см/с, при измерении с помощью способов, известных в данной области техники (таких как, например, эксперимент по изучению проницаемости, описанный в Wohnsland et al., *J. Med. Chem.*, 2001, 44. 923-930, содержание которого включено в данный документ посредством ссылки).

[00135] Как указано ранее, в соответствии с данным описанием NHE-ингибирующее соединение модифицировано, как описано выше для замедления общей абсорбции через слой эпителиальных клеток пищеварительного тракта, превращая полученное соединение в практически системно небiodоступное. В различных вариантах реализации изобретения соединения по данному описанию являются практически непроницающими или практически системно небiodоступными. Конкретнее, NHE-ингибирующим может быть димерный, мультимерный или полимерный фрагмент, так что полученное соединение является практически непроницающим или практически системно небiodоступным. Димер, мультимер или полимер может иметь молекулярную массу выше около 500 Дальтон (Да), около 1000 Да, около 2500 Да, около 5000 Да, около 10000 Да или более, и в частности может иметь молекулярную массу в

интервале от около 1000 Дальтон (Да) до около 500000 Да, или в интервале от около 5000 до около 200000 Да, и может иметь молекулярную массу, которая является достаточно большой для того, чтобы по существу устранять любую общую абсорбцию соединения через слой эпителиальных клеток пищеварительного тракта.

С. Постоянный ингибирующий эффект

[00136] В других вариантах реализации изобретения практически непроникающие или практически системно небiodоступные NHE-ингибирующие соединения, используемые в способах лечения по данному описанию, могут дополнительно демонстрировать постоянный ингибирующий эффект. Этот эффект проявляется, когда ингибирующее действие соединения при определенной концентрации в равновесии с эпителиальными клетками (например, при или выше его ингибирующей концентрации, IC) не возвращается к исходному уровню (т. е. транспорт натрия без ингибитора) после того, как соединение убирают путем простого промывания содержания полости.

[00137] Этот эффект можно интерпретировать как результат жесткого связывания NHE-ингибирующих соединений с белком NHE, находящимся на апикальной стороне эпителиальных клеток пищеварительного тракта. Связывание можно рассматривать как квазиобратимое в том смысле, что после того как соединение привели в контакт с эпителиальными клетками пищеварительного тракта и затем смыли с указанных эпителиальных клеток, поток натрия тем не менее значительно ниже, чем для контрольного образца без соединения. Этот постоянный ингибирующий эффект имеет явное преимущество, заключающееся в поддержании активности лекарственного средства в ЖКТ, даже если время пребывания активного компонента в верхнем отделе ЖКТ короткое, и когда энтеробилиарная рециркуляция не является эффективной для восполнения концентрации соединения возле места его действия.

[00138] Такой постоянный ингибирующий эффект имеет очевидное преимущество касательно соблюдения больным схемы лечения, а также при ограничении воздействия лекарственного средства в ЖКТ.

[00139] Постоянный эффект можно определить с использованием способов *in vitro*; в одном случае клеточные линии, экспрессирующие транспортеры NHE, разделяют в разные флаконы и обрабатывают NHE-ингибирующими соединениями и раствором натрия

для измерения скорости поглощения натрия. Клетки в одной группе флаконов промывают в течение различных периодов времени для удаления ингибитора, и измерение поглощения натрия повторяют после промывания. Соединения, которые поддерживают свой ингибирующий эффект после нескольких/длительных стадий промывания (по сравнению с ингибирующим эффектом, измеренным во флаконах, в которых промывание не производили), являются постоянными ингибиторами. Постоянный эффект можно охарактеризовать *ex vivo* с использованием метода «вывернутого кишечного мешка», в котором за транспортом Na наблюдают с использованием иссеченного сегмента ЖКТ, залитого раствором, содержащим ингибитор, и сразу после замены обрабатывающего раствора буферным раствором, не содержащим ингибитор. Постоянный эффект можно также характеризовать *in vivo* путем измерения времени, необходимого для возвращения натриевого баланса к нормальному, когда обработка ингибитором прекращена. Ограничение способа заключается в том, что апикальные клетки (и следовательно апикальные транспортеры NHE) исчезают после 3–4 дней, что является обычным временем замены эпителиальных клеток пищеварительного тракта. Постоянный эффект может быть получен путем увеличения времени пребывания активного соединения на апикальной поверхности эпителиальных клеток пищеварительного тракта; этого можно достигнуть путем разработки ингибиторов антипорта NHE с несколькими NHE-ингибирующими молекулами или олигомерами (причем «несколько» при использовании в данном документе, как правило, означает по меньшей мере около 2, около 4, около 6 или более). Примеры таких структур в контексте аналогов антибиотика ванкомицина даны в Griffin, et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 2003, 125, 6517–6531. В альтернативном варианте соединения содержат группы, которые дают вклад в увеличение афинности по отношению к эпителиальным клеткам пищеварительного тракта, чтобы увеличить время контакта с поверхностью эпителиальных клеток пищеварительного тракта. Такие группы упоминаются как «мукоадгезивные». Конкретнее, «X» и линкерные фрагменты могут быть замещены такими мукоадгезивными группами, как, например, полиакрилаты, частично деацетилированный хитозан или полиалкиленгликоль. (См. также Patil, S.B. et al., *Curr. Drug. Deliv.*, 2008, Oct. 5(4), pp. 312–8.)

D. Устойчивость к ферментам ЖКТ

[00140] Поскольку соединения, используемые в способах по

данной заявке, практически системно небиодоступны и/или демонстрируют постоянный ингибирующий эффект, также желательно, чтобы в течение их увеличенного времени пребывания в пищеварительном тракте эти соединения выдерживали гидролитические условия, преобладающие в верхнем отделе ЖКТ. В таких вариантах реализации изобретения соединения по данному описанию устойчивы к ферментативному метаболизму. Например, вводимые соединения устойчивы к действию ферментов Р450, глюкурозилтрансфераз, сульфотрансфераз, глутатион-S-трансфераз и тому подобных, в слизистой кишечника, а также ферментов желудочного сока (например, липаза желудочного сока и пепсин), поджелудочной железы (например, трипсин, триглицеридная липаза поджелудочной железы, фосфолипаза А2, эндонуклеазы, нуклеотидазы и альфа-амилазы) и кисточковой каймы (например, щелочная фосфатаза, гликозидазы и протеазы), общеизвестных в данной области техники.

[00141] Соединения, которые используются в способах по данному описанию, также устойчивы к метаболизму под действием бактериальной микрофлоры пищеварительного тракта: т. е. соединения не являются субстратами для ферментов, вырабатываемыми бактериальной микрофлорой. Дополнительно, соединения, вводимые в соответствии со способами по данному описанию, могут быть практически неактивны по отношению к микрофлоре желудочно-кишечного тракта и не препятствуют росту или выживаемости бактерий. Как результат, в различных вариантах реализации изобретения в данном документе минимальная ингибирующая концентрация (или «MIC») по отношению к микрофлоре ЖКТ целесообразно выше около 15 мкг/мл, около 30 мкг/мл, около 60 мкг/мл, около 120 мкг/мл или даже около 240 мкг/мл, при этом MIC в различных вариантах реализации изобретения составляет, например, от около 16 до около 32 мкг/мл, или от около 64 до около 128 мкг/мл, или выше около 256 мкг/мл.

[00142] Как известно специалисту в области медицинской химии, метаболическую стабильность можно получить несколькими способами. Функциональные группы, подверженные Р450-опосредованному окислению, могут быть защищены, например, путем блокирования места метаболизма галогеном или другой функциональной группой. Как альтернативный вариант, в конъюгированную систему можно вводить электроноакцепторные группы, чтобы обеспечить общую защиту от окисления путем

уменьшения электрофильности соединения. Протеолитическую стабильность можно получить, если обойтись без вторичных амидных связей, или путем включения изменений в стереохимию или других модификаций, которые препятствуют тому, чтобы лекарственное средство иным образом распознавалось как субстрат метаболизирующим ферментом.

Е. Выведение натрия и/или жидкости

[00143] Также следует отметить, что в различных вариантах реализации данного изобретения, одно или более NHE-ингибирующих соединений, описанных в данном документе, при введении отдельно или в комбинации с одним или более дополнительными фармацевтически активными соединениями или агентами (включая, например, поглощающие жидкость полимеры) пациенту, нуждающемуся в этом, могут действовать так, что будут увеличивать суточное выведение натрия с калом у пациента на по меньшей мере около 20, около 30 ммоль, около 40 ммоль, около 50 ммоль, около 60 ммоль, около 70 ммоль, около 80 ммоль, около 90 ммоль, около 100 ммоль, около 125 ммоль, около 150 ммоль или более, причем увеличение, например, находится в интервале от около 20 до около 150 ммоль/сутки, или от около 25 до около 100 ммоль/сутки, или от около 30 до около 60 ммоль/сутки.

[00144] Дополнительно или альтернативно, также следует отметить, что в различных вариантах реализации данного изобретения, одно или более NHE-ингибирующих соединений, описанных в данном документе, при введении отдельно или в комбинации с одним или более дополнительными фармацевтически активными соединениями или агентами (включая, например, поглощающие жидкость полимеры) пациенту, нуждающемуся в этом, могут действовать так, что будут увеличивать суточное выведение жидкости у пациента на по меньшей мере около 100 мл, около 200 мл, около 300 мл, около 400 мл, около 500 мл, около 600 мл, около 700 мл, около 800 мл, около 900 мл, около 1000 мл или более, причем увеличение, например, находится в интервале от около 100 до около 1000 мл/сутки, или от около 150 до около 750 мл/сутки, или от около 200 до около 500 мл/сутки (предполагая изотоническую жидкость).

Е. C_{max} и IC_{50}

[00145] Также следует отметить, что в различных вариантах реализации данного изобретения одно или более NHE-ингибирующих соединений, описанных в данном документе, при введении или

отдельно, или в комбинации с одним или более дополнительными фармацевтически активными соединениями или агентами (включая, например, поглощающий жидкость полимер) пациенту, нуждающемуся в этом, в дозе, приводящей к по меньшей мере 10%-ому увеличению содержания воды в кале, имеют $C_{\max}$, которая меньше IC_{50} для NHE-3, конкретнее меньше в около 10X (10 раз), чем IC_{50} , и еще конкретнее меньше в около 100X (100 раз), чем IC_{50} .

[00146] Дополнительно или в альтернативном варианте также следует отметить, что в различных вариантах данного изобретения одно или более NHE-ингибирующих соединений, описанных в данном документе, при введении или отдельно, или в комбинации с одним или более дополнительными фармацевтически активными соединениями или агентами (включая, например, поглощающий воду полимер) пациенту, нуждающемуся в этом, могут иметь $C_{\max}$ менее около 10 нг/мл, около 7,5 нг/мл, около 5 нг/мл, около 2,5 нг/мл, около 1 нг/мл или около 0,5 нг/мл, причем $C_{\max}$, например, находится в интервале от около 1 нг/мл до около 10 нг/мл или от около 2,5 нг/мл до около 7,5 нг/мл.

[00147] Дополнительно или в альтернативном варианте также следует отметить, что в различных вариантах данного изобретения одно или более NHE-ингибирующих соединений, описанных в данном документе, при введении или отдельно, или в комбинации с одним или более дополнительными фармацевтически активными соединениями или агентами (включая, например, поглощающий воду полимер) пациенту, нуждающемуся в этом, могут иметь IC_{50} менее около 10 мкМ, около 7,5 мкМ, около 5 мкМ, около 2,5 мкМ, около 1 мкМ или около 0,5 мкМ, причем IC_{50} находится в интервале, например, от около 1 мкМ до около 10 мкМ или от около 2,5 мкМ до около 7,5 мкМ.

[00148] Дополнительно или в альтернативном варианте также следует отметить, что в различных вариантах реализации данного изобретения одно или более NHE-ингибирующих соединений, описанных в данном документе, при введении пациенту, нуждающемуся в этом, могут иметь соотношение $IC_{50}:C_{\max}$, причем IC_{50} и $C_{\max}$ выражены в одних и тех же единицах, составляющее по меньшей мере около 10, около 50, около 100, около 250, около 500, около 750 или около 1000.

[00149] Дополнительно или в альтернативном варианте также следует отметить, что в различных вариантах реализации данного изобретения, в которых одно или более NHE-ингибирующих

соединений, описанных в данном документе, перорально вводят пациенту, нуждающемуся в этом, в терапевтическом интервале концентраций, максимальная концентрация соединения, обнаруженная в плазме, определенная как $C_{\max}$, ниже, чем NHE-ингибирующая концентрация IC_{50} указанного соединения. Как указано ранее, при использовании в данном документе, IC_{50} определяют как количественный показатель, указывающий на концентрацию соединения, необходимую для ингибирования 50% NHE-опосредованной активности антипорта Na/H в клеточном анализе.

III. Фармацевтические композиции и способы лечения

A. Композиции и способы

1. Расстройства, связанные с удержанием жидкости и/или избытком соли

[00150] Другой аспект изобретения относится к способу ингибирования NHE-опосредованного антипорта ионов натрия и водорода. Способ включает в себя введение млекопитающему, нуждающемуся в этом, фармацевтически эффективного количества соединения или фармацевтической композиции Формулы I. В одном варианте реализации изобретения способ включает в себя введение млекопитающему, нуждающемуся в этом, фармацевтически эффективного количества соединения Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If или Ig или их комбинации.

[00151] Другой аспект изобретения относится к способу лечения расстройства, связанного с удержанием жидкости или избытком соли. Способ включает в себя введение млекопитающему, нуждающемуся в этом, фармацевтически эффективного количества соединения или фармацевтической композиции Формулы I. В одном варианте реализации изобретения способ лечения расстройства, связанного удержанием жидкости или избытком соли, включает в себя введение млекопитающему, нуждающемуся в этом, фармацевтически эффективного количества соединения Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, Ih или Ii или их комбинации.

[00152] В одном варианте реализации изобретения предложен способ лечения расстройства, выбранного из группы, состоящей из сердечной недостаточности (такой как застойная сердечная недостаточность), хронической болезни почек, терминальной стадии почечной недостаточности, болезни печени и задержки жидкости, вызванной агонистом гамма-рецептора, активируемого пероксисомным пролифератором (PPAR), который включает в себя введение млекопитающему, нуждающемуся в этом, фармацевтически

эффективного количества соединения или фармацевтической композиции, как представлено выше. В другом варианте реализации изобретения расстройство представляет собой, но не ограничиваясь ими, расстройство моторики желудочно-кишечного тракта, синдром раздраженного кишечника, хронический запор, хронический идиопатический запор, хронический запор, наблюдающийся у пациентов с муковисцидозом, хронический запор, наблюдающийся у пациентов с хронической болезнью почек, вызванный кальцием запор у пациентов с остеопорозом, вызванный опиоидами запор, функциональное расстройство желудочно-кишечного тракта, гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь, функциональную изжогу, диспепсию, функциональную диспепсию, неязвенную диспепсию, гастропарез, хроническую псевдонепроходимость кишечника, заболевание Крона, язвенный колит и связанные заболевания, именуемые как синдром раздраженного кишечника, толстокишечную псевдонепроходимость, язву желудка, инфекционную диарею, рак (колоректальный), синдром протекания кишечника, поражения желудочно-кишечного тракта при муковисцидозе, полиорганную недостаточность, микроскопический колит, некротизирующий энтероколит, аллергию – атопическую, пищевую аллергию, инфекции (респираторные), острое воспаление (например, сепсис, синдром системной воспалительной реакции), хроническое воспаление (артрит), нарушения обмена веществ, вызванные ожирением (например, неалкогольный стеатогепатит, диабет I типа, диабет II типа, сердечно-сосудистое заболевание), заболевание почек, заболевание почек, связанное с диабетом, цирроз, неалкогольный стеатогепатит, неалкогольную жировую болезнь печени, жировую дистрофию, первичный склерозирующий холангит, первичный билиарный холангит, портальную гипертензию, аутоиммунное заболевание (например, диабет 1 типа, анкилозирующий спондилоартрит, волчанку, очаговую алопецию, ревматоидный артрит, ревматическую полимиалгию, фибромиалгию, синдром хронической усталости, синдром Шегрена, витилиго, тиреоидит, васкулит, уртикарию (крапивницу), синдром Рейно), шизофрению, заболевания аутического спектра, печеночную энцефалопатию, чрезмерное развитие микрофлоры в тонком кишечнике, хронический алкоголизм и тому подобное.

[00153] В другом варианте реализации изобретения предложен способ лечения гипертензии, который включает в себя введение млекопитающему, нуждающемуся в этом, фармацевтически

эффективного количества соединения или фармацевтической композиции, как представлено выше.

[00154] В дополнительных вариантах реализации изобретения способ включает в себя введение фармацевтически эффективного количества соединения млекопитающему для увеличения суточного выведения натрия и/или жидкости с калом у млекопитающего. В дополнительных вариантах реализации изобретения способ включает в себя введение фармацевтически эффективного количества соединения млекопитающему для увеличения суточного выделения натрия с калом у млекопитающего на по меньшей мере около 30 ммоль и/или жидкости на по меньшей мере около 200 мл. В дополнительных вариантах реализации изобретения выведение натрия и/или жидкости с калом у млекопитающего увеличивается без введения другого типа катиона в стехиометрическом или практически стехиометрическом соотношении посредством ионообменного процесса. В дополнительных вариантах реализации изобретения способ дополнительно включает в себя введение млекопитающему полимера, поглощающего жидкость, для поглощения каловой жидкости, возникающей вследствие использования соединения, которое в значительной степени активно в желудочно-кишечном тракте для ингибирования NHE-опосредованного антипорта ионов натрия и ионов водорода.

[00155] В дополнительных вариантах реализации изобретения соединение или композицию вводят для лечения гипертензии. В дополнительных вариантах реализации изобретения соединение или композицию вводят для лечения гипертензии, связанной с потреблением пищевой соли. В дополнительных вариантах реализации изобретения введение соединения или композиции дает возможность млекопитающему иметь более привлекательный рацион. В дополнительных вариантах реализации изобретения соединение или композицию вводят для лечения гиперволемии. В дополнительных вариантах реализации изобретения гиперволемия связана с застойной сердечной недостаточностью. В дополнительных вариантах реализации изобретения гиперволемия связана с терминальной стадией почечной недостаточности. В дополнительных вариантах реализации изобретения гиперволемия связана с терапией агонистом гамма-рецептора, активируемого пероксисомным пролифератором (PPAR). В дополнительных вариантах реализации изобретения соединение или композицию вводят для лечения избытка натрия. В дополнительных вариантах реализации изобретения соединение или

композицию вводят для уменьшения набора массы между сеансами диализа у пациентов с ТСПН. В дополнительных вариантах реализации изобретения соединение или композицию вводят для лечения отека. В дополнительных вариантах реализации изобретения отек вызван химиотерапией, предменструальной гиперволемией или преэклампсией.

[00156] В дополнительных вариантах реализации изобретения соединение или композицию вводят для лечения язвы желудка. В дополнительных вариантах реализации изобретения соединение или композицию вводят для лечения инфекционной диареи. В дополнительных вариантах реализации изобретения соединение или композицию вводят для лечения рака (колоректального). В дополнительных вариантах реализации изобретения соединение или композицию вводят для лечения синдром протекания кишечника. В дополнительных вариантах реализации изобретения соединение или композицию вводят для лечения поражений желудочно-кишечного тракта при муковисцидозе. В дополнительных вариантах реализации изобретения соединение или композицию вводят для лечения полиорганной недостаточности. В дополнительных вариантах реализации изобретения соединение или композицию вводят для лечения микроскопического колита. В дополнительных вариантах реализации изобретения соединение или композицию вводят для лечения некротизирующего энтероколита. В дополнительных вариантах реализации изобретения соединение или композицию вводят для лечения атопии. В дополнительных вариантах реализации изобретения соединение или композицию вводят для лечения пищевой аллергии. В дополнительных вариантах реализации изобретения соединение или композицию вводят для лечения респираторных инфекций. В дополнительных вариантах реализации изобретения соединение или композицию вводят для лечения острого воспаления (например, сепсиса, синдрома системной воспалительной реакции). В дополнительных вариантах реализации изобретения соединение или композицию вводят для лечения хронического воспаления (например, артрита). В дополнительных вариантах реализации изобретения соединение или композицию вводят для лечения нарушений обмена веществ, вызванных ожирением (например, неалкогольный стеатогепатит, диабет I типа, диабет II типа, сердечно-сосудистое заболевание). В дополнительных вариантах реализации изобретения соединение или композицию вводят для лечения заболевания почек. В дополнительных вариантах реализации

изобретения соединение или композицию вводят для лечения заболевания почек, связанного с диабетом. В дополнительных вариантах реализации изобретения соединение или композицию вводят для лечения цирроза. В дополнительных вариантах реализации изобретения соединение или композицию вводят для лечения стеатогепатита. В дополнительных вариантах реализации изобретения соединение или композицию вводят для лечения неалкогольной жировой болезни печени. В дополнительных вариантах реализации изобретения соединение или композицию вводят для лечения жировой дистрофии. В дополнительных вариантах реализации изобретения соединение или композицию вводят для лечения первичного склерозирующего холангита. В дополнительных вариантах реализации изобретения соединение или композицию вводят для лечения первичного билиарного холангита. В дополнительных вариантах реализации изобретения соединение или композицию вводят для лечения портальной гипертензии. В дополнительных вариантах реализации изобретения соединение или композицию вводят для лечения аутоиммунного заболевания (например, диабета 1 типа, анкилозирующего спондилоартрита, волчанки, очаговой алопеции, ревматоидного артрита, ревматической полимиалгии, фибромиалгии, синдрома хронической усталости, синдром Шегрена, витилиго, тиреоидита, васкулита, уртикарии (крапивницы) или синдрома Рейно). В дополнительных вариантах реализации изобретения соединение или композицию вводят для лечения шизофрении. В дополнительных вариантах реализации изобретения соединение или композицию вводят для лечения заболеваний аутистического спектра. В дополнительных вариантах реализации изобретения соединение или композицию вводят для лечения печеночной энцефалопатии. В дополнительных вариантах реализации изобретения соединение или композицию вводят для лечения хронического алкоголизма.

[00157] В дополнительных вариантах реализации изобретения соединение или композицию вводят перорально с помощью ректального суппозитория или клизмы.

[00158] В дополнительных вариантах реализации изобретения способ включает в себя введение фармацевтически эффективного количества соединения или композиции в комбинации с одним или более дополнительными фармацевтически активными соединениями или агентами. В дополнительных вариантах реализации изобретения один или более дополнительных фармацевтически активных соединений или

агентов выбраны из группы, состоящей из диуретика, сердечного гликозида, ингибитора АСЕ, антагониста рецептора ангиотензина-2, антагониста альдостерона, ингибитора альдостеронсинтазы, ингибитора ренина, блокатора кальциевых каналов, бета-блокатора, альфа-блокатора, центрального альфа-агониста, сосудорасширяющего средства, противосвертывающего средства, антиагрегантного агента, гиполипидемического агента и агониста гамма-рецептора, активируемого пероксисомным пролифератором (PPAR). В дополнительных вариантах реализации изобретения диуретик выбран из группы, состоящей из мощного «потолочного» петлевого диуретика, диуретика производного бензотиадиазид, калийсберегающего диуретика и осмотического диуретика. В дополнительных вариантах реализации изобретения фармацевтически эффективное количество соединения или композиции и одно или более дополнительных фармацевтически активных соединений или агентов вводят как часть одного фармацевтического препарата. В дополнительных вариантах реализации изобретения фармацевтически эффективное количество соединения или композиции и одно или более дополнительных фармацевтически активных соединений или агентов вводят как отдельные фармацевтические препараты. В дополнительных вариантах реализации изобретения отдельные фармацевтические препараты вводят последовательно. В дополнительных вариантах реализации изобретения отдельные фармацевтические препараты вводят одновременно.

[00159] В другом варианте реализации изобретения предложен способ лечения расстройства желудочно-кишечного тракта, который включает в себя введение млекопитающему, нуждающемуся в этом, фармацевтически эффективного количества соединения или фармацевтической композиции, как представлено выше.

[00160] В дополнительных вариантах реализации изобретения расстройство желудочно-кишечного тракта представляет собой расстройство моторики желудочно-кишечного тракта. В дополнительных вариантах реализации изобретения расстройство желудочно-кишечного тракта представляет собой синдром раздраженного кишечника. В дополнительных вариантах реализации изобретения расстройство желудочно-кишечного тракта представляет собой хронический запор. В дополнительных вариантах реализации изобретения расстройство желудочно-кишечного тракта представляет собой хронический идиопатический запор. В дополнительных вариантах реализации изобретения расстройство желудочно-

кишечного тракта представляет собой хронический запор, наблюдающийся у пациентов с муковисцидозом. В дополнительных вариантах реализации изобретения расстройство желудочно-кишечного тракта представляет собой вызванный опиоидами запор. В дополнительных вариантах реализации изобретения расстройство желудочно-кишечного тракта представляет собой функциональное расстройство желудочно-кишечного тракта. В дополнительных вариантах реализации изобретения расстройство желудочно-кишечного тракта выбрано из группы, состоящей из хронической псевдонепроходимости кишечника и толстокишечной псевдонепроходимости. В дополнительных вариантах реализации изобретения расстройство желудочно-кишечного тракта представляет собой заболевание Крона. В дополнительных вариантах реализации изобретения расстройство желудочно-кишечного тракта представляет собой язвенный колит. В дополнительных вариантах реализации изобретения расстройство желудочно-кишечного тракта представляет собой заболевание, именуемое как воспалительное заболевание кишечника. В дополнительных вариантах реализации изобретения расстройство желудочно-кишечного тракта связано с хронической болезнью почек (стадия 4 или 5). В дополнительных вариантах реализации изобретения расстройство желудочно-кишечного тракта представляет собой запор, вызванный кальциевыми добавками. В дополнительных вариантах реализации изобретения расстройство желудочно-кишечного тракта представляет собой запор, и запор, подлежащий лечению, связан с использованием терапевтического агента. В дополнительных вариантах реализации изобретения расстройство желудочно-кишечного тракта представляет собой запор, и запор, подлежащий лечению, связан с нервным заболеванием. В дополнительных вариантах реализации изобретения расстройство желудочно-кишечного тракта представляет собой запор, и запор, подлежащий лечению, представляет собой запор, возникающий после хирургического вмешательства (послеоперационная кишечная непроходимость). В дополнительных вариантах реализации изобретения расстройство желудочно-кишечного тракта представляет собой запор, и запор, подлежащий лечению, является идиопатическим (функциональный запор или гипомоторный запор). В дополнительных вариантах реализации изобретения расстройство желудочно-кишечного тракта представляет собой запор, и запор, подлежащий лечению, связан с нервным, метаболическим или эндокринным расстройством (например, сахарным

диабетом, почечной недостаточностью, гипотиреозом, гипертиреозом, гипокальциемией, рассеянным склерозом, заболеванием Паркинсона, поражениями спинного мозга, нейрофиброматозом, вегетативной невропатией, болезнью Шагаса, болезнью Гиршпрунга или муковисцидозом и тому подобным). В дополнительных вариантах реализации изобретения расстройство желудочно-кишечного тракта представляет собой запор, и запор, подлежащий лечению, вызван использованием лекарственных средств, выбранных из анальгетиков (например, опиоидов), гипотензивных средств, противосудорожных средств, антидепрессантов, спазмолитических средств и антипсихотических средств.

[00161] В других вариантах реализации изобретения расстройство желудочно-кишечного тракта связано с язвой желудка, инфекционной диареей, раком (колоректальным), синдромом протекания кишечника, поражениями желудочно-кишечного тракта при муковисцидозе, полиорганной недостаточностью, микроскопическим колитом, некротизирующим энтероколитом, аллергией – атопической, пищевой аллергией, инфекциями (респираторными), острым воспалением (например, сепсисом, синдромом системной воспалительной реакции), хроническим воспалением (артритом), нарушениями обмена веществ, вызванными ожирением (например, неалкогольным стеатогепатитом, диабетом I типа, диабетом II типа, сердечно-сосудистым заболеванием), заболеванием почек, заболеванием почек, связанным с диабетом, циррозом, неалкогольным стеатогепатитом, неалкогольной жировой болезнью печени, жировой дистрофией, первичным склерозирующим холангитом, первичным билиарным холангитом, портальной гипертензией, аутоиммунным заболеванием (например, диабетом 1 типа, анкилозирующим спондилоартритом, волчанкой, очаговой алопецией, ревматоидным артритом, ревматической полимиалгией, фибромиалгией, синдромом хронической усталости, синдромом Шегрена, витилиго, тиреоидитом, васкулитом, уртикарией (крапивницей) или синдромом Рейно), шизофренией, заболеванием аутистического спектра, печеночной энцефалопатией, чрезмерным развитием микрофлоры тонкого кишечника или хроническим алкоголизмом.

[00162] В другом варианте реализации изобретения предложен способ лечения синдрома раздраженного кишечника, который включает в себя введение млекопитающему, нуждающемуся в этом, фармацевтически эффективного количества соединения или

фармацевтической композиции, как представлено выше.

[00163] В дополнительных вариантах реализации вышеизложенных вариантов соединение или композицию вводят для лечения или ослабления боли, связанной с расстройством желудочно-кишечного тракта. В дополнительных вариантах реализации изобретения соединение или композицию вводят для лечения или ослабления гиперчувствительности внутренних органов, связанной с расстройством желудочно-кишечного тракта. В дополнительных вариантах реализации изобретения соединение или композицию вводят для лечения или ослабления воспаления желудочно-кишечного тракта. В дополнительных вариантах реализации изобретения соединение или композицию вводят для уменьшения времени транзита пищи по желудочно-кишечному тракту.

[00164] В дополнительных вариантах реализации изобретения соединение или композицию вводят или перорально или с помощью ректального суппозитория.

[00165] В дополнительных вариантах реализации изобретения способ включает в себя введение фармацевтически эффективного количества соединения или композиции в комбинации с одним или более дополнительными фармацевтически активными соединениями или агентами. В дополнительных вариантах реализации изобретения один или более дополнительных фармацевтически активных агентов или соединений являются анальгетическим пептидом или агентом. В дополнительных вариантах реализации изобретения один или более дополнительных фармацевтически активных агентов или соединений выбраны из группы, состоящей из слабительного средства, выбранного из увеличивающего объем каловых масс агента (например, оболочка семян подорожника (метамуцил)), метилцеллюлозы (цитруцел), поликарбофила, пищевой клетчатки, яблок, размягчителя стула/поверхностно-активного вещества (например, докузат, Colace, Diocto), гидратирующего или осмотического агента (например, двухосновного фосфата натрия, цитрата магния, гидроксида магния (взвесь магнезии), сульфата магния (который представляет собой соль Эпсома), одноосновного фосфата натрия, гидрофосфата натрия) и гиперосмотического агента (например, глицериновых суппозиториях, сорбита, лактулозы и полиэтиленгликоля (ПЭГ)). В дополнительных вариантах реализации изобретения фармацевтически эффективное количество соединения или композиции и одно или более дополнительных фармацевтически активных соединений или агентов вводят как часть одного

фармацевтического препарата. В дополнительных вариантах реализации изобретения фармацевтически эффективное количество соединения или композиции и одно или более дополнительных фармацевтически активных соединений или агентов вводят как отдельные фармацевтические препараты. В дополнительных вариантах реализации изобретения отдельные фармацевтические препараты вводят последовательно. В дополнительных вариантах реализации изобретения отдельные фармацевтические препараты вводят одновременно.

[00166] Другой аспект изобретения относится к фармацевтическим композициям, содержащим соединение Формулы I и фармацевтически приемлемый носитель. В одном варианте реализации изобретения фармацевтическая композиция содержит соединение Формулы Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, Ih или Ii и фармацевтически приемлемый носитель. В другом варианте реализации изобретения фармацевтическую композицию, описанную в данном документе, можно использовать для ингибирования NHE-опосредованного антипорта ионов натрия и водорода. В другом варианте реализации изобретения фармацевтическую композицию, описанную в данном документе, можно использовать для лечения расстройств, связанных с задержкой жидкости или избытком соли.

[00167] Фармацевтическая композиция или препарат, который можно использовать в соответствии с данным описанием для лечения различных расстройств, связанных с удержанием жидкости и/или избытком соли в желудочно-кишечном тракте (например, гипертензия, сердечная недостаточность (в частности, застойная сердечная недостаточность), хроническая болезнь почек, терминальная стадия почечной недостаточности, болезнь печени и/или удержание жидкости, вызванное агонистом гамма-рецептора, активированного пероксисомным пролифератором (PPAR)), содержит в общем практически непроникающее или практически системно небiodоступное NHE-ингибирующее соединение по данному описанию, а также различные другие необязательные компоненты, как дополнительно подробно изложено ниже в данном документе (например, фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества и т. д.). Соединения, используемые в способах лечения по данному описанию, а также фармацевтические композиции, содержащие их, можно соответственно вводить отдельно или как часть протокола или режима лечения, который включает в себя введение или применение других полезных соединений (как дополнительно

подробно описано в другом месте в данном документе). В некоторых конкретных вариантах реализации изобретения NHE-ингибирующее соединение, включая любую фармацевтическую композицию, содержащую соединение, вводят с поглощающим жидкость полимером (что более подробно описано ниже).

[00168] Субъекты, «нуждающиеся в лечении» с помощью соединения по данному описанию, или субъекты, «нуждающиеся в ингибировании NHE» включают в себя субъектов с заболеваниями и/или патологическими состояниями, которые можно лечить практически непроникающими или практически системно недоступными NHE-ингибирующими соединениями с поглощающим жидкость полимером или без него, для получения полезного терапевтического и/или профилактического результата. Полезный результат включает в себя уменьшение тяжести симптомов или задержку появления симптомов, увеличение длительности и/или более быстрое или более полное разрешение болезни или патологического состояния. Например, субъект, нуждающийся в лечении, может страдать от гипертензии; от солечувствительной гипертензии, которая может возникать вследствие потребления пищевой соли; от риска развития сердечно-сосудистого заболевания (например, инфаркта миокарда, застойной сердечной недостаточности и тому подобного), возникающего вследствие гипертензии; от сердечной недостаточности (например, застойной сердечной недостаточности), возникающей вследствие гиперволемии и избытка соли; от хронической болезни почек, возникающей вследствие гиперволемии и избытка соли; от терминальной стадии почечной недостаточности, возникающей вследствие гиперволемии и избытка соли; от болезни печени, возникающей вследствие гиперволемии и избытка соли; от удержания жидкости, вызванного агонистом гамма-рецептора, активированного пероксисомным пролифератором (PPAR); или от отека, возникающего вследствие застойной сердечной недостаточности или терминальной стадии почечной недостаточности. В различных вариантах реализации изобретения субъект, нуждающийся в лечении, как правило, демонстрирует признаки гиперволемии, возникающей вследствие удержания соли и жидкости, которые являются общими признаками застойной сердечной недостаточности, почечной недостаточности или алопеции при поражениях печени. Удержание жидкости и удержание соли проявляют себя по возникновению одышки, отека, перитонеального выпота или набору массы между сеансами диализа.

Другие примеры субъектов, которые получают пользу от лечения, представляют собой тех, которые страдают от застойной сердечной недостаточности, и пациентов с гипертензией, и особенно тех, которые имеют устойчивость к лечению диуретиками, т. е. пациенты, для которых доступно очень мало возможных способов лечения. Субъект, «нуждающийся в лечении», также включает в себя субъекта с гипертензией, солевосквозительным артериальным давлением и субъектов с систолическим/диастолическим артериальным давлением выше около 130-139/85-89 мм рт. ст.

[00169] Введение NHE-ингибирующих соединений с введением поглощающих жидкость полимеров или без них может быть полезной для пациентов, которые находятся на режиме питания «без добавления соли» (т. е. 60-100 ммоль Na в сутки), для ослабления ограничений их режима питания, при этом сохраняя нейтральный или слегка отрицательный натриевый баланс (т. е. общее потребление соли будет равным или меньше, чем выделение соли). В этом контексте «ославление ограничений их режима питания» означает, что пациенты, которых лечат, могут добавлять соль в свою пищу, чтобы сделать пищу более вкусной, и/или разнообразить свой рацион солесодержащими продуктами питания, таким образом поддерживая хорошее состояние питания, и при этом улучшая качество жизни.

[00170] Способы лечения, описанные в данном документе, могут также помочь пациентам с отеком, связанным с химиотерапией, предменструальной гиперволемией и преэклампсией (вызванной беременностью гипертензией).

[0001] Следовательно, следует отметить, что данное изобретение дополнительно относится к способам лечения, включающим в себя введение соединения по данному изобретению или фармацевтической композиции, содержащей такое соединение. Такие способы могут включать в себя, например, способ лечения гипертензии, включающий в себя введение пациенту практически непроницающего или практически системно небiodоступного NHE-ингибирующего соединения или фармацевтической композиции, содержащей его. Способ может быть предназначен для уменьшения гиперволемии, связанной с сердечной недостаточностью (в частности, застойной сердечной недостаточностью), причем способ включает в себя введение пациенту практически непроницающего или практически системно небiodоступного NHE-ингибирующего соединения или фармацевтической композиции, содержащей его.

Способ может быть предназначен для уменьшения гиперволемии, связанной с терминальной стадией почечной недостаточности, причем способ включает в себя введение пациенту практически непроникающего или практически системно небiodоступного NHE-ингибирующего соединения или композиции, содержащей его. Способ может быть предназначен для уменьшения гиперволемии, связанной с терапией агонистом гамма-рецептора, активированного пероксисомным пролифератором (PPAR), причем способ включает в себя введение пациенту практически непроникающего или практически системно небiodоступного NHE-ингибирующего соединения или композиции, содержащей его. Дополнительно или альтернативно, способ может быть предназначен для уменьшения активности транспортера NHE в кишечнике пациента, причем способ включает в себя введение пациенту практически непроникающего или практически системно небiodоступного NHE-ингибирующего соединения или композиции, содержащей его. В другом варианте реализации изобретения заболевание, подлежащее лечению, включает в себя, но не ограничиваясь ими, сердечную недостаточность (такую как застойная сердечная недостаточность), хроническую болезнь почек, терминальную стадию почечной недостаточности, заболевание печени и задержку жидкости, вызванную агонистом гамма-рецептора, активируемого пероксисомным пролифератором (PPAR), расстройство моторики желудочно-кишечного тракта, синдром раздраженного кишечника, хронический запор, хронический идиопатический запор, хронический запор, наблюдающийся у пациентов с муковисцидозом, хронический запор, наблюдающийся у пациентов с хронической болезнью почек, вызванный кальцием запор у пациентов с остеопорозом, вызванный опиоидами запор, функциональное расстройство желудочно-кишечного тракта, гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь, функциональную изжогу, диспепсию, функциональную диспепсию, неязвенную диспепсию, гастропарез, хроническую псевдонепроходимость кишечника, заболевание Крона, язвенный колит и связанные заболевания, именуемые как синдром раздраженного кишечника, толстокишечную псевдонепроходимость, язву желудка, инфекционную диарею, рак (колоректальный), синдром протекания кишечника, поражения желудочно-кишечного тракта при муковисцидозе, полиорганную недостаточность, микроскопический колит, некротизирующий энтероколит, аллергию – атопическую, пищевую аллергию, инфекции (респираторные), острое воспаление (например, сепсис, синдром

системной воспалительной реакции), хроническое воспаление (артрит), нарушения обмена веществ, вызванные ожирением (например, неалкогольный стеатогепатит, диабет I типа, диабет II типа, сердечно-сосудистое заболевание), заболевание почек, заболевание почек, связанное с диабетом, цирроз, неалкогольный стеатогепатит, неалкогольную жировую болезнь печени, жировую дистрофию, первичный склерозирующий холангит, первичный билиарный холангит, портальную гипертензию, аутоиммунное заболевание (например, диабет 1 типа, анкилозирующий спондилоартрит, волчанку, очаговую алопецию, ревматоидный артрит, ревматическую полимиалгию, фибромиалгию, синдром хронической усталости, синдром Шегрена, витилиго, тиреоидит, васкулит, уртикарию (крапивницу), синдром Рейно), шизофрению, заболевания аутистического спектра, печеночную энцефалопатию, чрезмерное развитие микрофлоры тонкого кишечника, хронический алкоголизм и тому подобное.

2. Расстройства желудочно-кишечного тракта

[0002] Другой аспект изобретения относится к способу лечения расстройства, связанного с желудочно-кишечным трактом. Способ включает в себя введение млекопитающему, нуждающемуся в этом, фармацевтически эффективного количества соединения или фармацевтической композиции Формулы I. В одном варианте реализации изобретения способ лечения расстройства, связанного с желудочно-кишечным трактом, включает в себя введение млекопитающему, нуждающемуся в этом, фармацевтически эффективного количества соединения Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, Ih или Ii или их комбинации.

[0003] Фармацевтическая композиция или препарат, которые можно использовать в соответствии с данным описанием, для лечения различных расстройств желудочно-кишечного тракта, включая лечение или ослабление боли, связанной с расстройствами желудочно-кишечного тракта, содержат практически непроникающее или практически системно недоступное NHE-ингибирующее соединение по данному описанию, а также различные другие необязательные компоненты, как дополнительно описано в данном документе ниже (например, фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества и т. д.). Соединения, используемые в способах лечения по данному описанию, а также фармацевтические композиции, содержащие их, можно соответственно вводить отдельно или как часть протокола или режима лечения, который включает в

себя введение или применение других полезных соединений (как дополнительно подробно описано в другом месте в данном документе). В некоторых конкретных вариантах реализации изобретения NHE-ингибирующее соединение, включая любую фармацевтическую композицию, содержащую соединение, вводят с поглощающим жидкость полимером (что более подробно описано ниже).

[0004] Субъекты, «нуждающиеся в лечении» с помощью соединения по данному описанию, или субъекты, «нуждающиеся в ингибировании NHE» включают в себя субъектов с заболеваниями и/или патологическими состояниями, которые можно лечить практически непроникающими или практически системно недоступными NHE-ингибирующими соединениями с поглощающим жидкость полимером или без него, для получения полезного терапевтического и/или профилактического результата. Полезный результат включает в себя уменьшение тяжести симптомов или задержку появления симптомов, увеличение длительности и/или более быстрое или более полное разрешение болезни или патологического состояния. Например, субъект, нуждающийся в лечении, страдает от расстройства желудочно-кишечного тракта; пациент страдает от расстройства, выбранного из группы, состоящей из: расстройства моторики желудочно-кишечного тракта, синдрома раздраженного кишечника, хронического запора, хронического идиопатического запора, хронического запора, наблюдающегося у пациентов с муковисцидозом, хронического запора, наблюдающегося у пациентов с хронической болезнью почек, вызванного кальцием запора у пациентов с остеопорозом, вызванного опиоидами запора, функционального расстройства желудочно-кишечного тракта, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, функциональной изжоги, диспепсии, функциональной диспепсии, неязвенной диспепсии, гастропареза, хронической псевдонепроходимости кишечника, заболевания Крона, язвенного колита и связанных заболеваний, именуемых как синдромом раздраженного кишечника, толстокишечной псевдонепроходимости, язвы желудка, инфекционной диареи, рака (колоректального), синдрома протекания кишечника, поражений желудочно-кишечного тракта при муковисцидозе, полиорганной недостаточности, микроскопического колита, некротизирующего энтероколита, атопии, пищевой аллергии, инфекций (респираторных), острого воспаления (например, сепсиса, синдрома системной воспалительной реакции),

хронического воспаления (например, артрита), нарушений обмена веществ, вызванных ожирением (например, неалкогольного стеатогепатита, диабета I типа, диабета II типа, сердечно-сосудистого заболевания), заболевания почек, заболевания почек, связанного с диабетом, цирроза, неалкогольного стеатогепатита, неалкогольной жировой болезни печени, жировой дистрофии, первичного склерозирующего холангита, первичного билиарного холангита, портальной гипертензии, аутоиммунного заболевания (например, диабета 1 типа, анкилозирующего спондилоартрита, волчанки, очаговой алопеции, ревматоидного артрита, ревматической полимиалгии, фибромиалгии, синдрома хронической усталости, синдрома Шегрена, витилиго, тиреоидита, васкулита, уртикарии (крапивницы), синдрома Рейно), шизофрении, заболеваний аутистического спектра, печеночной энцефалопатии, чрезмерного развития микрофлоры тонкого кишечника, хронического алкоголизма и тому подобного.

[0005] В различных предпочтительных вариантах реализации изобретения запор, подлежащий лечению, связан с использованием терапевтического агента; связан с нервным расстройством; запор после хирургического вмешательства (послеоперационная кишечная непроходимость); связан с расстройством желудочно-кишечного тракта; идиопатический (функциональный запор или гипомоторный запор); связан с нервным, метаболическим или эндокринным расстройством (например, сахарным диабетом, почечной недостаточностью, гипотиреозом, гипертиреозом, гипокальциемией, рассеянным склерозом, болезнью Паркинсона, поражениями спинного мозга, нейрофиброматозом, вегетативной невропатией, болезнью Шагаса, болезнью Гиршпрунга или муковисцидозом и тому подобным). Запор может возникать вследствие хирургического вмешательства (послеоперационная непроходимость кишечника) или вследствие применения лекарственных средств, таких как анальгетики (например, опиоиды), гипотензивные средства, противосудорожные средства, антидепрессанты, спазмолитические средства и антипсихотические средства.

[0006] В других вариантах реализации изобретения запор связан с язвой желудка, инфекционной диареей, раком (колоректальным), синдромом протекания кишечника, поражениями желудочно-кишечного тракта при муковисцидозе, полиорганной недостаточностью, микроскопическим колитом, некротизирующим энтероколитом, атопией, пищевой аллергией, инфекциями

(респираторными), острым воспалением (например, сепсисом, синдромом системной воспалительной реакции), хроническим воспалением (например, артритом), нарушениями обмена веществ, вызванными ожирением (например, неалкогольным стеатогепатитом, диабетом I типа, диабетом II типа, сердечно-сосудистым заболеванием), заболеванием почек, заболеванием почек, связанным с диабетом, циррозом, неалкогольным стеатогепатитом, неалкологической жировой болезнью печени, жировой дистрофией, первичным склерозирующим холангитом, первичным билиарным холангитом, портальной гипертензией, аутоиммунным заболеванием (например, диабетом 1 типа, анкилозирующим спондилоартритом, волчанкой, очаговой алопецией, ревматоидным артритом, ревматической полимиалгией, фибромиалгией, синдромом хронической усталости, синдромом Шегрена, витилиго, тиреоидитом, васкулитом, уртикарией (крапивницей), синдромом Рейно), шизофренией, заболеваниями аутистического спектра, печеночной энцефалопатией, чрезмерным развитием микрофлоры тонкого кишечника, хроническим алкоголизмом и тому подобным.

[0007] Следовательно, следует отметить, что данное изобретение дополнительно относится к способам лечения, включающим в себя введение соединения по данному описанию или фармацевтической композиции, содержащей такое соединение. Такие способы могут включать в себя, например, способ усиления моторики желудочно-кишечного тракта у пациента, включающий в себя введение пациенту практически непроникающего или практически небиодоступного NHE-ингибирующего соединения или фармацевтической композиции, содержащей его. Дополнительно или альтернативно, способ может быть предназначен для уменьшения активности транспортера NHE в кишечнике пациента, причем способ включает в себя введение пациенту практически непроникающего или практически небиодоступного NHE-ингибирующего соединения или фармацевтической композиции, содержащей его. Дополнительно или альтернативно, способ может быть предназначен для лечения расстройства желудочно-кишечного тракта, нарушения моторики желудочно-кишечного тракта, синдрома раздраженного кишечника, хронического, вызванного кальцием запора у пациентов с остеопорозом, хронического запора, наблюдающегося у пациентов с муковисцидозом, хронического запора, наблюдающегося у пациентов с хронической болезнью почек, функционального расстройства желудочно-кишечного тракта, гастроэзофагеальной рефлюксной

болезни, функциональной изжоги, диспепсии, функциональной диспепсии, неязвенной диспепсии, гастропареза, хронической псевдонепроходимости кишечника, толстокишечной псевдонепроходимости, заболевания Крона, язвенного колита, воспалительного заболевания кишечника, причем способ включает в себя введение антагониста NHE кишечника, а конкретнее практически непроникающего или практически небiodоступного NHE-ингибирующего соединения или фармацевтической композиции, содержащей его, или перорально, или с помощью ректального суппозитория. Дополнительно или альтернативно способ может быть предназначен для лечения или ослабления боли, включая висцеральную боль, боль, связанную с расстройством желудочно-кишечного тракта, или боль, связанную с каким-либо другим расстройством, причем способ включает в себя введение пациенту практически непроникающего или практически небiodоступного NHE-ингибирующего соединения или фармацевтической композиции, содержащей его. Дополнительно или альтернативно способ может быть предназначен для лечения воспаления, в том числе воспаления желудочно-кишечного тракта, например воспаления, связанного с расстройством желудочно-кишечного тракта или инфекцией или с каким-либо другим расстройством, причем способ включает в себя введение пациенту практически непроникающего или практически небiodоступного NHE-ингибирующего соединения или фармацевтической композиции, содержащей его.

3. Нарушения обмена веществ

[0008] Фармацевтическая композиция или препарат, которые можно использовать в соответствии с данным изобретением, для лечения различных нарушений обмена веществ, включая лечение или ослабление сахарного диабета II типа (T2DM), метаболического синдрома и/или симптомов, связанных с такими расстройствами, содержат в общем практически непроникающее или практически системно небiodоступное NHE-ингибирующее соединение по данному описанию, а также различные другие необязательные компоненты, как дополнительно описано в данном документе ниже (например, фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества и т. д.). Соединения, используемые в способах лечения по данному описанию, а также фармацевтические композиции, содержащие их, можно соответственно вводить отдельно или как часть протокола или режима лечения, который включает в себя введение или применение других полезных соединений (как дополнительно подробно описано в

другом месте в данном документе). В другом варианте реализации изобретения фармацевтическую композицию можно использовать для лечения других нарушений метаболизма, таких как неалкогольный стеатогепатит, диабет I и II типа и сердечно-сосудистые заболевания.

[0009] Ожирение становится общемировой проблемой. В Соединенных Штатах Америки приблизительно 2/3 населения имеет или избыточный вес (индекс массы тела [ИМТ] от 25 до 29,9), или ожирение (ИМТ ≥ 30) (Ogden, CL et al, "Prevalence of overweight and obesity in the united states, 1999-2004" JAMA 2006, 295, 1549-1555). Ожирение является основным фактором риска развития диабета и сопутствующих осложнений, включая сердечно-сосудистое заболевание и хроническую болезнь почек (ХБП). Распространение T2DM тревожно увеличивается в Соединенных Штатах Америки. По оценкам Американской диабетической ассоциации (ADA) более 23 миллионов взрослых в возрасте 20 лет или старше в США имеют диабет, при этом T2DM составляет приблизительно 95% этих случаев. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) оценивает количество людей с диабетом в мире на уровне приблизительно 170 миллионов (Campbell, R. K. "Type 2 diabetes: where we are today: an overview of disease burden, current treatments, and treatment strategies" Journal of the American Pharmacists Association 2009, 49(5), S3-S9).

[0010] Ожирение часто является основным фактором развития метаболического синдрома, а следовательно развития ХБП. Метаболический синдром, ранее известный как синдром X, плуриметаболический синдром, дисметаболический синдром и под другими названиями, состоит из группы метаболических аномалий, в том числе центрального ожирения, гипертриглицеридемии, низких уровней липопротеина высокой плотности (HDL) холестерина, повышенного артериального давления (АД) и повышения уровня глюкозы натощак или диабета (Townsend, R. R. et al "Metabolic Syndrome, Components, and Cardiovascular Disease Prevalence in Chronic Kidney Disease: Findings from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study" American Journal of Nephrology 2011, 33, 477-484). Метаболический синдром является распространенным у пациентов с ХБП и важным фактором развития и прогрессирования ХБП.

[0011] Гемодинамические факторы, по-видимому, играют важную роль при почечных нарушениях, связанных с ожирением.

Гипертензия, которая тесно связана с ожирением, по-видимому, является основной причиной почечных нарушений у пациентов с ожирением (Wahba, I. M. et al "Obesity and obesity-initiated metabolic syndrome: mechanistic links to chronic kidney disease" Clinical Journal of the American Society of Nephrology 2007, 2, 550-562). Исследования на животных и людях показали, что ожирение связано с повышенной скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) и увеличенным почечным кровотоком. Это, вероятно, происходит вследствие расширения афферентной артериолы в результате реабсорбции соли в проксимальных канальцах в сочетании с сужением эфферентной артериолы почки вследствие повышенных уровней ангиотензина II. Эти эффекты могут давать вклад в гиперфильтрацию, гломеруломегалию и позже в очаговый гломерулосклероз. Хотя СКФ повышается при ожирении, выведение натрия с мочой в ответ на поступление соли часто замедляется, и у субъектов наблюдаются нарушения прессорного натрийуреза, указывающие на интенсивную реабсорбцию натрия в проксимальных канальцах. Кроме того, повышенное распределение жировой клетчатки может вызывать повышение внутрибрюшного давления, что приводит к сжатию почечных вен, что таким образом приводит к повышению почечного венозного давления и уменьшению почечной перфузии. Повышенное содержание жировой ткани посредством различных механизмов может вызывать повышение гидростатического давления тканевой жидкости в почке и может вызывать удержание натрия в почках, таким образом давая вклад в гипертензию (Wahba_2007).

[0012] На основании вышеизложенного в данной области техники существует потребность в агентах, которые выводят натрий и жидкость из организма субъекта посредством механизмов, которые или не затрагивают почки, или не зависят от нормального функционирования почек. Субъект с нарушением обмена веществ, в том числе T2DM, метаболическим синдромом и тому подобным, представляет собой человека, но также может быть животным, нуждающимся в лечении с помощью соединения по описанию, например домашними животными (например, собаки, кошки и тому подобное), сельскохозяйственными животными (например, коровы, свиньи, лошади и тому подобное) и лабораторными животными (например, крысы, мыши, морские свинки и тому подобное).

[0013] Соединения, используемые в способах лечения по данному описанию, а также фармацевтические композиции,

содержащие их, можно соответственно вводить отдельно или как часть комбинированной терапии или режима, который включает в себя введение или применение других терапевтических соединений, связанных с лечением нарушений метаболизма, таких как T2DM и метаболический синдром. В некоторых конкретных вариантах реализации изобретения NHE-ингибирующее соединение, включая любую фармацевтическую композицию, содержащую соединение, вводят с поглощающим жидкость полимером.

В. Комбинированная терапия

1. Расстройства, связанные с удержанием жидкости и/или избытком соли

[0014] Как указано ранее, соединения, описанные в данном документе, можно использовать отдельно или в комбинации с другими агентами. Например, соединения можно вводить вместе с диуретиком (т. е. мощным «потолочным» петлевым диуретиком, диуретиком производным бензотиадиазида, калийсберегающим диуретиком, осмотическим диуретиком), сердечным гликозидом, ингибитором ACE, антагонистом рецептора ангиотензина-2, антагонистом альдостерона, ингибитором альдостеронсинтазы, ингибитором ренина, блокатором кальциевых каналов, бета-блокатором, альфа-блокатором, центральным альфа-агонистом, сосудорасширяющим средством, противосвертывающим средством, антиагрегантным агентом, гиполипидемическим агентом, агентом или соединением агонистом гамма-рецептора, активируемого пероксисомным пролифератором (PPAR), или с поглощающим жидкость полимером, как более подробно описано ниже. Агент может быть ковалентно присоединен к соединению, описанному в данном изобретении, или может представлять собой отдельный агент, который вводят вместе или последовательно с соединением, описанным в данном документе, при комбинированной терапии.

[0015] Комбинированная терапия может осуществляться путем введения двух или более агентов, например практически непроницающего и практически системно небiodоступного NHE-ингибирующего соединения, описанного в данном документе, и диуретика, сердечного гликозида, ингибитора ACE, антагониста рецептора ангиотензина-2, антагониста альдостерона, ингибитора альдостеронсинтазы, ингибитора ренина, блокатора кальциевых каналов, бета-блокатора, альфа-блокатора, центрального альфа-агониста, сосудорасширяющего средства, противосвертывающего средства, антиагрегантного агента или соединения, каждый из

которых введен в виде отдельного состава, или путем введения двух или более агентов в одном составе. Другие комбинации также охвачены комбинированной терапией. Например, два агента могут быть введены вместе в одном составе в сочетании с отдельным составом, содержащим третий агент. Хотя два или более агентов в комбинированной терапии могут быть введены одновременно, это не является обязательным. Например, введение первого агента (или комбинации агентов) может предшествовать введению второго агента (или комбинации агентов) на минуты, часы, дни или недели. Таким образом, два или более агентов можно вводить через минуты друг за другом, или через 1, 2, 3, 6, 9, 12, 15, 18 или 24 часа друг за другом, или через 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14 дней друг за другом, или через 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 недель друг за другом. В некоторых случаях возможны даже более длительные интервалы. Хотя во многих случаях желательно, чтобы два или более агентов, используемых в комбинированной терапии, присутствовали в организме человека одновременно, это не обязательно.

[0016] Комбинированная терапия также может включать два или более введений одного или более агентов, используемых в комбинации. Например, если агент X и агент Y используются в комбинации, можно вводить их последовательно в любой комбинации один или более раз, например в последовательности X-Y-X, X-X-Y, Y-X-Y, Y-Y-X, X-X-Y-Y и т. д.

[0017] Соединения, описанные в данном документе, можно использовать в комбинированной терапии с диуретиком. Пригодные диуретические агенты представляют собой, например: мощные «потолочные» петлевые диуретики [фуросемид (лазикс), этакриновая кислота (эдекрин), буметанид (бумекс)], диуретики производные бензотиадиазиды [гидрохлортиазид (гидродиурил), хлортиазид (диурил), хлорталидон (гигротон), бензтиазид (Aguapres), бендрофлуметиазид (натуретин), метиклотиазид (Aquatensen), политиазид (ренес), индапамид (Lozol), циклотиазид (ангидрон), гидрофлуметиазид (диукардин), металозон (Diulo), квинетазон (гидромокс), трихлорметиазид (наква)], калийсберегающие диуретики [спиронолактон (альдактон), триамтерен (дирениум), амилорид (Midamor)] и осмотические диуретики [маннит (осмитрол)]. Диуретические агенты различных классов известны и описаны в литературе.

[0018] При совместной терапии с соединениями по описанию

можно вводить сердечные гликозиды (карденолиды) или другие препараты наперстянки. Пригодные сердечные гликозиды представляют собой, например: дигитоксин (кристодигин), дигоксин (ланоксин) или десланозид (цедиланид-D). Сердечные гликозиды различных классов описаны в литературе.

[0019] При совместной терапии с соединениями по описанию можно вводить ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ингибиторы ACE). Пригодные ингибиторы ACE представляют собой, например: каптоприл (капотен), эналаприл (вазотек), лизиноприл (принивил). Ингибиторы ACE различных классов описаны в литературе.

[0020] При совместной терапии с соединениями по описанию можно вводить антагонисты рецептора ангиотензина-2 (также именуемые как AT₁-антагонисты или блокаторы рецепторов ангиотензина или ARB). Пригодные антагонисты рецептора ангиотензина-2 представляют собой, например: кандесартан (атаканд), эпросартан (теветен), ирбесартан (авапро), лозартан (козаар), телмисартан (микардис), валсартан (диован). Антагонисты рецептора ангиотензина-2 различных классов описаны в литературе.

[0021] С соединениями по данному описанию можно использовать блокаторы кальциевых каналов, такие как амлодипин (норваск, Lotrel), бепридил (васкор), дилтиазем (кардизем, тиазак), фелодипин (плендил), нифедипин (адалат, прокардия), нимодипин (нимотоп), нисолдипин (сулар), верапамил (калан, изоптин, верелан) и родственные соединения, описанные, например, в EP 625162B1, патенте США № 5364842, патенте США № 5587454, патенте США № 5824645, патенте США № 5859186, патенте США № 5994305, патенте США № 6087091, патенте США № 6136786, WO 93/13128 A1, EP 1336409 A1, EP 835126 A1, EP 835126 B1, патенте США № 5795864, патенте США № 5891849, патенте США № 6054429, WO 97/01351 A1, полное содержание которых включено в данный документ посредством ссылки для всех уместных и подходящих целей.

[0022] При совместной терапии с соединениями по описанию можно вводить бета-блокаторы. Пригодные бета-блокаторы представляют собой, например: ацебутолол (сектрал), атенолол (тенормин), бетаксолол (керлон), бисопролол/гидрохлортиазид (зиак), бисопролол (зебета), картеолол (картрол), метопролол (лопрессор, Toprol XL), надолол (коргард), пропранолол

(индерал), соталол (бетапас), тимолол (блокадрен). Бета-блокаторы различных классов описаны в литературе.

[0023] При совместной терапии с соединениями по описанию можно вводить агонисты PPAR-гамма, такие как тиазолидиндионы (также называемые глитазоны). Пригодные агонисты PPAR представляют собой, например: росиглитазон (авандия), пиоглитазон (актос) и ривоглитазон.

[0024] При совместной терапии с соединениями по описанию можно вводить антагонисты альдостерона. Пригодные антагонисты альдостерона представляют собой, например, эплеренон, спиронолактон и канренон.

[0025] При совместной терапии с соединениями по описанию можно вводить ингибиторы ренина. Пригодные ингибиторы ренина представляют собой, например: алискирен.

[0026] При совместной терапии с соединениями по изобретению можно вводить альфа-блокаторы. Пригодные альфа-блокаторы представляют собой, например: доксазозина мезилат (кардура), празозина гидрохлорид (минипресс). празозин и политиазид (минизид), теразозина гидрохлорид (хитрин). Альфа-блокаторы различных классов описаны в литературе.

[0027] При совместной терапии с соединениями по описанию можно вводить центральные альфа-агонисты. Пригодные центральные альфа-агонисты представляют собой, например: клонидина гидрохлорид (катапрес), клонидина гидрохлорид и хлорталидон (клопрес, комбипресс), гуанабенза ацетат (витензин), гуанфацина гидрохлорид (тенекс), метилдопа (альдомет), метилдопу и хлортиазид (альдохлор), метилдопу и гидрохлортиазид (альдорил). Центральные альфа-агонисты различных классов описаны в литературе.

[0028] При совместной терапии с соединениями по описанию можно вводить сосудорасширяющие средства. Пригодные сосудорасширяющие средства представляют собой, например: изосорбида динитрат (изордил), несиритид (натрекор), гидралазин (апрезолин), нитраты/нитроглицерин, миноксидил (лонитен). Сосудорасширяющие средства различных классов описаны в литературе.

[0029] При совместной терапии с соединениями по описанию можно вводить противосвертывающие средства. Пригодные противосвертывающие средства представляют собой, например: варфарин (кумадин) и гепарин. Противосвертывающие средства

различных классов описаны в литературе.

[0030] При совместной терапии с соединениями по описанию можно вводить антиагрегантные агенты. Пригодные антиагрегантные агенты представляют собой, например: ингибиторы циклооксигеназы (аспирин), ингибиторы рецептора аденозиндифосфата (ADP) [клопидогрель (плавикс), тиклопидин (тиклид)], ингибиторы фосфодиэстеразы [цилостазол (плетал)], ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa [абциксимаб (реопро), эптифибатид (интегрилин), тирофибан (аграстат), дефибротид], ингибиторы обратного захвата аденозина [дипиридамола (персантин)]. Антиагрегантные агенты различных классов описаны в литературе.

[0031] При совместной терапии с соединениями по описанию можно вводить гиполипидемические агенты. Пригодные гиполипидемические агенты представляют собой, например: статины (ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы), [аторвастатин (липитор), флувастатин (лескол), ловастатин (мевакор, альтопрев), правастатин (правакол), розувастатин кальция (квестор), симвастатин (зокор)], селективные ингибиторы абсорбции холестерина [эзетимиб (Zetia)], смолы (секвестранты желчных кислот или лекарственные средства, связывающие желчные кислоты) [холестирамин (квестран, квестран-лайт, превалит, локолест, локолест-лайт), колестипол (колестид), колесевелама гидрохлорид (WelChol)], фибраты (производные фиброевой кислоты) [гемфиброзил (лопид), фенофибрат (антара, лофибра, трайкор и триглит), клофибрат (атромид-С)], ниацин (никотиновая кислота). Гиполипидемические агенты различных классов описаны в литературе.

[0032] Соединения по данному описанию можно использовать в комбинации с пептидами или аналогами пептидов, которые активируют рецептор гуанилатциклазы в кишечнике и приводят к увеличению уровней внутриклеточного вторичного мессенджера или циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) с повышением секреции хлорида и гидрокарбоната в полость кишечника и сопутствующей секреции жидкости. Пример таких пептидов представляет собой линаклотид (MD-1100 ацетат), эндогенные гормоны гуанилин и урогуанилин и энтеральные бактериальные пептиды семейства термостабильных энтеротоксинов (пептиды ST) и те, которые описаны в US 5140102, US 5489670, US 5969097, WO 2006/001931A2, WO 2008/002971A2, WO 2008/106429A2, US 2008/0227685A1 и US 7041786, полное содержание которых включено в данный документ

посредством ссылки для всех уместных и подходящих целей.

[0033] Соединения по описанию можно использовать в комбинации с агонистами хлоридных каналов 2 типа, такими как амитиза (лубипростон) и другие родственные соединения, описанные в US 6414016, полное содержание которых включено в данный документ посредством ссылки для всех уместных и подходящих целей.

[0034] Соединения, описанные в данном документе, можно использовать в комбинированной терапии с агентами, используемыми для лечения ожирения, T2DM, метаболического синдрома и тому подобного. Пригодные агенты включают в себя: инсулин; агенты, стимулирующие секрецию инсулина, такие как производные сульфонилмочевины; эффекторы, понижающие уровень глюкозы, такие как метформин; активаторы рецептора- γ , активируемого пероксисомным пролифератором (PPAR γ), такие как тиазолидиндионы; агенты на основе инкретина, в том числе ингибиторы дипептидилпептидазы-4, такие как ситаглиптин, и синтетические миметики инкретина, такие как лираглутид и эксенатид; ингибиторы альфа-глюкозидазы, такие как акарбоза; меглитиниды, такие как репаглинид и натеглинид, и тому подобное.

[0035] Соединения по описанию можно использовать в комбинации с агонистами рецептора P2Y₂, такими как описанные в EP 1196396B1 и US 6624150, полное содержание которых включено в данный документ посредством ссылки для всех уместных и подходящих целей.

[0036] Другие агенты включают в себя натрийуретические пептиды, такие как несиритид, рекомбинантная форма мозгового натрийуретического пептида (BNP), и предсердный натрийуретический пептид (ANP). Можно совместно вводить антагонисты рецептора вазопрессина, такие как толваптан и кониваптан, а также агенты, связывающие фосфаты, такие как ренагель, ренлева, фосло и фосренол. Другие агенты включают в себя ингибиторы транспорта фосфатов (как описано в патентах США № 4806532; 6355823; 6787528; 7119120; 7109184; публикациях патентов США № 2007/021509; 2006/0280719; 2006/0217426; международных патентных публикациях WO 2001/005398, WO 2001/087294, WO 2001/082924, WO 2002/028353, WO 2003/048134, WO 2003/057225, WO2003/080630, WO 2004/085448, WO 2004/085382; европейских патентах № 1465638 и 1485391; и патенте Японии № 2007131532, или антагонисты транспорта фосфатов, такие как

никотинамид.

2. Расстройства желудочно-кишечного тракта

[0037] Как указано ранее, соединения, описанные в данном документе, можно использовать отдельно или в комбинации с другими агентами. Например, соединения можно вводить вместе с анальгетическим пептидом или соединением. Анальгетический пептид или соединение может быть ковалентно присоединено к соединению, описанному в данном изобретении, или может представлять собой отдельный агент, который вводят вместе или последовательно с соединением, описанным в данном документе, при комбинированной терапии.

[0038] Комбинированную терапию можно осуществлять путем введения двух или более агентов, например практически непроникающего или практически небиодоступного NHE-ингибирующего соединения, описанного в данном документе, и анальгетического пептида или соединения, каждый из которых вводят в отдельных составах, или путем введения двух или более агентов в одном составе. Другие комбинации также охвачены комбинированной терапией. Например, два агента могут находиться вместе в одном составе и введены в сочетании с отдельным составом, содержащим третий агент. Хотя два или более агентов в комбинированной терапии могут быть введены одновременно, это не является обязательным. Например, введение первого агента (или комбинации агентов) может предшествовать введению второго агента (или комбинации агентов) на минуты, часы, дни или недели. Таким образом, два или более агентов можно вводить через минуты друг за другом, или через 1, 2, 3, 6, 9, 12, 15, 18 или 24 часа друг за другом, или через 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14 дней друг за другом, или через 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 недель друг за другом. В некоторых случаях возможны даже более длительные интервалы. Хотя во многих случаях желательно, чтобы два или более агентов, используемых в комбинированной терапии, присутствовали в организме пациента одновременно, это не обязательно.

[0039] Комбинированная терапия также может включать два или более введений одного или более агентов, используемых в комбинации. Например, если агент X и агент Y используются в комбинации, можно вводить их последовательно в любой комбинации один или более раз, например в последовательности X-Y-X, X-X-Y, Y-X-Y, Y-Y-X, X-X-Y-Y и т. д.

[0040] Соединения, описанные в данном документе, можно использовать в сочетании с терапией с использованием анальгетического агента, например анальгетического соединения или анальгетического пептида. Анальгетический агент может быть необязательно ковалентно присоединен к соединению, описанному в данном документе. Пригодные анальгетические агенты представляют собой, например: блокаторы Са каналов, агонисты 5HT3 (например, МСК-733), агонисты 5HT4 (например, тегасерод, прукалоприд) и антагонисты рецептора 5HT1, агонисты опиоидных рецепторов (лоперамид, федотозин и фентанил), антагонисты рецептора NK1, агонисты рецептора ССК (например, локсиглумид), антагонисты рецептора NK1, антагонисты рецептора NK3, ингибиторы обратного захвата норадреналина и серотонина (NSR1), агонисты рецепторов ваниллоида и каннабаноида и сиалорфин. Анальгетические агенты различных классов описаны в литературе.

[0041] Антагонисты и агонисты опиоидных рецепторов можно вводить с соединениями по описанию при совместной терапии или связывать с соединением по описанию, например путем ковалентного связывания. Например, полагают, что антагонисты опиоидных рецепторов, такие как налоксон, налтрексон, метилналозон, налмефен, ципридим, бета-фуналтрексамин, налоксоназин, налтриндол и норбиналторфимин, пригодны при лечении запора, вызванного опиоидами (OIC). Может быть полезным вводить опиоидные антагонисты этого типа в состав с отсроченным или замедленным высвобождением, так что первоначальное высвобождение антагониста осуществляется в средний или дистальный отдел тонкого кишечника и/или восходящую ободочную кишку. Такие антагонисты описаны в US 6734188 (WO 01/32180 A2), полное содержание которых включено в данный документ посредством ссылки для всех уместных и подходящих целей. Пентапептид энкефалин (НОЕ825; Tyr-D-Lys-Gly-Phe-L-гомосерин) представляет собой агонист μ - и γ -опиоидных рецепторов, и полагают, что он является пригодным для улучшения моторики кишечника (*Eur. J. Pharm.*, 219:445, 1992), и этот пептид можно использовать в сочетании с соединениями по описанию. Также пригодным является тримебутин, который, как полагают, связывается с μ /дельта/каппа-опиоидными рецепторами и активирует высвобождение мотилина и модулирует высвобождение гастрина, вазоактивного кишечного пептида, гастрина и глюкагонов. С соединениями по описанию можно использовать или связывать агонисты К-опиоидных рецепторов,

такие как федотозин, кетоциклозацин и соединения, описанные в US 2005/0176746 (WO 03/097051 A2), полное содержание которых включено в данный документ посредством ссылки для всех уместных и подходящих целей. Дополнительно, можно использовать агонисты μ -опиоидных рецепторов, такие как морфин, дифенилоксилат, фракефамид (H-Tyr-D-Ala-Phe(F)-Phe-NH₂; описанный в WO 01/019849 A1, полное содержание которого включено в данный документ посредством ссылки для всех уместных и подходящих целей), и лоперамид.

[0042] Tyr-Arg (киоторфин) представляет собой дипептид, который действует путем стимуляции высвобождения Met-энкефалинов для проявления анальгетического эффекта (J. Biol. (Chem. 262:8165, 1987). Киоторфин можно использовать или связывать с соединениями по описанию. Агонисты рецепторов ССК, такие как церулеин от амфибий и других видов, являются пригодными анальгетическими агентами, которые можно использовать или связывать с соединениями по описанию.

[0043] Пептиды конотоксины представляют большой класс анальгетических пептидов, которые действуют в потенциалозависимых Са каналов, рецепторах NMDA или никотиновых рецепторах. Эти пептиды можно использовать или связывать с соединениями по описанию.

[0044] Пептидные аналоги тимулина (US 7309690 или FR 2830451, полное содержание которых включено в данный документ посредством ссылки для всех уместных или подходящих целей) могут проявлять анальгетическую активность, и их можно использовать или связывать с соединениями по описанию).

[0045] Антагонисты рецептора ССК (ССКа или ССКb), в том числе локсиглумид и декслоксиглумид (R-изомер локсиглумида) (US 5130474 или WO 88/05774, полное содержание которых включено в данный документ посредством ссылки для всех уместных и подходящих целей) могут проявлять анальгетическую активность, и их можно использовать или связывать с соединениями по описанию.

[0046] Другие пригодные анальгетические агенты включают в себя агонисты 5-HT₄, такие как тегасерод/зелнорм и лирексаприд. Такие агонисты описаны в: EP1321142 A1, WO 03/053432A1, EP 505322 A1, EP 505322 B1, EP 507672 A1, EP 507672 B1, патенте США № 5510353 и патенте США № 5273983, полное содержание которых включено в данный документ посредством ссылки для всех уместных и подходящих целей.

[0047] Блокаторы кальциевых каналов, такие как зиконотид и родственные соединения, описанные, например, в ЕР 625162В1, патенте США № 5364842, патенте США № 5587454, патенте США № 5824645, патенте США № 5859186, патенте США № 5994305, патенте США № 6087091, патенте США № 6136786, WO 93/13128 А1, ЕР 1336409 А1, ЕР 835126 А1, ЕР 835126 В1, патенте США № 5795864, патенте США № 5891849, патенте США № 6054429, WO 97/01351 А1, полное содержание которых включено в данный документ посредством ссылки для всех уместных и подходящих целей, можно использовать или связывать с соединениями по описанию.

[0048] Соединения по описанию можно использовать или связывать с различными антагонистами рецепторов NK-1, NK-2 и NK-3 (обзор см. в Giardina et al. 2003 Drugs 6:758).

[0049] С соединениями по описанию можно использовать или связывать антагонисты рецептора NK1, такие как апрепитант (Merck & Co), вофопитант, эзлопитант (Pfizer), R-673 (Hoffmann-La Roche), SR-14033 и родственные соединения, описанные, например, в ЕР 873753 А1, U.S. 20010006972 А1, U.S. 20030109417 А1, WO 01/52844 А1, полное содержание которых включено в данный документ посредством ссылки для всех уместных и подходящих целей.

[0050] С соединениями по описанию можно использовать или связывать антагонисты рецептора NK-2, такие как непадутант (Menarini Ricerche SpA), саредутант (Sanofi-Synthelabo), SR-144190 (Sanofi-Synthelabo) и UK-290795 (Pfizer).

[0051] С соединениями по описанию можно использовать или связывать антагонисты рецептора NK3, такие как осанетант (Sanofi-Synthelabo), талнетант и родственные соединения, описанные, например, в WO 02/094187 А2, ЕР 876347 А1, WO 97/21680 А1, патенте США № 6277862, WO 98/11090, WO 95/28418, WO 97/19927, и Boden et al. (J Med. (Chem. 39:1664-75, 1996), полное содержание которых включено в данный документ посредством ссылки для всех уместных и подходящих целей.

[0052] С соединениями по описанию можно использовать или связывать ингибиторы обратного захвата норадреналина и серотонина, такие как милнаципран и родственные соединения, описанные в WO 03/077897 А1, полное содержание которых включено в данный документ посредством ссылки для всех уместных и подходящих целей.

[0053] С соединениями по описанию можно использовать или

связывать антагонисты виниллоидных рецепторов, такие как арванил и родственные соединения, описанные в WO 01/64212 A1, полное содержание которых включено в данный документ посредством ссылки для всех уместных и подходящих целей.

[0054] Соединения можно использовать при комбинированной терапии с ингибитором фосфодиэстеразы (примеры таких ингибиторов можно найти в патенте США № 6333354, полное содержание которого включено в данный документ посредством ссылки для всех уместных и подходящих целей).

[0055] Соединения можно использовать отдельно или при комбинированной терапии для лечения расстройств, связанных секрецией хлоридов или гидрокарбонатов, которые могут привести к запору, например муковисцидоз.

[0056] Соединения можно также или альтернативно использовать отдельно или при комбинированной терапии для лечения вызванного кальцием запора. Запор обычно наблюдается у пациентов пожилого возраста, особенно пациентов с остеопорозом, которые принимают кальциевые добавки. Показано, что кальциевые добавки являются полезными у пациентов с остеопорозом для восстановления плотности костей, но соблюдение режима лечения является плохим из-за запора, связанного с ними.

[0057] Соединения по данному описанию можно использовать в комбинации с опиоидом. Использование опиоидов главным образом направлено на ослабление боли с заметным побочным эффектом, который представляет собой расстройство ЖКТ, например запор. Эти агенты работают путем связывания с опиоидными рецепторами, которые находятся в основном в центральной нервной системе и желудочно-кишечном тракте. Указанные рецепторы в этих двух системах органов вызывают как полезные эффекты, так и нежелательные побочные эффекты (например, уменьшение перистальтики кишечника и возникновение запора). Опиоиды, пригодные для использования, как правило, принадлежат к одному из следующих иллюстративных классов: природные опиаты, алкалоиды, содержащиеся в смоле снотворного мака, включая морфин, кодеин и тебаин; полусинтетические опиаты, полученные из природных опиоидов, такие как гидроморфон, гидрокодон, оксикодон, оксиморфон, дезоморфин, диацетилморфин (героин), никоморфин, дипропаноилморфин, бензилморфин и этилморфин; полностью синтетические опиоиды, такие как фентанил, петидин, метадон, трамадол и пропоксифен; эндогенные опиоидные пептиды,

природно вырабатываемые в организме, такие как эндорфины, энкефалины, динорфины и эндоморфины.

[0058] Соединение по описанию можно использовать отдельно или при комбинированной терапии для облегчения расстройств ЖКТ, встречающихся у пациентов с почечной недостаточностью (стадии 3–5). Запор представляет собой второй наиболее часто встречающийся симптом у этой категории пациентов (Murtagh et al., 2006; Murtagh et al., 2007a; Murtagh et al., 2007b). Не связываясь теорией, полагают, что почечная недостаточность сопровождается стимуляцией реабсорбции Na в кишечнике (Hatch and Freel, 2008). Полное или частичное ингибирование такого транспорта путем введения соединений по описанию может оказывать терапевтическую пользу для улучшения транзита по ЖКТ и ослабления боли в области живота. В этом контексте соединения по описанию можно использовать в комбинации с агентами, модулирующими ангиотензин: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) (например, каптоприл, эналаприл, лизиноприл, рамиприл) и антагонист рецептора ангиотензина II (также именуемые как AT₁-антагонисты или блокаторы рецептора ангиотензина или ARB); диуретиками, такими как петлевые диуретики (например, фуросемид, буметанид), тиазидные диуретики (например, гидрохлортиазид, хлорталидон, хлортиазид) и калийсберегающие диуретики: амилорид; бета-блокаторами: бисопролол, карведилол, небиволол и метопролол с продленным высвобождением; положительными ионотропами: дигоксин, добутамин; ингибиторы фосфодиэстеразы, такие как милринон; альтернативными сосудорасширяющими средствами: комбинация изосорбида динитрата/гидралазин; антагонистами рецептора альдостерона: спиронолактон, эплеренон; натрийуретическими пептидами: неситритид, рекомбинантная форма мозгового натрийуретического пептида (BNP), предсердный натрийуретический пептид (ANP); антагонистами рецептора вазопрессина: толваптан и кониваптан; агентами, связывающими фосфат (ренагель, ренлева, фосло и фосренол); ингибиторами транспорта фосфатов, такие как описанные в US 4806532, US 6355823, US 6787528, WO 2001/005398, WO 2001/087294, WO 2001/082924, WO 2002/028353, WO 2003/048134, WO 2003/057225, US 7119120, EP 1465638, заявке США 2007/021509, WO 2003/080630, US 7109184, заявке США 2006/0280719, EP 1485391, WO 2004/085448, WO 2004/085382, заявке США 2006/0217426, JP 2007/131532, полное содержание которых включено в данный документ посредством ссылки для всех уместных и подходящих

целей, или антагонистом транспорта фосфатов (никотинамид).

[0059] Соединения по данному описанию можно использовать в комбинации с пептидами или аналогами пептидов, которые активируют рецептор гуанилатциклазы в кишечнике и приводят к увеличению уровней внутриклеточного вторичного мессенджера или циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) с повышением секреции хлорида и гидрокарбоната в полость кишечника и сопутствующей секреции жидкости. Пример таких пептидов представляет собой линаклотид (MD-1100 ацетат), эндогенные гормоны гуанилин и урогуанилин и энтеральные бактериальные пептиды семейства термостабильных энтеротоксинов (пептиды ST) и те, которые описаны в US 5140102, US 5489670, US 5969097, WO 2006/001931A2, WO 2008/002971A2, WO 2008/106429A2, US 2008/0227685A1 и US 7041786, полное содержание которых включено в данный документ посредством ссылки для всех уместных и подходящих целей.

[0060] Соединения по описанию можно использовать в комбинации с агонистами хлоридных каналов 2 типа, такими как амитиза (лубипростон) и другие родственные соединения, описанные в US 6414016, полное содержание которых включено в данный документ посредством ссылки для всех уместных и подходящих целей.

[0061] Соединения по описанию можно использовать в комбинации с агонистами рецептора P2Y₂, такими как описанные в EP 1196396B1 и US 6624150, полное содержание которых включено в данный документ посредством ссылки для всех уместных и подходящих целей.

[0062] Соединения по описанию можно использовать в комбинации со слабительными средствами, такими как увеличивающие объем каловых масс агенты, например оболочка семян подорожника (метамуцил), метилцеллюлоза (цитруцел), поликарбофил, пищевая клетчатка, яблоки, размягчители стула/поверхностно-активное вещество, такое как докузат (Colace, Diocto); гидратирующие агенты (осмотические), такие как двухосновный фосфат натрия, цитрат магния, гидроксид магния (взвесь магнезии), сульфат магния (который представляет собой соль Эпсома), одноосновный фосфат натрия, гидрофосфат натрия; гиперосмотические агенты: глицериновые суппозитории, сорбит, лактулоза и полиэтиленгликоль (ПЭГ). Соединения по описанию можно также использовать в сочетании с агентами, которые стимулируют перистальтику кишечника, такие как таблетки бисакодила (дульколакс),

казантранол, сенна и алоин из алоэ вера.

[0063] В одном варианте реализации изобретения соединения по описанию ускоряют транзит по желудочно-кишечному тракту, и конкретнее по толстой кишке, не влияя значительно на время нахождения в желудке, т. е. не влияя значительно на время опорожнения желудка. Еще конкретнее соединения по изобретению восстанавливают транзит по толстой кишке без побочных эффектов, связанных с замедленным опорожнением желудка, таких как тошнота. Транзит по ЖКТ и толстой кишке измеряют у пациентов с использованием способов, описанных, например, в: Burton DD, Camilleri M, Mullan BP, et al., *J. Nucl. Med.*, 1997;38:1807-1810; Cremonini F, Mullan BP, Camilleri M, et al., *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2002;16:1781-1790; Camilleri M, Zinsmeister AR, *Gastroenterology*, 1992;103:36-42; Bouras EP, Camilleri M, Burton DD, et al., *Gastroenterology*, 2001;120:354-360; Coulie B, Szarka LA, Camilleri M, et al., *Gastroenterology*, 2000;119:41-50; Prather CM, Camilleri M, Zinsmeister AR, et al., *Gastroenterology*, 2000;118:463-468; и Camilleri M, McKinzie S, Fox J, et al., *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2004;2:895-904.

С. Комбинированная терапия с использованием полимера

[0064] NHE-ингибирующие соединения, описанные в данном документе, можно вводить пациентам, нуждающимся в этом, в комбинации с полимером, поглощающим жидкость («FAP»). Кишечные поглощающие жидкость полимеры, пригодные для введения в соответствии с вариантами реализации данного изобретения, можно вводить перорально в сочетании с неабсорбируемыми NHE-ингибирующими соединениями (например, ингибитор NHE-3) для поглощения жидкости в кишечнике, возникающей вследствие действия ингибиторов транспорта натрия. Такие полимеры набухают в кишечнике и связывают жидкость для придания стулу консистенции, приемлемой для пациентов. Полимеры, поглощающие жидкость, описанные в данном документе, можно выбрать из полимеров со слабительными свойствами, также называемых агентами, увеличивающими объем каловых масс (т. е. полимеры, которые сохраняют некоторое количество кишечной жидкости в кале и придают более высокую степень гидратации калу и облегчают транзит). Полимеры, поглощающие жидкость, могут также быть необязательно выбраны из фармацевтических полимеров с антидиарейной функцией, т. е. агентов, которые поддерживают некоторую консистенцию кала во избежание водянистого стула и

возможного недержания.

[0065] Способность полимера поддерживать определенную консистенцию кала с высоким содержанием жидкости можно характеризовать «водоудерживающей силой». Wenzl и др. (в *Determinants of decreased fecal consistency in patients with diarrhea*; *Gastroenterology*, v. 108, no. 6, p. 1729–1738 (1995)) изучили факторы, которые контролируют консистенцию стула у пациентов с диареей, и было установлено, что они тесно коррелируют с водоудерживающей силой кала. Водоудерживающую силу определяют как содержание воды в конкретной фекальной массе, необходимое для достижения определенного уровня консистенции (соответствует консистенции «оформленного стула») после того, как восстановленную фекальную массу центрифугировали при определенном значении g . Не связываясь конкретной теорией, было установлено, что водоудерживающая сила кала увеличивается при приеме определенных полимеров с конкретными характеристиками поглощения жидкости. Конкретнее, было установлено, что водоудерживающая сила указанных полимеров коррелирует с их способностью поглощать жидкость под нагрузкой (AUL); конкретнее, AUL указанных полимеров выше 15 г изотонической жидкости/г полимера при статическом давлении 5 кПа или при статическом давлении 10 кПа.

[0066] FAR, используемый в способе лечения по данному изобретению, также имеет AUL по меньшей мере около 10 г, около 15 г, около 20 г, около 25 г или более изотонической жидкости/г полимера при статическом давлении около 5 кПа или около 10 кПа, и может иметь поглощающую способность около 20 г, около 25 г или более жидкости, как определено с использованием способов, общеизвестных в данной области техники. Дополнительно, или альтернативно, FAR может придавать минимальную консистенцию фекальной массе, и в некоторых вариантах реализации изобретения консистенцию классифицируют как «мягкую» по шкале, описанной в методе исследования ниже, когда нерастворимая в воде твердая фракция кала составляет от 10% до 20%, и концентрация полимера составляет от 1% до 5% массы кала. Определение нерастворимой в воде твердой фракции кала описано в Wenz et al. Полимер может быть незаряженным или иметь низкую плотность заряда (например, 1–2 мэкв./г). Альтернативно или дополнительно, полимер можно доставлять непосредственно в толстую кишку, используя известные способы доставки во избежание преждевременного набухания в

пищеводе.

[0067] В одном варианте реализации данного изобретения FAP представляет собой «суперпоглощающий» полимер (т. е. слабо сшитый, частично нейтрализованный полиэлектролитный гидрогель, подобный используемым в подгузниках для детей, женских гигиенических продуктах, сельскохозяйственных добавках и т. д.). Суперпоглощающие полимеры могут быть получены из слабо сшитого полиакрилатного гидрогеля. Набухание полимера запускается по существу двумя эффектами: (i) гидратация полимерной цепи и энтропия смешивания и (ii) осмотическое давление, возникающее из-за противоионов (например, ионов Na) в геле. Коэффициент набухания геля при равновесии контролируется эластическим сопротивлением, присущим полимерной цепи, и химическим потенциалом омывающей жидкости, т. е. при более высоких концентрациях соли будет наблюдаться исчезновение набухания геля, поскольку фоновый электролит будет уменьшать кажущуюся плотность заряда на полимере и будет уменьшать различие концентраций свободных ионов внутри и снаружи геля, которые запускают осмотическое давление. Коэффициент набухания SR (г жидкости на г сухого полимера, синоним «способность поглощать жидкость») может изменяться от 1000 в чистой воде до 30 в 0,9% растворе NaCl, представляющем физиологический солевой раствор (т. е. изотонический). SR может увеличиваться с увеличением степени нейтрализации и может уменьшаться с уменьшением плотности сшивки. SR в общем уменьшается с уменьшением прилагаемой нагрузки, при этом степень уменьшения зависит от прочности геля, т. е. плотности поперечных связей. Концентрация соли в геле по сравнению с внешним раствором может быть ниже в результате эффекта Доннана вследствие внутреннего электрического потенциала.

[0068] Поглощающий жидкость полимер может включать в себя сшитые полиакрилаты, которые являются поглотителями жидкости, такие как полученные из α, β -этиленненасыщенных мономеров, таких как монокарбоновые кислоты, поликарбоновые кислоты, акриламид и их производные. Эти полимеры могут иметь повторяющиеся единицы акриловой кислоты, метакриловой кислоты, солей металлов акриловой кислоты, акриламида и производных акриламида (таких как 2-акриламидо-2-метилпропансульфоновая кислота) наряду с различными комбинациями таких повторяющихся единиц в качестве сополимеров. Такие производные включают в себя акриловые

полимеры, которые содержат гидрофильные привитые полимеры, такие как поливиниловый спирт. Примеры пригодных полимеров и способов, включая способы полимеризации в геле, для получения таких полимеров описаны в патентах США № 3997484; 3926891; 3935099; 4090013; 4093776; 4340706; 4446261; 4683274; 4459396; 4708997; 4076663; 4190562; 4286082; 4857610; 4985518; 5145906; 5629377 и 6908609, которые включены в данный документ посредством ссылки для всех уместных и подходящих целей (дополнительно, см. Buchholz, F. L. and Graham, A. T., "Modern Superabsorbent Polymer Technology," John Wiley & Sons (1998), который также включен в данный документ посредством ссылки для всех уместных и подходящих целей). Класс предпочтительных полимеров для лечения в комбинации с NHE-ингибиторами представляет собой полиэлектролиты.

[0069] Степень сшивки может сильно изменяться в зависимости от конкретного полимерного материала; однако, в большинстве областей применения рассматриваемые суперпоглощающие полимеры только слабо сшиты, т. е. степень сшивки такая, что полимер все еще может поглощать более чем в 10 раз больше собственной массы физиологического раствора (т. е. 0,9% раствор хлорида натрия). Например, такие полимеры, как правило, содержат менее около 0,2 мол. % сшивающего агента.

[0070] В некоторых вариантах реализации изобретения FAR, используемые для лечения, представляют собой карбофил кальция (регистрационный номер: 9003-97-8, также называемый Carborol EX-83) и карбопол 934Р.

[0071] В некоторых вариантах реализации изобретения поглощающий жидкость полимер получают в соответствии с процессом, в котором применяется эмульсия с высоким содержанием внутренней фазы («НІРЕ»). Процесс НІРЕ дает пластины полимерной пены с очень большой долей пор из взаимосвязанных пустот (около 100 мкм) (т. е. открытопористые структуры). Этот способ дает гибкие и деформирующиеся пеноматериалы с исключительным давлением на всасывании и способностью поглощать жидкости (см. патенты США № 5650222; 5763499 и 6107356, которые включены в данный документ для всех уместных и подходящих целей). Полимер является гидрофобным, а следовательно поверхность должна быть модифицирована так, чтобы она смачивалась водной жидкостью. Это осуществляется последующей обработкой пеноматериала поверхностно-активным веществом для уменьшения поверхностного

натяжения. Эти материалы считаются менее податливыми к нагрузкам, т. е. менее склонны к исчезновению набухания при действии статического давления.

[0072] В некоторых вариантах реализации изобретения гели, поглощающие жидкость, получают с помощью водной свободнорадикальной полимеризации акриламида или его производного, сшивателя (например, метилен-бис-акриламида) и свободнорадикальной инициаторной редокс системы в воде. Материал получают в виде пластины. Как правило, коэффициент набухания сшитого полиакриламида с низкой сшивающей плотностью (например, 2%-4%, выраженные как массовые % метилен-бис-акриламида) составляет от 25 до 40 (F. Horkay, *Macromolecules*, 22, pp. 2007-09 (1989)). Способность к набуханию этих полимеров широко изучалась и является по существу такой же, как у сшитых полиакриловых кислот при высокой концентрации соли. В этих условиях осмотическое давление является нулевым из-за наличия противоионов, и набухание контролируется свободной энергией смешивания и энергией упругости сетки. Иначе говоря, сшитый полиакриламидный гель той же плотности сшивки, что и нейтрализованная полиакриловая кислота, будет демонстрировать тот же коэффициент набухания (т. е. свойства поглощения жидкости), и, как полагают, ту же степень исчезновения набухания под давлением, что и у сшитого полиэлектролита при высоком содержании соли (например, 1 М). Свойства (например, набухание) нейтральных гидрогелей не являются чувствительными к солевой среде, при условии, что полимер остается в условиях хорошего растворителя. Не связываясь какой-либо конкретной теорией, полагают, что жидкость, содержащаяся в геле, имеет тот же солевой состав, что и окружающая жидкость (т. е. не наблюдается распределение соли вследствие эффекта Доннана).

[0073] Другой подкласс поглощающих жидкость полимеров, который можно использовать в гидрогелевых материалах, включает в себя N-алкилакриламидные полимеры (например, N-изопропилакриламид (NIPAM)). Соответствующий водный поли-NIPAM гидрогель демонстрирует температуру перехода при около 35°C. Выше этой температуры гидрогель может разрушаться. Механизм обычно является обратимым, и наблюдается исчезновение набухания геля до его исходного коэффициента набухания, когда температура становится комнатной. Это позволяет получать наночастицы с помощью эмульсионной полимеризации (R. Pelton, *Advances in*

Colloid and Interface Science, 85, pp. 1-33, (2000)). Установлены характеристики набухания наночастиц поли-NIPAM ниже температуры перехода, и они являются подобными описанным для макрогеля поли-NIPAM и эквивалентными установленным для полиакриламида (т. е. 30-50 г/г) (W. McPhee, *Journal of Colloid and Interface Science*, 156, pp. 24-30 (1993); и K. Oh, *Journal of Applied Polymer Science*, 69, pp. 109-114 (1997)).

[0074] В некоторых вариантах реализации изобретения FAP, используемый для лечения в комбинации с NHE-ингибитором, представляет собой суперпористый гель, который замедляет опорожнение желудка для лечения ожирения (J. Chen, *Journal of Controlled Release*, 65, pp. 73-82 (2000)), или для доставки белков. Также можно использовать SAP на основе полиакрилатов с макропористой структурой. Макропористый SAP и суперпористые гели отличаются тем, что пористая структура остается практически незатронутой в сухом состоянии для суперпористых гелей, но исчезает при высушивании для макропористых SAP. Способы получения различны, хотя оба способа используют вспенивающий агент (например, карбонатную соль, которая образует пузырьки CO₂ в процессе полимеризации). Типичные коэффициенты набухания, SR, суперпористых материалов составляют около 10. Суперпористые гели сохраняют большой объем внутренних пор в сухом состоянии.

[0075] Макропористые гидрогели можно также получать с использованием способа, в котором отделение полимерной фазы вызвано не растворителем. Полимер может представлять собой поли-NIPAM, и используемое вещество, отличное от растворителя, может представлять собой глюкозу (см., например, Z. Zhang, *J. Org. Chem.*, 69, 23 (2004)) или NaCl (см., например, Cheng et al., *Journal of Biomedical Materials Research - Part A*, Vol. 67, Issue 1, 1 October 2003, Pages 96-103). Отделение фазы, вызванное наличием NaCl, приводит к увеличению коэффициента набухания. Эти материалы являются предпочтительными, если коэффициент набухания материала, SR, сохраняется в солевом изотоническом растворе, и если гели не разрушаются под нагрузкой. Температура «эксплуатации» должна быть смещена выше температуры тела, например, путем разбавления NIPAM в полимере мономером, лишенным эффекта температуры перехода.

[0076] В некоторых вариантах реализации изобретения поглощающий жидкость полимер может быть выбран из определенных встречающихся в природе полимеров, таких как те, которые

содержат углеводные фрагменты. В предпочтительном варианте реализации изобретения такие углевод-содержащие гидрогели являются неусвояемыми, имеют низкую долю растворимого вещества и высокую долю гелеобразующих веществ. В некоторых вариантах реализации изобретения поглощающий жидкость полимер выбран из ксантана, гуара, веллана, гемицеллюлоз, алкилцеллюлозы, гидроалкилцеллюлозы, карбоксиалкилцеллюлозы, каррагинана, декстрана, гиалуроновой кислоты и агарозы. В предпочтительном варианте реализации изобретения гелеобразующий полимер представляет собой оболочку семян подорожника. Оболочка семян подорожника (или «исфагула») представляет собой общее название, используемое для нескольких членов рода растений *Plantago*, семена которых используются коммерчески для производства растительного клея. Поглощающий жидкость полимер также находится в гелеобразующей части оболочки семян подорожника, т. е. нейтральный сахаридный сополимер арабинозы (25%) и ксилозы (75%), как охарактеризовано в (J. Marlett, *Proceedings of the Nutrition Society*, 62, pp. 2-7-209 (2003); и M. Fischer, *Carbohydrate Research*, 339, 2009-2012 (2004)) и дополнительно описано в патентах США № 6287609; 7026303; 5126150; 5445831; 7014862; 4766004; 4999200, каждый из которых включен в данный документ для всех уместных и подходящих целей, и в безрецептурных препаратах, содержащих оболочки семян подорожника, выпускаемых под торговым названием метамуцил (компания Procter and Gamble). Лекарственная форма, содержащая оболочки семян подорожника, также пригодна для разжевывания, при этом разжевывание приводит к разрушению таблетки на более мелкие отдельные кусочки до проглатывания, но наблюдается минимальное гелеобразование во рту, и имеет приемлемый вкус и хорошие эстетические свойства, ощущаемые пациентом.

[0077] Лекарственная форма, содержащая оболочки семян подорожника, включает в себя физически дискретные единицы, пригодные в качестве однократных дозировок для людей и других млекопитающих, при этом каждая содержит заранее заданное количество активного вещества (например, гелеобразующего полисахарида), рассчитанное так, чтобы вызвать желаемый терапевтический эффект. Твердые лекарственные формы для перорального применения, которые пригодны для композиций по данному изобретению, включают в себя таблетки, пилюли, капсулы, таблетки для рассасывания, жевательные таблетки, пастилки,

крахмальные капсулы, пеллеты, пластинки и тому подобное.

[0078] В некоторых вариантах реализации изобретения FAP представляет собой частицу полисахарида, причем полисахаридный компонент включает в себя ксилозу и арабинозу. Отношение ксилозы к арабинозе может составлять по меньшей мере около 3:1 по массе, как описано в патентах США № 6287609; 7026303 и 7014862, каждый из которых включен в данный документ для всех уместных и подходящих целей.

[0079] Поглощающие жидкость полимеры, описанные в данном документе, можно использовать в комбинации с NHE-ингибирующим соединением или фармацевтической композицией, содержащей его. NHE-ингибирующее соединение и FAP также можно вводить с другими агентами, включая описанные под заголовком «Комбинированная терапия», не отклоняясь от объема данного изобретения. Как описано выше, NHE-ингибирующее соединение можно вводить отдельно без использования поглощающего жидкость полимера для устранения симптомов, не вызывая значительной диареи или секреции фекальной жидкости, что требовало бы совместное введение поглощающего жидкость полимера.

[0080] Поглощающие жидкость полимеры, описанные в данном документе, можно выбрать так, что не будет вызвано какое-либо значительное взаимодействие с NHE-ингибирующим соединением или фармацевтической композицией, содержащей его. При использовании в данном документе, «без значительного взаимодействия» обычно означает, что совместное введение полимера FAP не будет в значительной степени изменять (т. е. ни в значительной степени уменьшать, ни в значительной степени увеличивать) фармакологическое свойство NHE-ингибирующих соединений, вводимых отдельно. Например, FAP, содержащие отрицательно заряженные функциональные группы, такие как карбоксилаты, сульфонаты и тому подобное, могут потенциально взаимодействовать посредством ионных связей с положительно заряженными NHE-ингибирующими соединениями, препятствуя тому, что ингибитор достигнет своей фармакологической мишени. Кроме того, возможно, что форма и расположение функциональных групп в FAP может действовать как элемент молекулярного распознавания и отделять NHE-ингибирующие соединения посредством взаимодействий «гость-хозяин» посредством распознавания конкретных водородных связей и/или гидрофобных областей конкретного ингибитора. Следовательно, в различных вариантах реализации данного изобретения полимер FAP может быть

выбран для совместного введения или использования с соединением по данному изобретению, чтобы обеспечивать, что (i) он не взаимодействует посредством ионных связей или не связывается с соединением по данному описанию (с помощью, например, фрагмента, присутствующего в нем, обладающего зарядом, противоположным заряду фрагмента в самом соединении), и/или (ii) он не обладает зарядом и/или структурной конформацией (или формой или расположением), которые делают возможным установление взаимодействия «гость-хозяин» с соединением по данному описанию (с помощью, например, фрагмента, присутствующего в нем, который может действовать как элемент молекулярного распознавания и отделять ингибитор NHE или ингибирующий фрагмент соединения).

D. Дозировка

[0081] Следует отметить, что, как используется в данном документе, «эффективное количество» (или «фармацевтически эффективное количество») соединения, описанного в данном документе, представляет собой количество, которое приводит к полезному клиническому результату при патологическом состоянии, которое подвергают лечению с использованием соединения, по сравнению с отсутствием лечения. Количество вводимого соединения или соединений будет зависеть от степени, тяжести и типа заболевания или патологического состояния, необходимой степени лечения и характеристик высвобождения фармацевтического состава. Оно также будет зависеть от состояния здоровья, роста, массы, возраста, пола субъекта и переносимости им лекарственных средств. Как правило, соединение вводят в течение периода времени, достаточного для достижения желаемого терапевтического эффекта.

[0082] В вариантах реализации изобретения, в которых в протоколе лечения используют как соединение-ингибитор NHE, так и поглощающий жидкость полимер, NHE-ингибирующее соединение и FAP можно вводить вместе или в «парном режиме», причем два терапевтических средства дозируют и вводят отдельно. Когда NHE-ингибирующее соединение и поглощающий жидкость полимер вводят отдельно, типичная дозировка, вводимая субъекту, нуждающемуся в NHE-ингибирующем соединении, как правило, составляет от около 5 мг в сутки до около 5000 мг в сутки, и в других вариантах реализации изобретения от около 50 мг в сутки до около 1000 мг в сутки. Такие дозировки могут вызывать выведение натрия с калом (и сопутствующих анионов) в количестве от около 10 ммоль до

около 250 ммоль в сутки, от около 20 ммоль до около 70 ммоль в сутки или даже от около 30 ммоль до около 60 ммоль в сутки.

[0083] Типичная доза поглощающего жидкость полимера является функцией степени фекальной секреции, вызванной неабсорбируемым NHE-ингибирующим соединением. Как правило, дозу регулируют в соответствии с частотой дефекации и консистенцией каловых масс. Конкретнее, дозу регулируют так, чтобы избежать жидких каловых масс и поддерживать консистенцию каловых масс как «мягкую» или полусформировавшуюся, или сформировавшуюся. Для достижения желаемой консистенции каловых масс и облегчения абдоминальных симптомов у пациентов, типичные интервалы дозировок поглощающих жидкость полимеров, которые вводят в комбинации с NHE-ингибирующим соединением, составляют от около 2 г до около 50 г в сутки, от около 5 г до около 25 г в сутки или даже от около 10 г до около 20 г в сутки. Когда NHE-ингибирующее соединение и FAP вводят по схеме единой дозировки, суточное потребление может составлять от около 2 г до около 50 г в сутки, от около 5 г до около 25 г в сутки или от около 10 г до около 20 г в сутки, при этом массовое отношение NHE-ингибирующего соединения к поглощающему жидкость полимеру составляет от около 1:1000 до 1:10 или даже от около 1:500 до 1:5 или от около 1:100 до 1:5.

[0084] Типичная дозировка практически непроникающего или практически системно небiodоступного NHE-ингибирующего соединения, при использовании отдельно без FAP, может составлять от около 0,2 мг в сутки до около 2 г в сутки или от около 1 мг до около 1 г в сутки, или от около 5 мг до около 500 мг, или от около 10 мг до около 250 мг в сутки, которую вводят субъекту, нуждающемуся в лечении.

[0085] Частота введения терапевтических средств, описанных в данном документе, может изменяться от одного раза в сутки (QD) до двух раз в сутки (BID) или трех раз в сутки (TID) и т. д., при этом конкретная частота введения изменяется, например, в зависимости от патологического состояния пациента, дозировки и т. д. Например, в случае парного режима, NHE-ингибирующее соединение можно принимать раз в сутки, тогда как поглощающий жидкость полимер можно принимать при каждом приеме пищи (TID). Кроме того, как описано в заявке США № 61/584753, поданной 9 января 2012 г., NHE-ингибирующее соединение вводят два раза в сутки (BID) или три раза в сутки (TID), и в более конкретных

вариантах реализации изобретения NHE-ингибирующее соединение вводят в количестве в интервале 2-200 мг на дозу BID или 2-100 мг на дозу TID. В более конкретных вариантах реализации изобретения NHE-ингибирующее соединение вводят в количестве около 15 мг на дозу, около 30 мг на дозу или около 45 мг на дозу и в более конкретном варианте реализации изобретения 15 мг на дозу, 30 мг на дозу или 45 мг на дозу.

Е. Режимы введения

[0086] Практически непроникающие или практически системно небиодоступные NHE-ингибирующие соединения по данному описанию с поглощающими жидкость полимерами или без них, описанные в данном документе, можно вводить любым пригодным способом. Соединение вводят перорально (например, с пищей) в капсулах, суспензиях, таблетках, пилюлях, драже, жидкостях, гелях, сиропах, взвешях и тому подобном. Способы заключения композиций в капсулы (как, например, в покрытия из твердого желатина или циклодекстрана) известны в данной области техники (Baker, et al., "Controlled Release of Biological Active Agents", John Wiley and Sons, 1986). Соединения можно вводить субъекту в сочетании с фармацевтически приемлемым носителем как часть фармацевтической композиции. Состав фармацевтической композиции будет изменяться в соответствии с выбранным способом введения. Пригодные фармацевтические носители могут содержать инертные ингредиенты, которые не взаимодействуют с соединением. Носители являются биосовместимыми, т. е. нетоксичными, невоспалительными, неиммуногенными и лишены других нежелательных реакций в месте введения. Примеры фармацевтически приемлемых носителей включают в себя, например, солевой раствор, коммерчески доступные инертные гели или жидкости, дополненные альбумином, метилцеллюлозу или коллагеновую матрицу. Можно использовать стандартные способы получения фармацевтических составов, такие как описанные в Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa.

[0087] В других вариантах реализации изобретения NHE-3-ингибирующие соединения можно вводить системно. В одном варианте реализации изобретения соединения по данному изобретению вводят системно для ингибирования NHE-3 в почке. Не связываясь какой-либо конкретной теорией, непроникающие NHE-ингибирующие соединения (например, ингибиторы NHE-3, -2 и/или -8) по данному изобретению можно также вводить парентерально, путем

внутривенной, подкожной или внутримышечной инъекции или инфузии для ингибирования NHE3 в почке. NHE3 экспрессируется в больших количествах на апикальной поверхности проксимального канальца почки и связывает реабсорбцию Na в полости с секрецией внутриклеточных протонов. Поскольку NHE3 отвечает за приблизительно 60–80% реабсорбции натрия в почке, предполагают, что ингибирование NHE может позволить удалить значительные количества жидкости и натрия в организме для предотвращения отека и устранения симптомов застойной сердечной недостаточности. Этот эффект может достигаться путем ингибирования NHE в сочетании с другими диуретиками, особенно петлевыми диуретиками, такими как фуросемид, для ингибирования тубуло-гломерулярной обратной связи. Дополнительно, поскольку реабсорбция натрия посредством NHE3 в проксимальных канальцах отвечает за большую часть энергетической потребности клетки проксимального канальца, предполагают, что ингибирование NHE в почке может быть полезным за счет уменьшения потребности в энергии и защиты клеток проксимальных канальцев в условиях уменьшенной доступности энергии для проксимального канальца, таких как те, которые возникают при гипоксии почек, как, например, ишемически-реперфузионном повреждении почек, возникающем вследствие острого повреждения почек.

[0088] Фармацевтические препараты для перорального использования могут быть получены путем объединения соединения по данному описанию с твердым вспомогательным веществом, необязательно размалывания полученной смеси и получения смеси гранул после добавления пригодных вспомогательных веществ, если необходимо, для получения таблеток или ядер драже. Пригодные вспомогательные вещества представляют собой, в частности, наполнители, такие как сахара, в том числе лактоза, сахароза, маннит или сорбит; препараты целлюлозы, такие как, например, маисовый крахмал, пшеничный крахмал, рисовый крахмал, картофельный крахмал, желатин, трагакантовая камедь, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза натрия и/или поливинилпирролидон (ПВП). Если необходимо, можно добавлять вещества для улучшения распадаемости, такие как сшитый поливинилпирролидон, агар или альгиновая кислота или ее соль, такая как альгинат натрия.

[0089] Ядра драже получают с пригодными покрытиями. Для этой цели можно использовать концентрированные растворы сахара,

которые могут необязательно содержать гуммиарабик, тальк, поливинилпирролидон, гель карбопол, полиэтиленгликоль и/или диоксид титана, растворы глазури и пригодные органические растворители или смеси растворителей. Красители или пигменты можно добавлять в покрытия таблеток или драже для идентификации или характеристики различных комбинаций доз активного соединения.

[0090] Фармацевтические препараты, которые можно использовать перорально, включают в себя твердые капсулы из двух частей, выполненные из пригодного материала, такого как желатин, а также мягкие закрытые капсулы, выполненные из пригодного материала, например, желатина и пластификатора, такого как глицерин или сорбит. Твердые капсулы из двух частей могут содержать активные ингредиенты в смеси с наполнителями, таким как лактоза, связующими веществами, такими как крахмалы, и/или смазывающими веществами, такими как тальк или стеарат магния, и необязательно стабилизаторами. В мягких капсулах активные соединения можно растворять или суспендировать в пригодных жидкостях, таких как жирные масла, жидкий парафин или жидкие полиэтиленгликоли. Дополнительно, можно добавлять стабилизаторы. Все препараты для перорального введения должны быть в дозировках, пригодных для такого введения.

[0091] Также необходимо понимать, что некоторые соединения по описанию, могут быть получены в виде различных стереоизомеров (например, диастереомеров и энантиомеров) или в виде изотопов, и что изобретение включает в себя все изомерные формы, рацемические смеси и изотопы описанных соединений и способ лечения субъекта с помощью как чистых изомеров, так и их смесей, включая рацемические смеси, а также изотопы. Стереоизомеры можно отделять и выделять с использованием любого пригодного метода, такого как хроматография.

F. Отсроченное высвобождение

[0092] Белки NHE демонстрируют значительное многообразие характеристик экспрессии в тканях, мембранной локализации и функциональных ролей. (См., например, *The sodium-hydrogen exchanger - From molecule To Its Role In Disease*, Karmazyn, M., Avkiran, M., and Fliegel, L., eds., Kluwer Academics (2003).)

[0093] У млекопитающих описано девять отдельных генов NHE (с NHE-1 по -9). Из этих девяти пять (с NHE-1 по -5) преимущественно активны в цитоплазматической мембране, тогда как

NHE-6, -7 и -9 расположены главным образом во внутриклеточном пространстве.

[0094] NHE-1 экспрессируется повсеместно и отвечает главным образом за восстановление стационарного внутриклеточного значения pH после цитоплазматического подкисления и поддержание объема клеток. Недавно полученные результаты показывают, что NHE-1 является ключевым для функционирования и жизнеобеспечения органа (например, мыши с нокаутированным геном NHE-1 демонстрируют аномалии опорно-двигательной системы, подобные эпилептическим припадкам и значительную смертность до отлучки от матери).

[0095] В отличие от NHE-1, который экспрессируется на базолатеральной части нефронов и эпителиальных клеток пищеварительного тракта, NHE-2 по -4 главным образом экспрессируется на апикальной части эпителия почки и желудочно-кишечного тракта. Различные факты демонстрируют, что NHE-3 представляет собой главный влияющий фактор реабсорбции объемного Na^+ и жидкости в почках за счет проксимальных канальцев. Связанная секреция H^+ за счет NHE-3 в просвет почечных канальцев также является существенной для около 2/3 почечной реабсорбции HCO_3^- . Полное нарушение функции NHE-3 у мышей вызывает резкое сокращение реабсорбции HCO_3^- , Na^+ и жидкости в почке, что неуклонно связано с гиповолемией и ацидозом.

[0096] В одном варианте реализации изобретения предполагается, что соединения по описанию нацелены на апикальные антипортеры NHE (например, NHE-3, NHE-2 и NHE-8) без существенной проницаемости через слой эпителиальных клеток пищеварительного тракта и/или без существенной активности по отношению к NHE, которые не расположены в основном в ЖКТ. Данное изобретение обеспечивает способ селективного ингибирования апикальных антипортеров NHE в ЖКТ и обеспечения желаемого эффекта ингибирования абсорбции соли и жидкости для коррекции аномального гомеостаза жидкости, приводящего к состояниям запора. Вследствие отсутствия у них системного воздействия указанные соединения не оказывают мешающего влияния на другие ключевые физиологические роли NHE, представленные выше. Например, ожидается, что соединения по описанию будут лечить запор у пациентов, нуждающихся в этом, не проявляя нежелательные системные эффекты, такие как, например, утрата соли или потеря гидрокарбоната, приводящие к гипонатриемии и ацидозу, помимо

других расстройств.

[0097] В другом варианте реализации изобретения соединения по описанию доставляют в тонкий кишечник без или со слабым взаимодействием с верхними отделами ЖКТ, такими как желудочный отдел и двенадцатиперстная кишка. Заявители установили, что раннее высвобождение соединений в желудке или двенадцатиперстной кишке может иметь неблагоприятное действие на желудочную секрецию или секрецию гидрокарбоната (также называемую «гидрокарбонатный сброс»). В этом варианте реализации изобретения соединения разрабатывают так, чтобы они высвобождались в активной форме после двенадцатиперстной кишки. Это можно осуществлять или с помощью пролекарства, или с помощью конкретных систем доставки лекарственных средств.

[0098] При использовании в данном документе, понимают, что «пролекарство» относится к модифицированной форме соединений, подробно описанных в данном документе, которая является неактивной (или значительно менее активной) в верхних отделах ЖКТ, но после введения метаболизируются *in vivo* в активный метаболит после прохождения, например, двенадцатиперстной кишки. Таким образом, при использовании пролекарства активность NHE-ингибирующего соединения может быть маскирована с помощью временной защитной группы, которая высвобождается после того, как соединение пройдет через желаемый желудочный отдел. Например, ацилирование или алкилирование необходимых гуанидильных функциональных групп NHE-ингибирующего соединения будет делать его биохимически неактивным; однако, расщепление этих функциональных групп кишечными амидазами, эстеразами, фосфатазами и тому подобным, а также ферментами, присутствующими в толстокишечной флоре, будет высвобождать активное исходное соединение. Пролекарства можно разрабатывать так, чтобы использовать относительную экспрессию и локализацию таких ферментов I фазы метаболизма путем тщательной оптимизации структуры пролекарства для распознавания конкретных ферментов. В качестве примера противовоспалительный агент сульфасалазин превращается в 5-аминосалицилат в толстом кишечнике путем восстановления диазо-связи кишечными бактериями.

[0099] В подходе доставки лекарственных средств NHE-ингибирующие соединения по описанию вводят в состав некоторых фармацевтических композиций для перорального введения, которые высвобождают активный компонент в целевые участки ЖКТ, т. е.

тощую кишку, подвздошную кишку или толстую кишку, дистальную часть подвздошной кишки и толстую кишку или толстую кишку.

[00100] Применимы способы, известные специалистам в данной области техники. (См., например, Kumar, P. and Mishra, B., Colon Targeted Drug Delivery Systems – An Overview, *Curr. Drug Deliv.*, 2008, 5 (3), 186-198; Jain, S. K. and Jain, A., Target-specific Drug Release to the Colon., *Expert Opin. Drug Deliv.*, 2008, 5 (5), 483-498; Yang, L., Biorelevant Dissolution Testing of Colon-Specific Delivery Systems Activated by Colonic Microflora, *J. Control Release*, 2008, 125 (2), 77-86; Siepmann, F.; Siepmann, J.; Walther, M.; MacRae, R. J.; and Bodmeier, R., Polymer Blends for Controlled Release Coatings, *J. Control Release* 2008, 125 (1), 1-15; Patel, M.; Shah, T.; and Amin, A., Therapeutic Opportunities in Colon-Specific Drug-Delivery Systems, *Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst.*, 2007, 24 (2), 147-202; Jain, A.; Gupta, Y.; Jain, S. K., Perspectives of Biodegradable Natural Polysaccharides for Site-specific Drug Delivery to the Colon., *J. Pharm. Sci.*, 2007, 10 (1), 86-128; Van den, M. G., Colon Drug Delivery, *Expert Opin. Drug Deliv.*, 2006, 3 (1), 111-125; Basit, A. W., Advances in Colonic Drug Delivery, *Drugs* 2005, 65 (14), 1991-2007; Chourasia, M. K.; Jain, S. K., Polysaccharides for Colon-Targeted Drug Delivery, *Drug Deliv.* 2004, 11 (2), 129-148; Shareef, M. A.; Khar, R. K.; Ahuja, A.; Ahmad, F. J.; and Raghava, S., Colonic Drug Delivery: An Updated Review, *AAPS Pharm. Sci.* 2003, 5 (2), E17; Chourasia, M. K.; Jain, S. K., Pharmaceutical Approaches to Colon Targeted Drug Delivery Systems, *J. Pharm. Sci.* 2003, 6 (1), 33-66; и Sinha, V. R.; Kumria, R., Colonic Drug Delivery: Prodrug Approach, *Pharm. Res.* 2001, 18 (5), 557-564. Как правило, активный фармацевтический ингредиент (АФИ) содержится в таблетке/капсуле, разработанной так, чтобы высвободить указанный АФИ как функцию окружения (например, pH, ферментативная активность, температура и т. д.) или как функцию времени. Один пример этого подхода представляет собой Eudracol™ (Pharma Polymers Business Line, Degussa's Specialty Acrylics Business Unit), причем содержащее АФИ ядро таблетки покрыто слоями различных полимерных покрытий с определенными профилями растворения. Первый слой обеспечивает то, что таблетка пройдет через желудок в неизменном виде, так что сможет продвигаться в тонком кишечнике. Изменение кислотной среды желудка на щелочную

среду в тонком кишечнике инициирует высвобождение защитного внешнего слоя. По мере прохождения по толстой кишке следующий слой становится проницаемым за счет щелочности и кишечной жидкости. Это дает возможность жидкости проникать во внутренний слой и высвобождать активный ингредиент, который диффундирует из ядра во вне, где он может абсорбироваться стенкой кишечника. Без отклонения от объема данного изобретения подразумеваются другие способы.

[00101] В другом примере фармацевтические композиции по изобретению можно использовать с носителями лекарственных средств, включая пектин и галактоманнан, полисахариды, оба из которых способны к разложению толстокишечными бактериальными ферментами. (См., например, патент США № 6413494, полное содержание которого включено в данный документ посредством ссылки для всех уместных и подходящих целей.) Хотя пектин или галактоманнан, при использовании отдельно в качестве носителя лекарственного средства, легко растворимы в моделируемом желудочном соке и моделируемой кишечной жидкости, смесь этих двух полисахаридов, полученная при pH около 7 или выше, дает прочный, эластичный и нерастворимый гель, который не растворяется или не распадается в моделируемом желудочном соке или кишечной жидкости, таким образом защищая лекарственные средства, покрытые смесью, от высвобождения в верхнем отделе ЖКТ. Когда смесь пектина и галактоманнана поступает в толстую кишку, она быстро деградирует путем синергетического действия толстокишечных бактериальных ферментов. Еще в одном аспекте изобретения композиции по изобретению можно использовать с фармацевтической матрицей комплекса желатина и анионного полисахарида (например, пектинат, пектат, альгинат, хондроитина сульфат, полигалактуроновая кислота, трагакантовая камедь, аравийская камедь и их смесь), которая способна разлагаться при действии толстокишечных ферментов (патент США № 6319518).

[00102] В других вариантах реализации изобретения поглощающие жидкость полимеры, которые вводят в соответствии со способами лечения по данному описанию, помещают в состав для получения приемлемых/приятных органолептических свойств, таких как консистенция, вкус, и/или для избегания преждевременного набухания/гелеобразования во рту и в пищевode и вызывания асфиксии или заложенности. Состав может быть разработан таким образом, чтобы обеспечить полную гидратацию и набухание FAP в

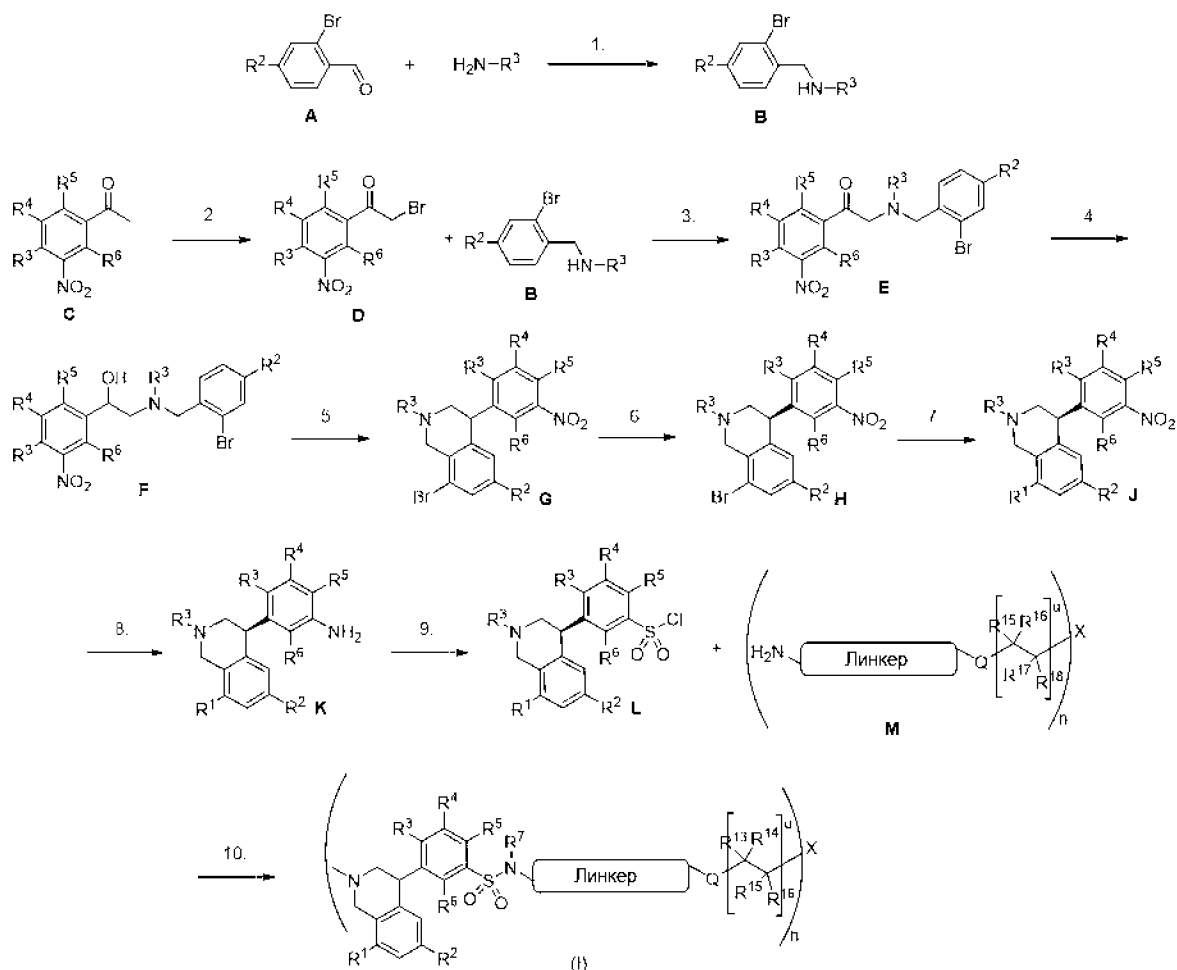
ЖКТ и избежать образования крупных комков. Лекарственные формы ФАР для перорального применения могут принимать различные формы, включая, например, порошки, грануляты, таблетки, пластинки, печенье и тому подобное, или доставляться в тонкий кишечник без или с незначительным взаимодействием в верхних отделах ЖКТ, таких как отдел желудка и двенадцатиперстная кишка.

[00103] Вышеописанные подходы или способы являются только некоторыми из многих способов, сообщенных для селективной доставки активного соединения в нижние отделы кишечника, и следовательно, их не следует рассматривать как ограничивающие или задающие пределы объема изобретения.

IV. Получение соединений

[00104] Следующие реакционные схемы I–IV иллюстрируют способы получения соединений по данному изобретению, т. е. соединений Формулы (I). Понятно, что специалист в данной области техники может быть способен получить эти соединения по аналогичным методикам или путем объединения других методик, известных специалисту в данной области техники. Также понятно, что специалист в данной области техники будет способен получить способом, аналогичным описанному ниже, другие соединения Формулы (I), которые конкретно не представлены ниже, путем использования подходящих исходных компонентов и модификации параметров синтеза необходимым образом. Соединения, описанные в данном документе, можно получать из коммерчески доступных исходных веществ или синтезировать с использованием известных органических, неорганических и/или ферментативных способов. В общем, исходные компоненты можно получить из таких источников, как Sigma Aldrich, Lancaster Synthesis, Maybridge, Matrix Scientific, TCI и Fluorochem USA и т. д., или синтезировать в соответствии с источниками, известными специалистам в данной области техники (см., например, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 5th edition (Wiley, December 2000)), или получить, как описано в данном изобретении.

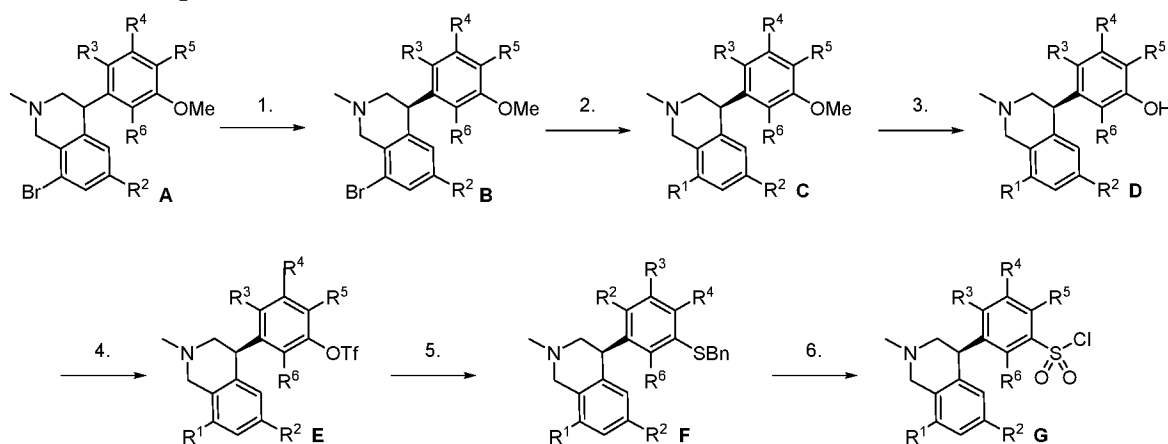
Общая реакционная схема I



[00105] Обращаясь к Общей реакционной схеме I, подходящий бензальдегид **A** и первичный амин можно приобрести или синтезировать в соответствии со способами, известными в данной области техники, и превратить в бензиламин **B** посредством восстановительного аминирования с такими реагентами, как боргидрид натрия, триацетоксиборгидрид натрия или цианоборгидрид натрия. Бромирование кетона **C** (приобретенного коммерчески или полученного посредством известных в данной области техники способов) с использованием брома в уксусной кислоте дает бромкетон **D**, который затем замещают бензиламином **B**, чтобы получить аминокетон **E**. Данный кетон легко восстанавливается в **F** с помощью боргидрида натрия и циклизуется в тетрагидроизохинолин (ТГИХ) **G** в кислотных условиях, таких как серная кислота в метиленхлориде. Этот рацемический материал **G** кристаллизуется в энантимерно чистый посредством перекристаллизации диастереомерной смеси солей с производными винной кислоты или одним энантимером других кислот, что дает хиральный продукт **H**. Бромид в положении C8 ТГИХ превращают в циано (CN) по реакции с цианирующими реагентами, такими как цианид цинка в присутствии

металлического катализатора, такого как $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, что дает продукт **J**. Другие заместители, включая метильные и алкильные группы, метоксил и тому подобное, вводят подобным образом путем опосредованной металлами реакции сочетания с соответствующим реагентом, включая бороновые кислоты и метанол. Анилин превращают в сульфонилхлорид **L** посредством диазотирования в присутствии диоксида серы, медного катализатора и хлороводорода. Диаминный «линкер», такой как **M**, затем приводят в контакт с двумя эквивалентами сульфонилхлорида **L** в присутствии основания, такого как триэтиламин, пиридин, карбонат натрия или калия или тому подобное, давая соединения структуры (**I**).

Общая реакционная схема II



[00106] Альтернативно, эту последовательность можно осуществлять с использованием варианта с метокси-группой вместо нитро-заместителя. Соединение **A** с метокси-заместителем получают по аналогичным методикам, как описано в Общей реакционной схеме I. Затем это вещество можно кристаллизовать в энантиомерно чистое посредством перекристаллизации диастереомерной смеси солей с производными винной кислоты или одним энантиомером других кислот, давая хиральный продукт **B**. Бромид в положении C8 ТГИХ превращают в циано (CN) по реакции с цианирующими реагентами, такими как цианид цинка в присутствии металлического катализатора, такого как $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, что дает продукт **C**. Другие заместители, включая метильные и алкильные группы, метоксил и тому подобное, вводят подобным образом путем опосредованной металлами реакции сочетания с соответствующим реагентом, включая бороновые кислоты и метанол. Метокси-группу превращают в фенол **D** с использованием реагентов кислот Льюиса, таких как BBr_3 , AlCl_3 и т. д., или кислот, в том числе HBr и HCl или подобных. Превращение в реакционноспособный трифлат **E** облегчается по

реакции с реагентами, которые включают в себя трифторметансульфоновый ангидрид или N,N-бис(трифторметилсульфонил)анилин, в присутствии основания, в том числе третичных или гетероциклических аминов, таких как триэтиламин, пиридин, 2,6-лутидин или тому подобное, карбоната калия или гидрида натрия. Реакция с бензилмеркаптаном в присутствии третичного аминного основания, такого как диизопропилэтиламин или триэтиламин, и катализатора, в том числе $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, с таким лигандом, как Xantphos, при повышенной температуре дает тиоэфир **F**. Сульфонилхлорид **G** синтезируют окислительным хлорированием тиоэфира INT-S8 или с N-хлорсукцинимидом (NCS) в уксусной кислоте/воде, или с газообразным хлором. Эти реагенты затем можно превращать в соединения структуры (**I**) посредством способов, описанных в Общей реакционной схеме I.

[00107] Принимая во внимание Общие реакционные схемы I и II, типичные карбоксилатные активационные реагенты включают в себя DCC, EDCI, HATU, оксалилхлорид, тионилхлорид и тому подобное. Типичные основания включают в себя TEA, DIEA, пиридин, K_2CO_3 , NaN и тому подобное. Типичные катализаторы ацилирования включают в себя HOBT, HOAt, 4-диметиламинопиридин и тому подобное. Типичные катализаторы гидрирования включают в себя палладий на угле, родий на угле, платину на угле, никель Ренея и тому подобное.

[00108] Специалист в данной области техники поймет, что возможны вариации в порядке стадий и реагентов, обсуждаемых в отношении реакционных схем. Методология получения соединений Формулы (I) описана более подробно в следующих неограничивающих иллюстративных схемах.

[00109] Также специалистам в данной области техники необходимо учитывать, что в способе, описанном в данном документе, функциональные группы промежуточных соединений, возможно, необходимо защищать пригодными защитными группами. Такие функциональные группы включают в себя гидроксильную, амино-, меркапто- и карбоксильную. Пригодные защитные группы для гидроксильной включают в себя триалкилсилил или диарилалкилсилил (например, трет-бутилдиметилсилил, трет-бутилдифенилсилил или триметилсилил), тетрагидропиранил, бензил и тому подобное. Пригодные защитные группы для амино-, амидино- и гуанидино- включают в себя трет-бутоксикарбонил, бензилоксикарбонил,

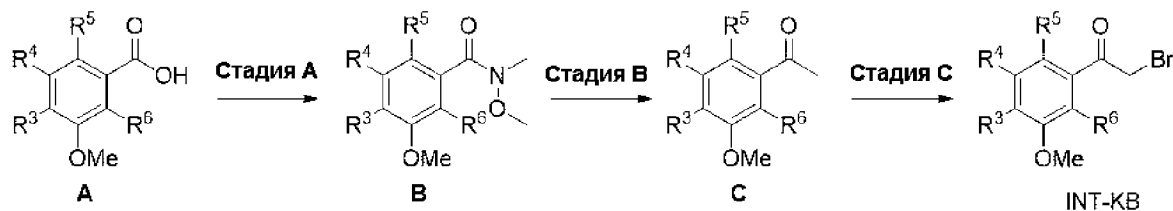
трифторацетил и тому подобное. Пригодные защитные группы для карбоксильной группы включают в себя алкильные, арильные или арилалкильные сложные эфиры. Защитные группы можно добавлять или удалять в соответствии со стандартными методиками, которые известны специалисту в данной области техники и описаны в данном документе. Использование защитных групп подробно описано в Green, T.W. and P.G.M. Wutz, *Protective Groups in Organic Synthesis* (1999), 3rd Ed., Wiley. Как необходимо учитывать специалисту в данной области техники, защитная группа может также представлять собой полимерную смолу, такую как смола Ванга, смола Ринка или смола 2-хлортритил-хлорид.

[00110] Также специалистам в данной области техники необходимо учитывать, что хотя такие защищенные производные соединений по данному изобретению могут не обладать фармакологической активностью как таковой, их можно вводить млекопитающему, а затем они будут метаболизироваться в организме с образованием соединений по изобретению, которые являются фармакологически активными. Такие производные, следовательно, можно описать как «пролекарства». Все пролекарства соединений по данному изобретению включены в объем изобретения.

[00111] Следующие неограничивающие примеры представлены для дополнительной иллюстрации данного изобретения.

ПРИМЕРЫ

Общая схема синтеза галогенацетофенонов:



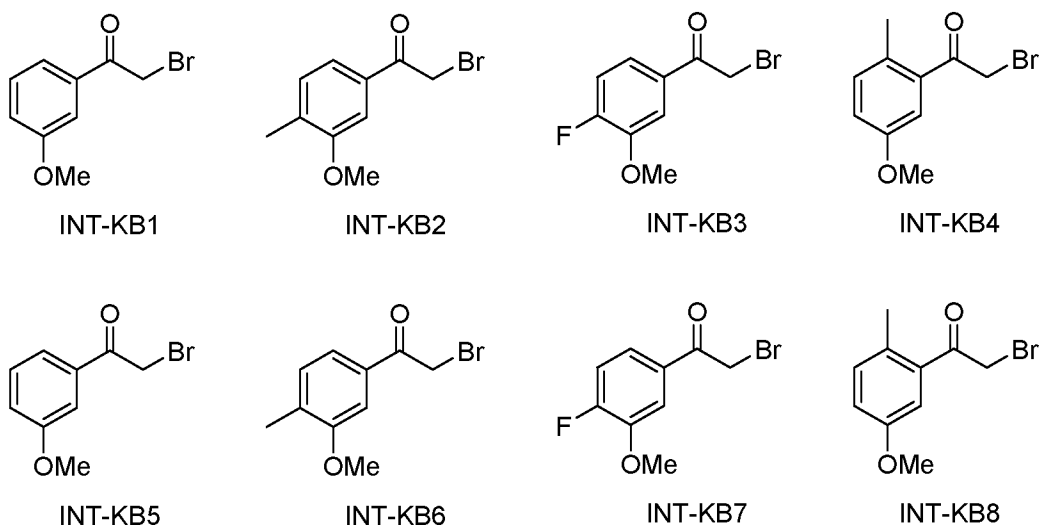
[00112] **Стадия А:** Карбоновые кислоты **А** превращают в амиды Вайнребса **В** путем добавления *N,O*-диметилгидроксиламина к активированной форме **А** через образование хлорангидрида кислоты с оксалилхлоридом или тионилхлоридом или с использованием реагентов реакции сочетания, таких как EDC, CDI, DCC, HATU и тому подобное.

[00113] **Стадия В:** Добавление к амидам **В** нуклеофилов, таких как магнийорганические реагенты, дает ацетофеноны **С**.

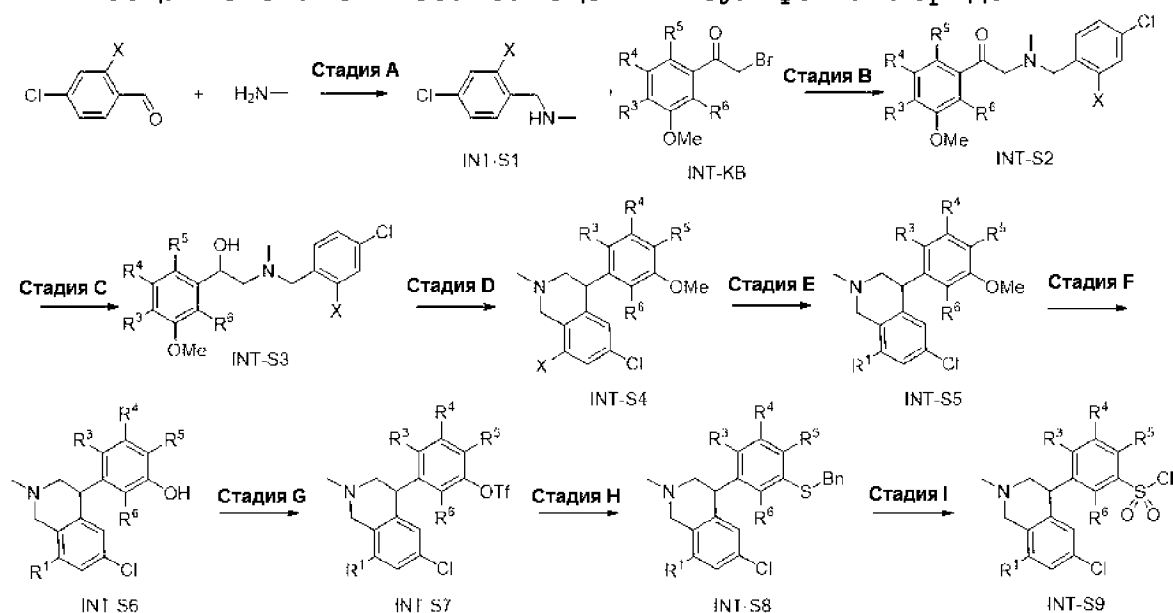
[00114] **Стадия С:** Бромирование (или хлорирование) ацетофенонов **В** с помощью таких реагентов, как бром, *N*-бромсукцинимид (NBS) или *N*-хлорсукцинимид (NCS), дает желаемый

галогенацетофенон INT-KB.

[00115] Этот путь можно использовать как для метокси-, так и для нитро-аналогов. Производные, которые получали с использованием этого пути, включают в себя:



Общая схема синтеза замещенных сульфонилхлоридов:



[00116] **Стадия А:** Подходящий бензальдегид, где X=I, Br или Cl, и первичный амин можно приобрести коммерчески или синтезировать в соответствии с методиками, известными в данной области техники, и превратить в бензиламин INT-S1 посредством восстановительного аминирования с такими реагентами, как боргидрид натрия, триацетоксиборгидрид натрия или цианоборгидрид натрия.

[00117] **Стадия В:** Кетобензиламин INT-S2 получают путем алкилирования бензиламина INT-S1 кетобромидом INT-KB в присутствии такого основания, как любой триалкиламин (например,

триэтиламин, диизопропилэтиламин), карбонат калия или натрия, гидрид натрия или тому подобное.

[00118] **Стадия С:** Кетон INT-S2 легко восстанавливается в присутствии восстанавливающего агента, такого как боргидрид натрия, триацетоксиборгидрид натрия или цианоборгидрид натрия, что дает бензиловый спирт INT-S3.

[00119] **Стадия D:** Внутримолекулярное алкилирование Фриделя-Крафтса INT-S3 облегчается в присутствии таких кислот, как серная кислота или кислота Льюиса, такая как хлорид алюминия, давая тетрагидроизохинолин INT-S4.

[00120] **Стадия E:** Бромид в положении C8 ТГИХ INT-S4 превращают в циано (CN) по реакции с цианирующими реагентами, такими как цианид цинка, в присутствии металлического катализатора, такого как $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, что дает продукт INT-S5. Другие заместители, в том числе метильные и алкильные группы, метоксил и тому подобное, аналогично вводят через опосредованную металлами реакцию сочетания с соответствующим реагентом, в том числе бороновыми кислотами и метанолом.

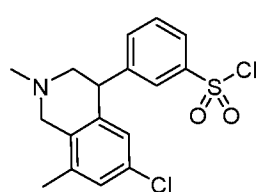
[00121] **Стадия F:** Метокси-фрагмент INT-S5 превращают в свободный фенол посредством обработки с трибромидом бора, йодидом натрия/хлоридом алюминия или в других подобных условиях, что дает фенол INT-S6.

[00122] **Стадия G:** Трифлат INT-S7 получают исходя из фенола INT-S6 посредством обработки такими реагентами, как трифторметансульфоновый ангидрид или *N,N*-бис(трифторметилсульфонил)анилин, в присутствии основания, в том числе третичных или гетероциклических аминов, таких как триэтиламин, пиридин, 2,6-лутидин и тому подобное, карбоната калия и гидроксида натрия.

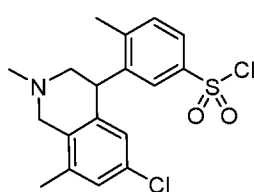
[00123] **Стадия H:** Трифлат INT-S7 превращают в тиоэфир INT-S8 посредством обработки бензилмеркаптаном и третичным аминным основанием, таким как диизопропилэтиламин или триэтиламин, в присутствии источника палладия, такого как $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, с таким лигандом, как Xantphos, при повышенной температуре.

[00124] **Стадия I:** Сульфонилхлорид INT-S9 синтезируют посредством окислительного хлорирования тиоэфира INT-S8 или *N*-хлорсукцинимидом (NCS) в уксусной кислоте/воде, или газообразным хлором.

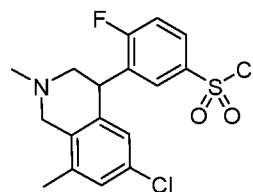
[00125] Сульфонилхлориды, которые получали по этому пути, включают в себя:



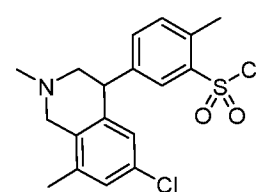
INT-S9A



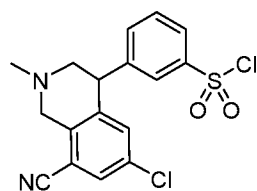
INT-S9B



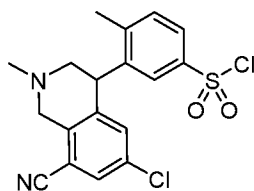
INT-S9C



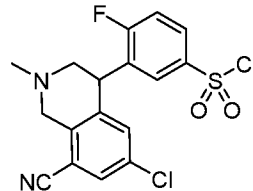
INT-S9D



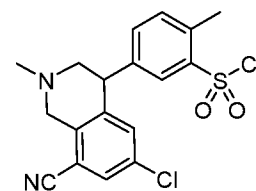
INT-S9E



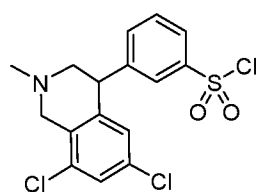
INT-S9F



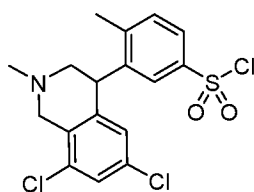
INT-S9G



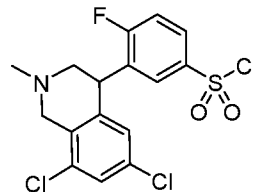
INT-S9H



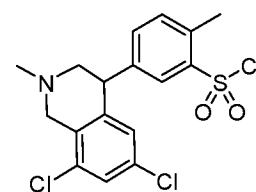
INT-S9I



INT-S9J

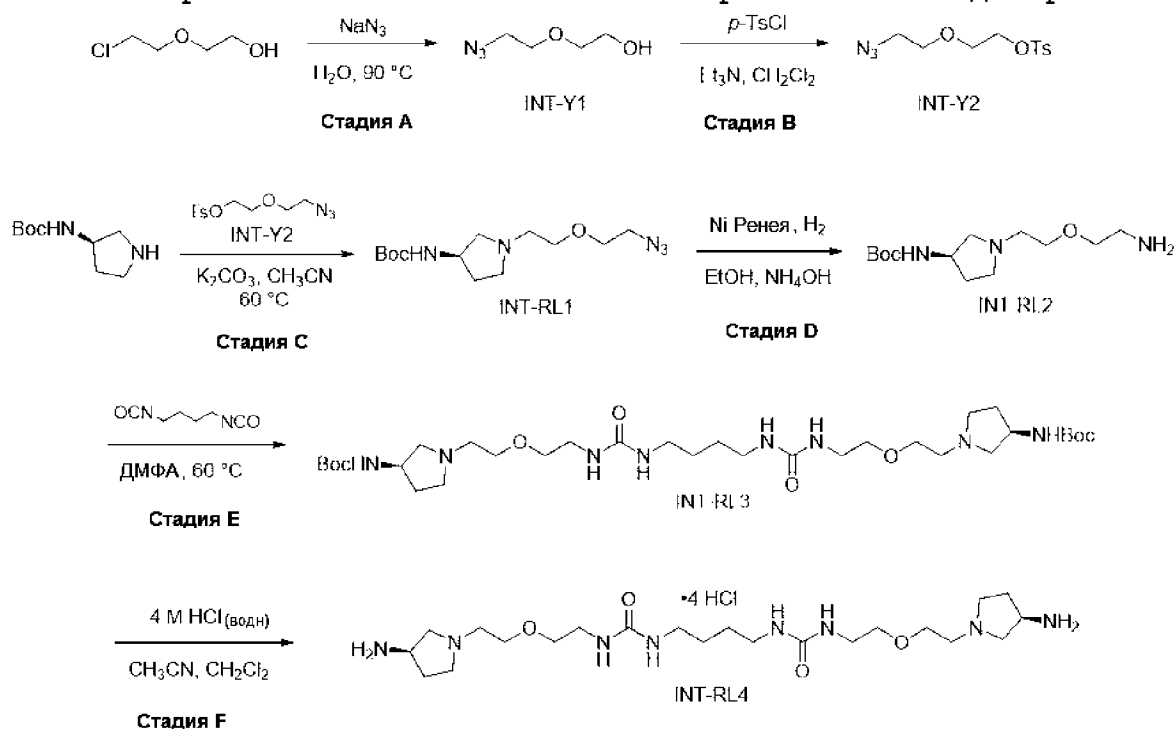


INT-S9K



INT-S9L

Иллюстративная схема синтеза линкерных аминных димеров:



[00126] **Стадия А:** В круглодонную колбу вместимостью 250 мл помещали 2-(2-хлорэтокси)этан-1-ол (7,8 г, 62,62 ммоль, 1 экв.) и воду (300 мл). Затем добавляли раствор азид натрия (7,7 г, 118,4 ммоль, 2 экв.) в воде (40 мл) по каплям при перемешивании. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 80 °С. Реакционную смесь охлаждали до 0 °С с использованием бани

вода/лед и экстрагировали 3×500 мл CH_2Cl_2 . Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом, что давало 10 г (неочищенного) 2-(2-азидоэтокси)этан-1-ола (INT-Y1) в виде бесцветного масла.

[00127] **Стадия В:** В круглодонную колбу вместимостью 500 мл помещали

[00128] азидоспирт INT-Y1 (10 г неочищенного вещества со **Стадии А**, теоретически 62,6 ммоль, 1 экв.), дихлорметан (300 мл), 4-метилбензол-1-сульфонилхлорид (18 г, 94,42 ммоль, 1,3 экв.) и триэтиламин (10 мл, 1,15 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Затем реакционную смесь гасили путем добавления 50 мл воды и экстрагировали 3×300 мл дихлорметана. Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток вводили в колонку с силикагелем с использованием петролейного эфира/этилацетата (1:3), что давало 15 г (69%) 1-[[2-(2-азидоэтокси)этокси]сульфонил]-4-метилбензола (INT-Y2) в виде бесцветного масла.

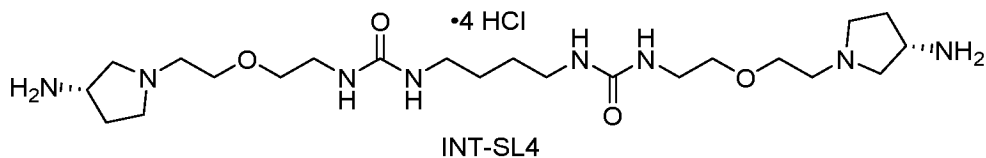
[00129] **Стадия С:** В круглодонную колбу вместимостью 500 мл помещали *трет*-бутил-*N*-[(3*R*)-пирролидин-3-ил]карбамат (10 г, 53,7 ммоль, 1 экв.), 1-[[2-(2-азидоэтокси)этокси]сульфонил]-4-метилбензол (16,85 г, 59,1 ммоль, 1,1 экв.), CH_3CN (100 мл) и карбонат калия (22,26 г, 161 ммоль, 3 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 60 °С. Твердые вещества отфильтровывали и полученную смесь концентрировали под вакуумом, что давало 13 г (81%) *трет*-бутил-*N*-[(3*R*)-1-[2-(2-азидоэтокси)этил]пирролидин-3-ил]карбамата (INT-RL1) в виде желтого масла.

[00130] **Стадия D:** В круглодонную колбу вместимостью 250 мл, которую продували, помещали этанол (100 мл), Ni Ренея (10 г), азид INT-RL1 (6 г, 20 ммоль, 1 экв.) и NH_4OH (10 мл). В вышеуказанную смесь вводили $\text{H}_{2(\text{г})}$ с последующим циклом продувания/заполнения, при этом взвесь оставляли под атмосферой $\text{H}_{2(\text{г})}$. Полученную суспензию перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Твердые вещества отфильтровывали и полученную смесь концентрировали под вакуумом, что давало 4,8 г (88%) *трет*-бутил-*N*-[(3*R*)-1-[2-(2-аминоэтокси)этил]пирролидин-3-ил]карбамата (INT-RL2) в виде желтого масла.

[00131] **Стадия Е:** В круглодонную колбу вместимостью 500 мл,

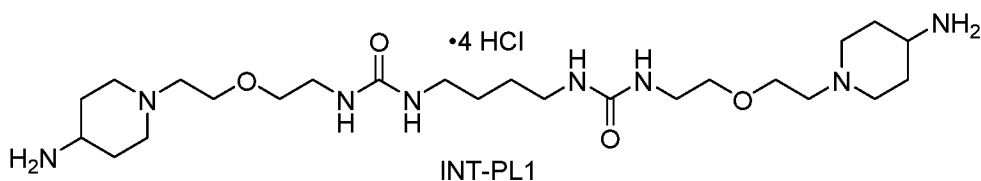
которую продували и в которой поддерживали инертную атмосферу с помощью азота, помещали амин INT-RL2 (10 г, 36,6 ммоль, 1 экв.), ДМФА (250 мл) и 1,4-диизоцианатобутан (2,6 мл, 0,45 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 60 °С. Полученную взвесь концентрировали под вакуумом. Остаток вводили в колонку с силикагелем с помощью CH₃CN:H₂O (35:65), что давало 9,0 г *трет*-бутил-*N*-[(3*R*)-1-[2-(2-[(4-[(2-[2-(3*R*)-3-[(*трет*-бутокси) карбонил]амино]пирролидин-1-ил]этокси)этил)карбамоил]амино]бутил)карбамоил]амино]этокси)этил]пирролидин-3-ил]карбамата (INT-RL3) в виде белого твердого вещества.

[00132] **Стадия F:** 3-(2-[2-(3*R*)-3-аминопирролидин-1-ил]этокси)этил)-1-(4-[(2-[2-(3*R*)-3-аминопирролидин-1-ил]этокси)этил)карбамоил]амино]бутил)мочевины гидрохлорид. В круглодонную колбу вместимостью 250 мл помещали Вос-диамин INT-RL3 (3,0 г, 4,37 ммоль, 1 экв.), CH₂Cl₂ (15 мл), CH₃CN (15 мл) и хлороводород (4 М_(водн), 15 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. В результате получали 2,2099 г (91%) целевого соединения в виде коричневого масла. МС (*m/z*): 487 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (метанол-*d*₄, 300 МГц) δ 4,29-4,12 (м, 3H), 4,01-3,73 (м, 7H), 3,75-3,48 (м, 10H), 3,40 (т, *J*=4,9 Гц, 6H), 3,19 (д, *J*=5,8 Гц, 4H), 2,70 (тт, *J*=24,7, 11,1 Гц, 2H), 2,30 (кд, *J*=8,0, 3,7 Гц, 2H), 1,60-1,49 (м, 4H).

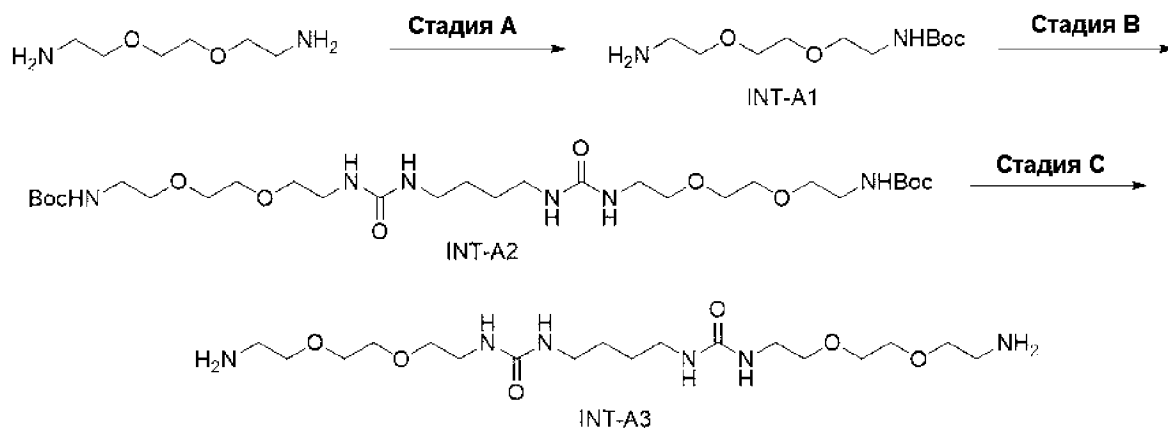


[00133] На **Стадиях A-F**, 2,2449 г (92%) 3-(2-[2-(3*S*)-3-аминопирролидин-1-ил]этокси)этил)-1-(4-[(2-[2-(3*S*)-3-аминопирролидин-1-ил]этокси)этил)карбамоил]амино]бутил)мочевины гидрохлорида (INT-SL4) получали в виде коричневого твердого вещества. МС (*m/z*): 487 [M+1]⁺. ¹H ЯМР (метанол-*d*₄, 300 МГц) δ 4,26 (с, 2H), 4,18 (с, 1H), 3,98 (д, *J*=12,5 Гц, 2H), 3,83 (т, *J*=4,5 Гц, 5H), 3,77-3,50 (м, 10H), 3,41 (т, *J*=5,2 Гц, 5H), 3,26-3,16 (м, 4H), 2,74 (с, 2H), 2,31 (ддд, *J*=13,8, 8,4, 5,0 Гц, 2H), 1,62-1,51 (м, 4H).

[00134] Подобным образом Стадии **A-F**, исходя из 1-Вос-4-аминопиперидина, дают линкер INT-PL1.



Иллюстративная схема синтеза диаминов на основе этиленгликоля:

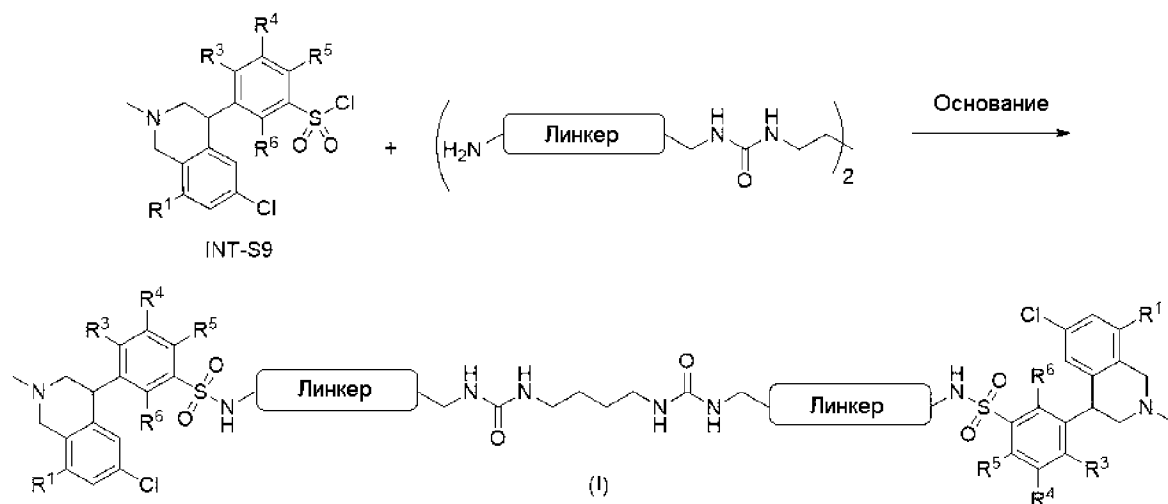


[00135] **Стадия А:** Диамин 2,2'-(этилендиокси)бис(этиламин) защищают одной группой, такой как *трет*-бутилоксикарбамат (Boc), по реакции с ангидридом и пригодным амином, таким как триэтиламин или пиридин, что дает требуемый INT-A1.

[00136] **Стадия В:** Монозащищенный INT-A1 приводят в контакт с лимитирующим количеством (0,4–0,45 экв.) 1,4-диизоцианатобутана в присутствии основания (если необходимо, в случаях низкой реакционной способности или аминных солей), что дает димер INT-A2.

[00137] **Стадия С:** Удаление защитной Boc-группы облегчается в присутствии трифторуксусной кислоты или другой протонной кислоты, такой как хлороводород или серная кислота. Конечный продукт диамин INT-A3 можно выделить в виде соли или нейтрализовать, чтобы получить свободное основание.

Общая схема синтеза димерных продуктов ТХИГ:



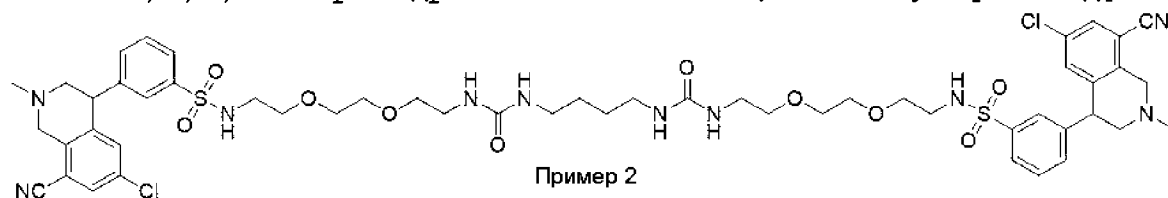
[00138] Сульфонилхлорид INT-S9 и субстехиометрическое количество (0,4–0,45 экв.) диаминного линкера приводят в контакт в присутствии основания, такого как триметиламин, пиридин или тому подобное, чтобы получить соединения структуры (I).

[00139] Следующие примеры получают из сульфонилхлоридов INT-S9 и подходящего линкерного диамин INT-RL4, INT-SL4, INT-PL1 или INT-A3.

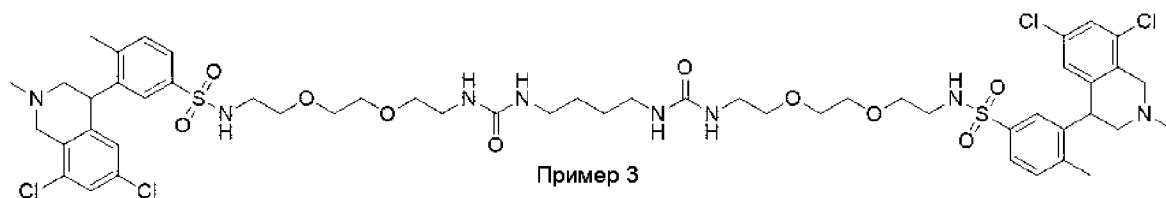
[00140] Пример 1: *N,N'-(10,17-диоксо-3,6,21,24-тетраокса-9,11,16,18-тетраазагексакозан-1,26-диил) бис[3-(6-хлор-2,8-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил) бензолсульфонамид]*.



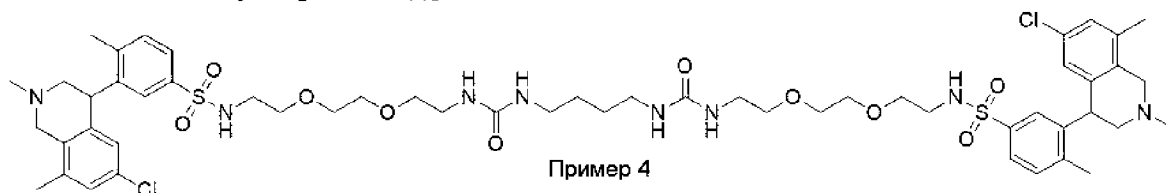
[00141] Пример 2: *N,N'-(10,17-диоксо-3,6,21,24-тетраокса-9,11,16,18-тетраазагексакозан-1,26-диил) бис[3-(6-хлор-8-циано-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил) бензолсульфонамид]*.



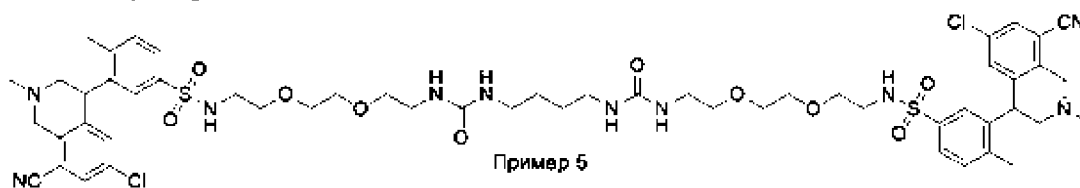
[00142] Пример 3: *N,N'-(10,17-диоксо-3,6,21,24-тетраокса-9,11,16,18-тетраазагексакозан-1,26-диил) бис[3-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)-4-метилбензолсульфонамид]*.



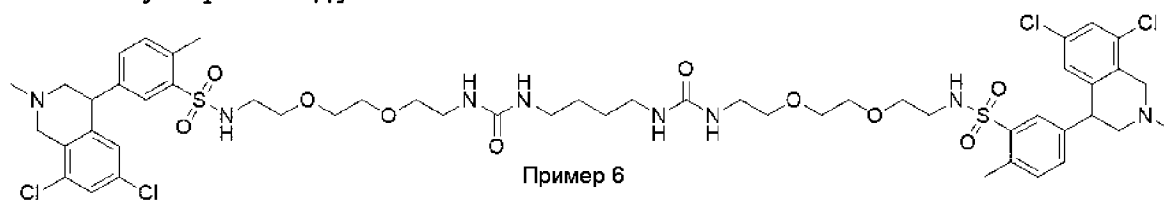
[00143] Пример 4: *N,N'*-(10,17-диоксо-3,6,21,24-тетраокса-9,11,16,18-тетраазагексакозан-1,26-диил) бис[3-(6-хлор-2,8-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)-4-метилбензолсульфонамид].



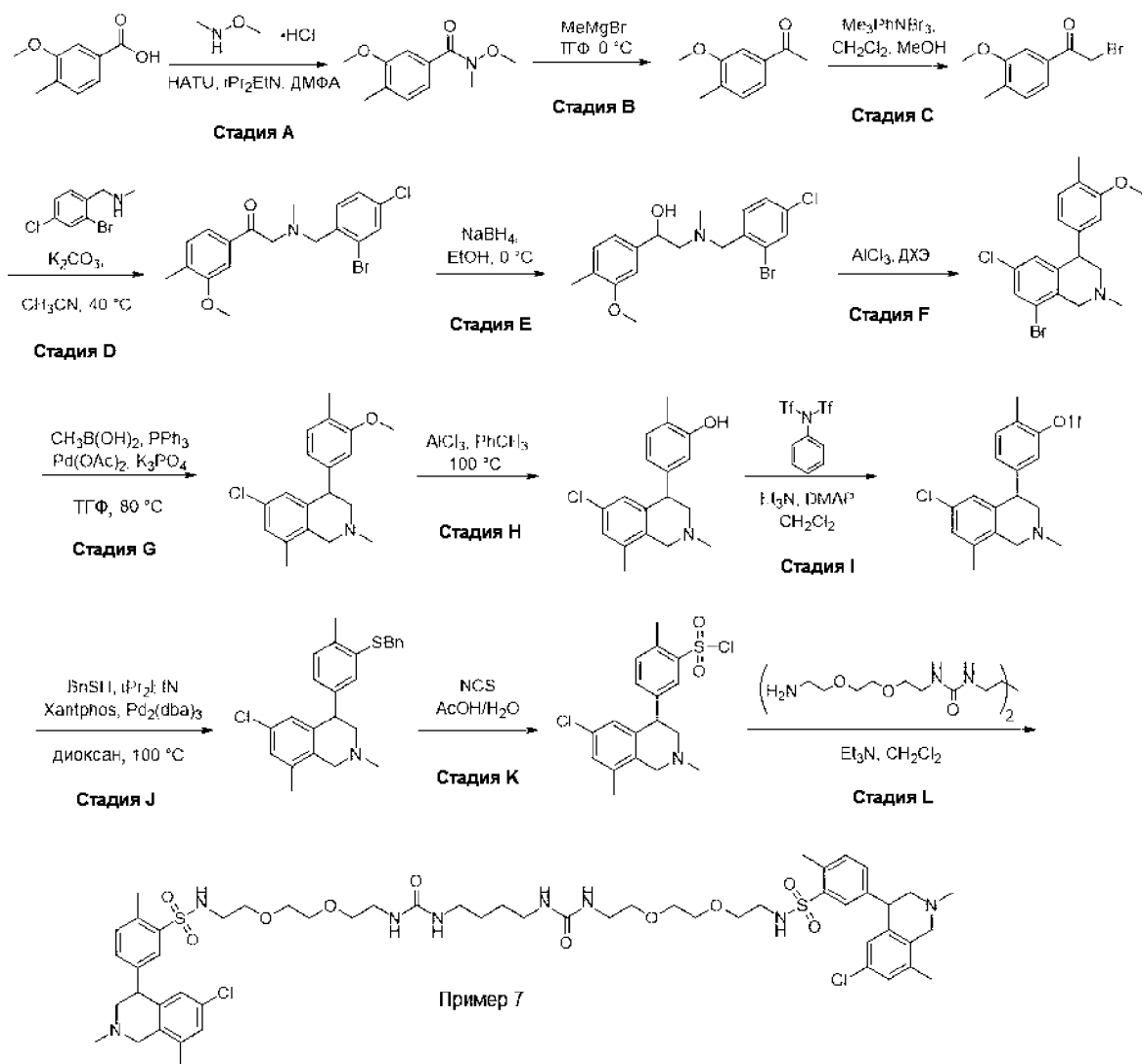
[00144] Пример 5: *N,N'*-(10,17-диоксо-3,6,21,24-тетраокса-9,11,16,18-тетраазагексакозан-1,26-диил) бис[3-(6-хлор-8-циано-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)-4-метилбензолсульфонамид].



[00145] Пример 6: *N,N'*-(10,17-диоксо-3,6,21,24-тетраокса-9,11,16,18-тетраазагексакозан-1,26-диил) бис[5-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)-2-метилбензолсульфонамид].



[00146] Пример 7: *N,N'*-(10,17-диоксо-3,6,21,24-тетраокса-9,11,16,18-тетраазагексакозан-1,26-диил) бис[5-(6-хлор-2,8-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)-2-метилбензолсульфонамид].



продували и в которой поддерживали инертную атмосферу с помощью азота, помещали *N*,3-диметокси-*N*,4-диметилбензамид (24 г, 114,70 ммоль, 1,00 экв.), ТГФ (240 мл), а затем CH_3MgBr (3 М в ТГФ, 95 мл, 2,50 экв.) по каплям при перемешивании при 0°C в течение 1 ч. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при 0°C на бане лед/соль. Реакционную смесь гасили путем добавления NH_4Cl и экстрагировали 3×200 мл этилацетата. Органические слои объединяли и промывали 1×200 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Твердое вещество сушили в печи при пониженном давлении. Остаток вводили в колонку с силикагелем с использованием этилацетата/гексана (1/10), чтобы получить 18,55 г (98%) 1-(3-метокси-4-метилфенил)этан-1-она в виде бесцветной жидкости.

Стадия С: В круглодонную колбу вместимостью 1000 мл, которую продували и в которой поддерживали инертную атмосферу с помощью азота, помещали 1-(3-метокси-4-метилфенил)этан-1-он (18,55 г, 112,97 ммоль, 1,00 экв.), дихлорметан (200 мл), метанол (200 мл) и триметилфениламмония трибромид (44,6 г, 1,05 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили путем добавления воды и экстрагировали 3×500 мл этилацетата. Органические слои объединяли, промывали 1×200 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Твердое вещество сушили в печи при пониженном давлении. Остаток вводили в колонку с силикагелем с использованием этилацетата/гексана (1/9), чтобы получить 27,46 г (100%) 2-бром-1-(3-метокси-4-метилфенил)этан-1-она в виде белого твердого вещества.

Стадия D: В круглодонную колбу вместимостью 1000 мл, которую продували и в которой поддерживали инертную атмосферу с помощью азота, помещали 2-бром-1-(3-метокси-4-метилфенил)этан-1-он (27,46 г, 112,96 ммоль, 1,00 экв.), CH_3CN (300 мл), [(2-бром-4-хлорфенил)метил] (метил)амин (26,75 г, 114,06 ммоль, 1,01 экв.) и карбонат калия (39 г, 282,18 ммоль, 2,50 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 40°C на масляной бане. Полученную смесь концентрировали под вакуумом и остаток вводили в колонку с силикагелем с использованием этилацетата/гексана (1/4). В результате получали 39 г (87%) 2-[[(2-бром-4-хлорфенил)метил] (метил)амино]-1-(3-метокси-4-метилфенил)этан-1-она в виде белого твердого вещества.

Стадия Е: В круглодонную колбу вместимостью 1 л, которую продували и в которой поддерживали инертную атмосферу с помощью азота, помещали 2-[[(2-бром-4-хлорфенил) метил] (метил) амино]-1-(3-метокси-4-метилфенил)этан-1-он (39 г, 98,31 ммоль, 1,00 экв.) и этанол (400 мл), а затем NaBH_4 (3,7 г, 97,81 ммоль, 1,00 экв.) несколькими порциями при 0°C в течение 35 мин. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 25°C на масляной бане. Реакционную смесь гасили добавлением воды, взвесь концентрировали под вакуумом. Полученную взвесь экстрагировали 3×200 мл этилацетата и органические слои объединяли, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток вводили в колонку с силикагелем с использованием этилацетата/гексана (1/2), чтобы получить 32 г (82%) 2-[[(2-бром-4-хлорфенил) метил] (метил) амино]-1-(3-метокси-4-метилфенил)этан-1-ола в виде белого твердого вещества.

Стадия F: В круглодонную колбу вместимостью 250 мл, которую продували и в которой поддерживали инертную атмосферу с помощью азота, помещали 2-[[(2-бром-4-хлорфенил) метил] (метил) амино]-1-(3-метокси-4-метилфенил)этан-1-ол (12 г, 30,10 ммоль, 1,00 экв.) и $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ (ДХЭ, 250 мл), а затем AlCl_3 (20 г, 5,00 экв.) при комнатной температуре. Через 30 мин при комнатной температуре полученный раствор разбавляли CH_2Cl_2 и pH раствора доводили до 9–10 карбонатом калия. Полученный раствор экстрагировали этилацетатом и органические слои объединяли, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток вводили в колонку с силикагелем с использованием этилацетата/гексана (1/10), чтобы получить 10 г (87%) 8-бром-6-хлор-4-(3-метокси-4-метилфенил)-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина в виде желтого масла.

Стадия G: В круглодонную колбу вместимостью 25 мл, которую продували и в которой поддерживали инертную атмосферу с помощью азота, помещали 5-(8-бром-6-хлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)-2-метилфенол (700 мг, 1,91 ммоль, 1,00 экв.), тетрагидрофуран (8 мл), K_3PO_4 (1,56 г, 7,35 ммоль, 4,00 экв.), $\text{CH}_3\text{B}(\text{OH})_2$ (166 мг, 1,50 экв.), PPh_3 (96,3 мг, 0,37 ммоль, 0,20 экв.) и $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (41,37 мг, 0,18 ммоль, 0,10 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 80°C на масляной бане. Взвесь экстрагировали этилацетатом и органические слои объединяли, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под

вакуумом. Твердое вещество сушили в печи при пониженном давлении. Остаток вводили в колонку с силикагелем с использованием этилацетата/гексана (1/1), чтобы получить 520 мг (90%) 5-(6-хлор-2,8-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)-2-метилфенола в виде белого твердого вещества.

Стадия Н: В круглодонную колбу вместимостью 100 мл, которую продували и в которой поддерживали инертную атмосферу с помощью азота, помещали 6-хлор-4-(3-метокси-4-метилфенил)-2,8-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (2,6 г, 8,23 ммоль, 1,00 экв.), толуол (26 мл), и AlCl_3 (3,3 г). Полученный раствор перемешивали в течение 6 ч при 100°C на масляной бане. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры с помощью бани, разбавляли 100 мл CH_2Cl_2 и гасили добавлением 200 мл насыщенного карбоната калия. Полученную взвесь экстрагировали 3×200 мл этилацетата и органические слои объединяли, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток вводили в колонку с силикагелем с использованием этилацетата/петролейного эфира (1:1), чтобы получить 2,2 г (89%) 5-(6-хлор-2,8-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)-2-метилфенола в виде коричневого твердого вещества.

Стадия I: В круглодонную колбу вместимостью 100 мл, которую продували и в которой поддерживали инертную атмосферу с помощью азота, помещали 5-(6-хлор-2,8-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)-2-метилфенол (740 мг, 2,45 ммоль, 1,00 экв.), дихлорметан (25 мл), триэтиламин (1,02 мл, 3,00 экв.), 4-диметиламинопиридин (30 мг, 0,25 ммоль, 0,10 экв.) и 1,1,1-трифтор-N-фенил-N-(трифторметан)сульфонилметансульфонамид (1,75 г, 4,90 ммоль, 2,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали под вакуумом и остаток вводили в колонку с силикагелем с использованием этилацетата/петролейного эфира (1/2), чтобы получить 1,06 г (100%) 5-(6-хлор-2,8-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)-2-метилфенил-трифторметансульфоната в виде желтого масла.

Стадия J: В круглодонную колбу вместимостью 50 мл, которую продували и в которой поддерживали инертную атмосферу с помощью азота, помещали 5-(6-хлор-2,8-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)-2-метилфенил-трифторметансульфонат (1,06 г, 2,44 ммоль, 1,00 экв.), BnSH (0,57 мл, 2,00 экв.), диизопропилэтиламин (0,8 мл, 2,00 экв.), диоксан (10 мл),

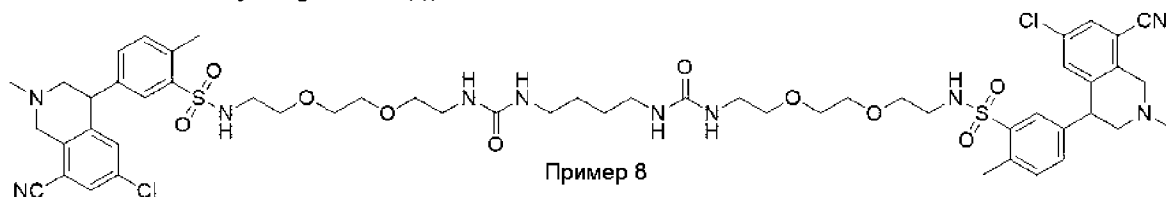
Xantphos (170 мг, 0,29 ммоль, 0,06 экв.) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (152 мг, 0,06 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 100°C на масляной бане. Реакционную смесь охлаждали и экстрагировали 3×100 мл этилацетата. Органические слои объединяли, промывали 1×100 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток вводили в колонку с силикагелем с использованием этилацетата/петролейного эфира (1/5), чтобы получить 0,31 г (31%) 4-[3-(бензилсульфанил)-4-метилфенил]-6-хлор-2,8-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина в виде желтого масла.

Стадия К: В круглодонную колбу вместимостью 8 мл, которую продували и в которой поддерживали инертную атмосферу с помощью азота, помещали 4-[3-(бензилсульфанил)-4-метилфенил]-6-хлор-2,8-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (310 мг, 0,76 ммоль, 1,00 экв.), AsOH (1,55 мл) и воду (0,041 мл), а затем несколькими порциями NCS (304 мг, 2,28 ммоль, 3,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Взвесь разбавляли 100 мл этилацетата и промывали 3×100 мл холодной H_2O и 3×100 мл холодного насыщенного водного раствора хлорида натрия. Смесь сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. В результате получали 384 мг (неочищенного) 5-(6-хлор-2,8-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)-2-метилбензол-1-сульфонилхлорида в виде желтого масла.

Стадия L: В круглодонную колбу вместимостью 8 мл, которую продували и в которой поддерживали инертную атмосферу с помощью азота, помещали 3-[2-[2-(2-аминоэтоксид)этоксид]этил]-1-[4-([2-[2-(2-аминоэтоксид)этоксид]этил)карбамоил)амино]бутил]мочевину (114 мг, 0,26 ммоль, 1,00 экв.), дихлорметан (1,5 мл), триэтиламин (49 мг, 0,48 ммоль, 1,87 экв.) и раствор 5-(6-хлор-2,8-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)-2-метилбензол-1-сульфонилхлорида (200 мг, 0,52 ммоль, 2,00 экв.) в дихлорметане (1,5 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную взвесь концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка, колонка XBridge Shield RP18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; подвижная фаза, вода (0,05% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$) и CH_3CN (48,0% CH_3CN до 65,0% за 10 мин); детектор, УФ 254 нм. В результате получали 51 мг (17%) целевого соединения (Пример 7) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭРИ, m/z) $[\text{M}+1]^+$: 1132. ^1H

ЯМР (300 МГц, метанол- d_4) δ 7,66 (с, 2H), 7,30 (д, $J=1,2$ Гц, 4H), 7,03 (д, $J=2,1$ Гц, 2H), 6,58 (д, $J=1,5$ Гц, 2H), 4,30 (т, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,71 (д, $J=15,7$ Гц, 2H), 3,55–3,31 (м, 19H), 3,24 (т, $J=5,4$ Гц, 4H), 3,03 (дт, $J=18,6, 5,3$ Гц, 11H), 2,59 (с, 8H), 2,44 (с, 6H), 2,23 (с, 6H), 1,49–1,39 (м, 4H).

[00147] **Пример 8:** *N,N'-(10,17-диоксо-3,6,21,24-тетраокса-9,11,16,18-тетраазагексакозан-1,26-диил) бис(5-(6-хлор-8-циано-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)-2-метилбензолсульфонамид)*.

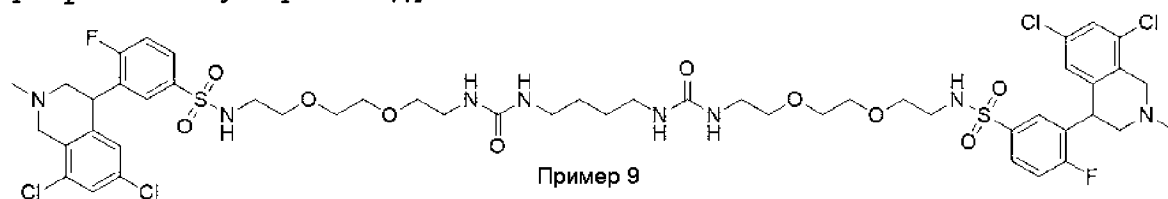


Целевое соединение получали тем же путем, что и Пример 7, за исключением того, что процедура цианирования ниже заменяет условия метилирования (Сузуки). Процедура цианирования: в круглодонную колбу вместимостью 50 мл, которую продували и в которой поддерживали инертную атмосферу с помощью азота, помещали 5-(8-бром-6-хлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)-2-метилфенол (700 мг, 1,91 ммоль, 1,00 экв.), NMP (7 мл), $Zn(CN)_2$ (110 мг, 0,50 экв.) и $Pd(PPh_3)_4$ (450 мг, 0,39 ммоль, 0,20 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 100°C на масляной бане. Взвесь экстрагировали 3×100 мл этилацетата и органические слои объединяли, промывали 3×100 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток вводили в колонку с силикагелем с использованием этилацетата/петролейного эфира (1/1), чтобы получить 400 мг (67%) 6-хлор-4-(3-гидрокси-4-метилфенил)-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-карбонитрила в виде желтого масла.

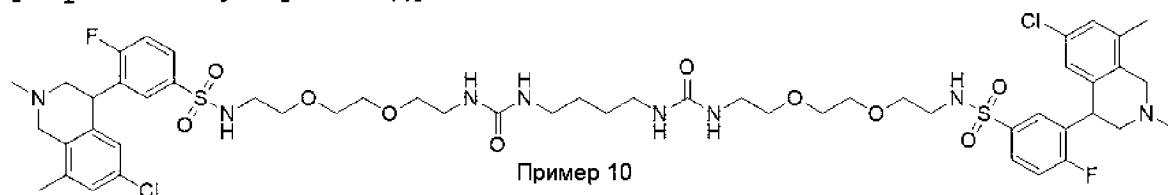
ЖХМС (ЭРИ, m/z) $[M+1]$: 1155. ^1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 7,91 (д, $J=2,2$ Гц, 2H), 7,75 (д, $J=5,9$ Гц, 2H), 7,65 (с, 2H), 7,39–7,26 (м, 4H), 7,20 (д, $J=2,2$ Гц, 2H), 5,89 (т, $J=5,7$ Гц, 2H), 5,76 (т, $J=5,8$ Гц, 2H), 4,37 (т, $J=5,3$ Гц, 2H), 3,83 (д, $J=16,1$ Гц, 2H), 3,64 (д, $J=16,2$ Гц, 2H), 3,45–3,30 (м, 8H), 3,29 (д, $J=6,2$ Гц, 4H), 3,10 (к, $J=5,8$ Гц, 4H), 2,98–2,81 (м, 11H), 2,64 (дд, $J=11,7, 5,9$ Гц, 2H), 2,52 (с, 6H), 2,37 (с, 5H), 2,07 (с, 3H), 1,35–1,20 (м, 4H).

[00148] **Пример 9:** *N,N'-(10,17-диоксо-3,6,21,24-тетраокса-*

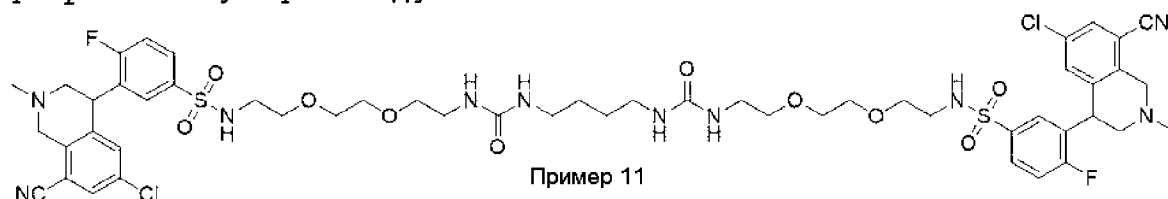
9,11,16,18-тетраазагексакозан-1,26-диил) бис [3-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)-4-фторбензолсульфонамид] .



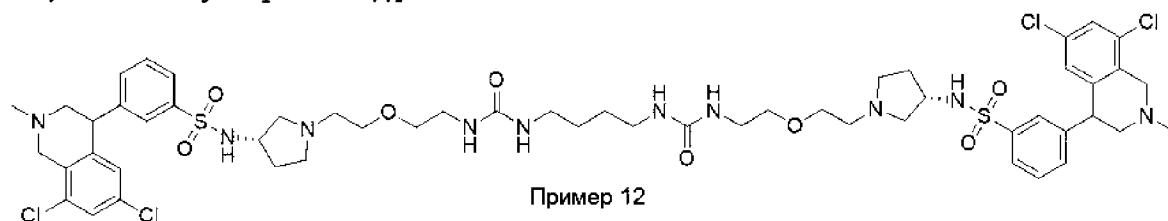
[00149] Пример 10: *N,N'*-(10,17-диоксо-3,6,21,24-тетраокса-9,11,16,18-тетраазагексакозан-1,26-диил) бис [3-(6-хлор-2,8-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)-4-фторбензолсульфонамид] .



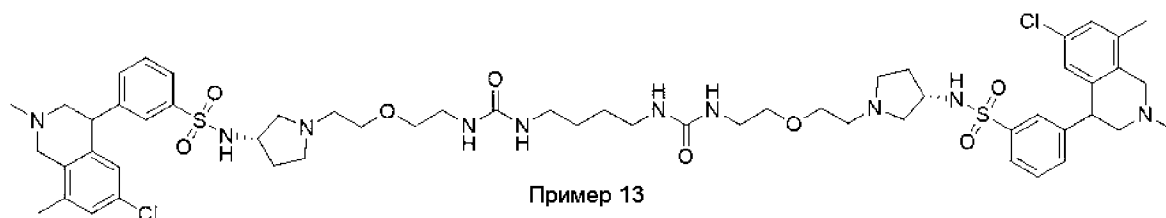
[00150] Пример 11: *N,N'*-(10,17-диоксо-3,6,21,24-тетраокса-9,11,16,18-тетраазагексакозан-1,26-диил) бис [3-(6-хлор-8-циано-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)-4-фторбензолсульфонамид] .



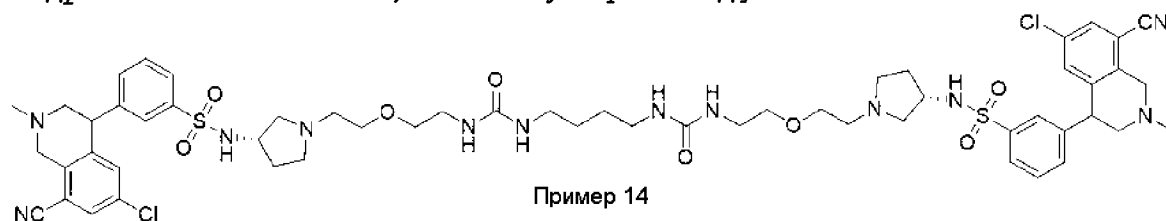
[00151] Пример 12: *N,N'*-[(3*S*,3'*S*)-(7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэйкозан-1,20-диил) бис (пирролидин-1,3-диил)] бис [3-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил) бензолсульфонамид] .



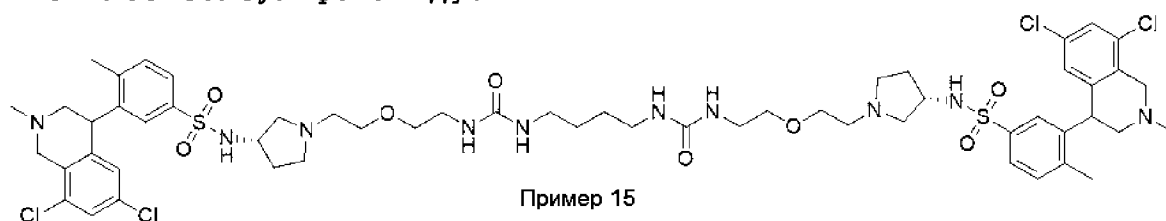
[00152] Пример 13: *N,N'*-[(3*S*,3'*S*)-(7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэйкозан-1,20-диил) бис (пирролидин-1,3-диил)] бис [3-(6-хлор-2,8-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил) бензолсульфонамид] .



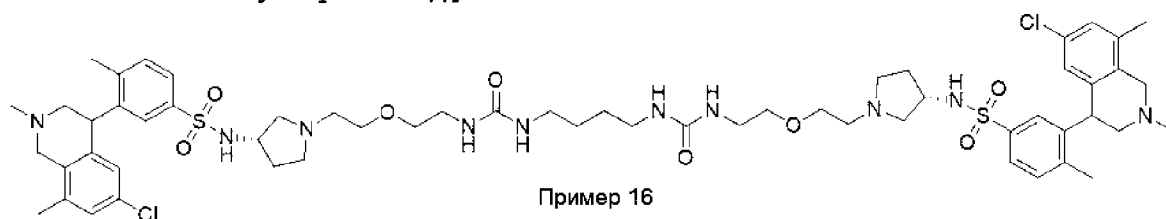
[00153] Пример 14: *N,N'*-[(3*S*,3'*S*)-(7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэйкозан-1,20-диил) бис (пирролидин-1,3-диил)] бис[3-(6-хлор-8-циано-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил) бензолсульфонамид] .



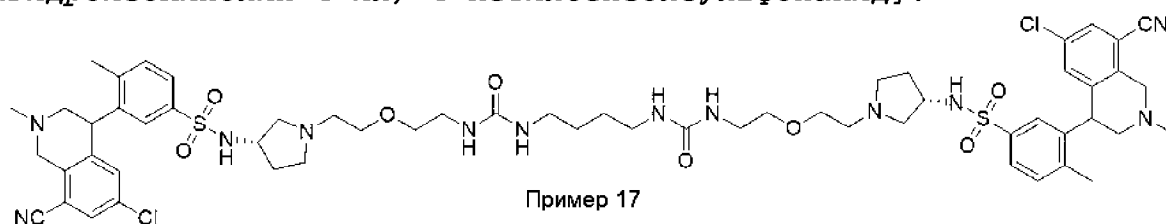
[00154] Пример 15: *N,N'*-[(3*S*,3'*S*)-(7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэйкозан-1,20-диил) бис (пирролидин-1,3-диил)] бис[3-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил) -4-метилбензолсульфонамид] .



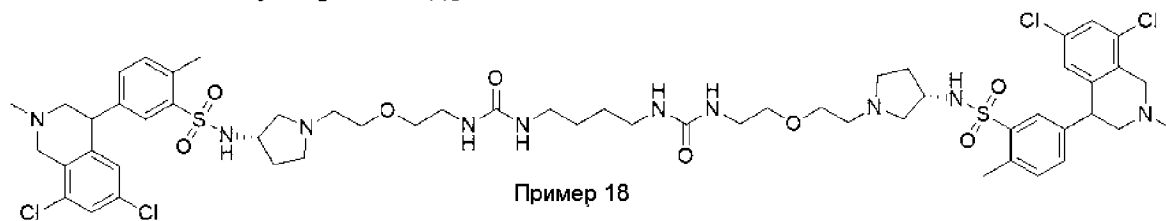
[00155] Пример 16: *N,N'*-[(3*S*,3'*S*)-(7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэйкозан-1,20-диил) бис (пирролидин-1,3-диил)] бис[3-(6-хлор-2,8-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил) -4-метилбензолсульфонамид] .



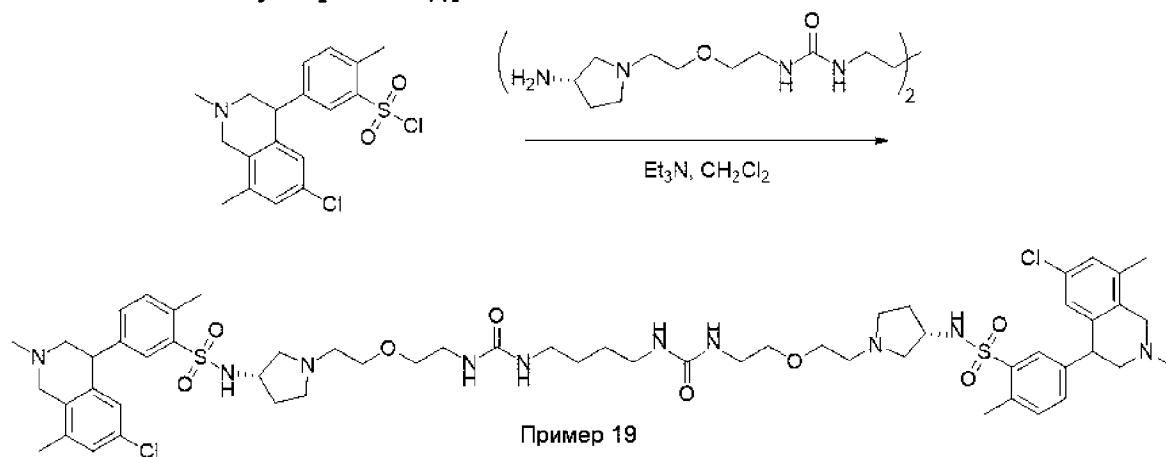
[00156] Пример 17: *N,N'*-[(3*S*,3'*S*)-(7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэйкозан-1,20-диил) бис (пирролидин-1,3-диил)] бис[3-(6-хлор-8-циано-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил) -4-метилбензолсульфонамид] .



[00157] Пример 18: *N,N'*-[(3*S*,3'*S*)-(7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазайкозан-1,20-диил) бис (пирролидин-1,3-диил)] бис [5-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)-2-метилбензолсульфонамид].



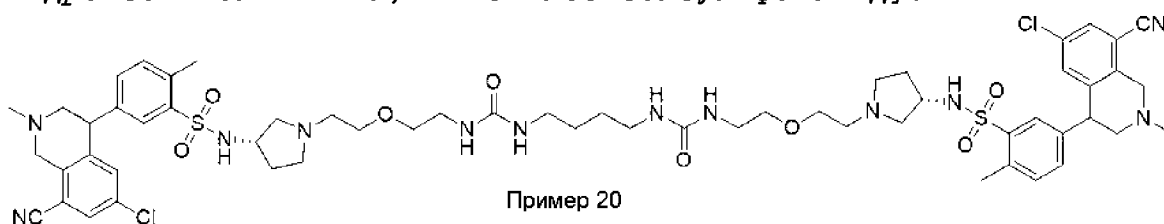
[00158] Пример 19: *N,N'*-[(3*S*,3'*S*)-(7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазайкозан-1,20-диил) бис (пирролидин-1,3-диил)] бис [5-(6-хлор-2,8-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)-2-метилбензолсульфонамид].



В круглодонную колбу вместимостью 25 мл, которую продували и в которой поддерживали инертную атмосферу с помощью азота, помещали 3-(2-[2-[(3*S*)-3-аминопирролидин-1-ил]этокси]этил)-1-(4-[[2-[2-[(3*S*)-3-аминопирролидин-1-ил]этокси]этил]карбамоил)амино]бутил)мочевину (150 мг, 0,31 ммоль, 1,00 экв.), CH₂Cl₂ (4 мл) и триэтиламин (58,32 мг, 0,58 ммоль, 1,87 экв.), затем по каплям при перемешивании раствор 5-(6-хлор-2,8-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)-2-метилбензол-1-сульфонилхлорида (237 мг, 0,62 ммоль, 2,00 экв.) в дихлорметане (4 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Взвесь концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка, колонка XBridge Shield RP18 OBD, 5 мкм, 19*150 мм; подвижная фаза, вода (0,05% NH₃H₂O) и CH₃CN (48,0% CH₃CN до 66,0% за 8 мин); детектор, УФ 254 нм. В результате получали 28,6 мг (8%) целевого соединения в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭРИ, *m/z*) [M+1]: 1184. ¹H ЯМР

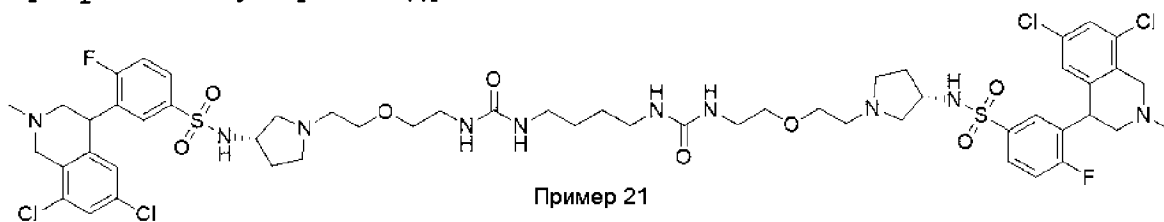
(400 МГц, метанол- d_4) δ 1,44–1,60 (м, 6H), 1,85–2,02 (м, 2H), 2,28 (с, 6H), 2,40 (тд, $J=10,3, 5,3$ Гц, 2H), 2,49 (д, $J=1,2$ Гц, 8H), 2,54–2,72 (м, 16H), 3,06 (дт, $J=9,8, 4,4$ Гц, 2H), 3,14 (д, $J=6,5$ Гц, 4H), 3,33 (п, $J=1,7$ Гц 4H), 3,42–3,59 (м, 10H), 3,63–3,81 (м, 4H), 4,27–4,52 (м, 2H), 6,62 (д, $J=7,0$ Гц 2H), 7,08 (д, $J=2,1$ Гц 2H), 7,33–7,43 (м, 4H), 7,69 (д, $J=1,7$ Гц 2H).

[00159] **Пример 20:** *N,N'*-[(3*S*,3'*S*)-(7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэйкозан-1,20-диил) бис(пирролидин-1,3-диил)] бис[5-(6-хлор-8-циано-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)-2-метилбензолсульфонамид].

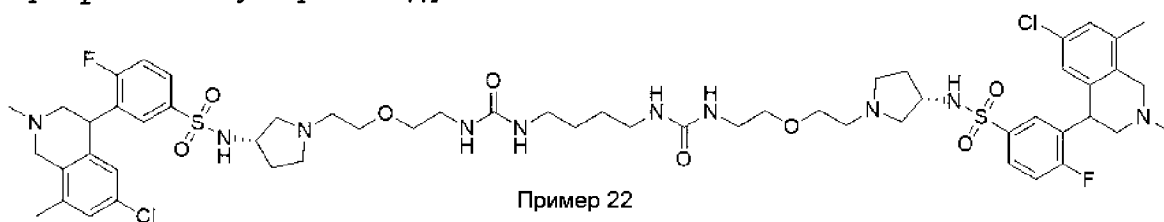


Пример 20 получали с использованием методик и промежуточных соединений из Примеров 8 и 19. ЖХМС (ЭРИ, m/z) $[M+1]$: 1205. ^1H ЯМР (300 МГц, метанол- d_4) δ 7,73 (д, $J=15,7$ Гц, 4H), 7,40 (с, 4H), 7,16 (с, 2H), 4,40 (с, 2H), 3,87 (с, 4H), 3,72 (с, 3H), 3,51 (д, $J=18,5$ Гц, 10H), 3,29 (с, 3H), 3,14 (с, 2H), 2,75 (с, 1H), 2,65 (с, 9H), 2,52 (с, 7H), 2,42 (д, $J=5,1$ Гц, 1H), 1,97 (с, 2H), 1,51 (с, 7H), 1,32 (с, 1H).

[00160] **Пример 21:** *N,N'*-[(3*S*,3'*S*)-(7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэйкозан-1,20-диил) бис(пирролидин-1,3-диил)] бис[3-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)-4-фторбензолсульфонамид].



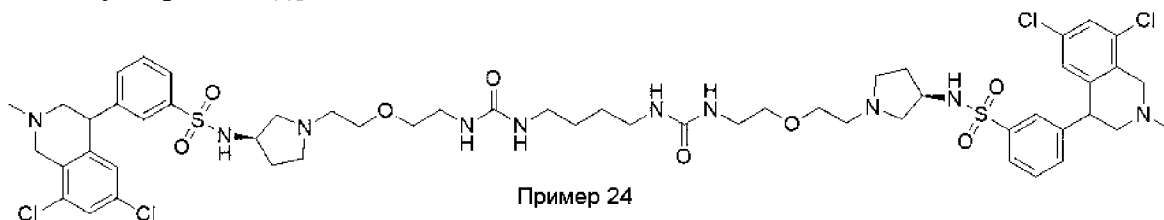
[00161] **Пример 22:** *N,N'*-[(3*S*,3'*S*)-(7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэйкозан-1,20-диил) бис(пирролидин-1,3-диил)] бис[3-(6-хлор-2,8-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)-4-фторбензолсульфонамид].



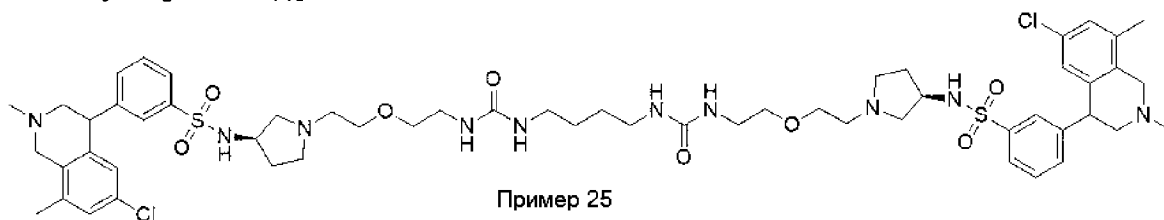
[00162] Пример 23: *N,N'*-[(3*S*,3'*S*)-(7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазайкозан-1,20-диил) бис (пирролидин-1,3-диил)] бис [3-(6-хлор-8-циано-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)-4-фторбензолсульфонамид].



[00163] Пример 24: *N,N'*-[(3*R*,3'*R*)-(7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэпикозан-1,20-диил) бис (пирролидин-1,3-диил)] бис[3-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил) бензолсульфонамид].



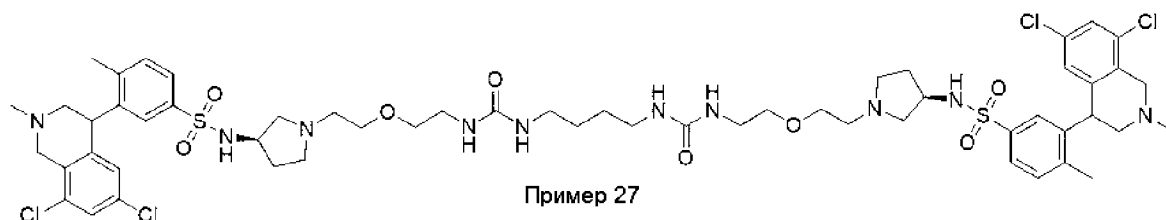
[00164] Пример 25: *N,N'*-[(3*R*,3'*R*)-(7,14-диоксо-3,18-диоксо-6,8,13,15-тетраазаэпикозан-1,20-диил) бис (пирролидин-1,3-диил)] бис[3-(6-хлор-2,8-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил) бензолсульфонамид].



[00165] Пример 26: *N,N'*-[(3*R*,3'*R*)-(7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазайкозан-1,20-диил) бис (пирролидин-1,3-диил)] бис [3-(6-хлор-8-циано-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил) бензолсульфонамид] .



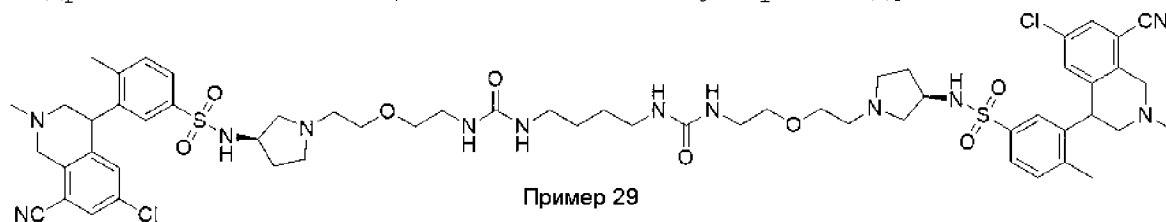
[00166] Пример 27: *N,N'*-[(3*R*,3'*R*)-(7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэпикозан-1,20-диил) бис (пирролидин-1,3-диил)] бис[3-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)-4-метилбензолсульфонамид].



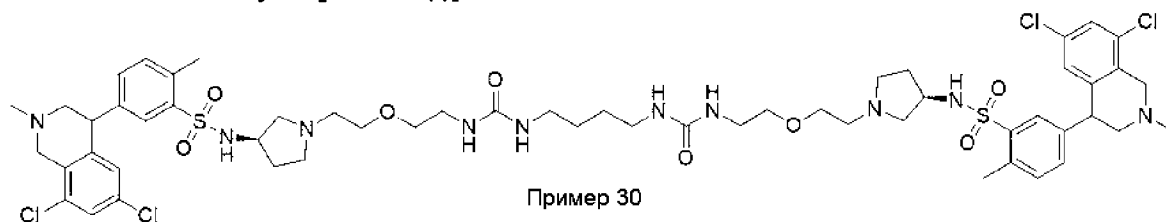
[00167] Пример 28: *N,N'*-[(3*R*,3'*R*)-(7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэйкозан-1,20-диил) бис (пирролидин-1,3-диил)] бис[3-(6-хлор-2,8-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)-4-метилбензолсульфонамид] .



[00168] Пример 29: *N,N'*-[(3*R*,3'*R*)-(7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэйкозан-1,20-диил) бис (пирролидин-1,3-диил)] бис[3-(6-хлор-8-циано-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)-4-метилбензолсульфонамид] .



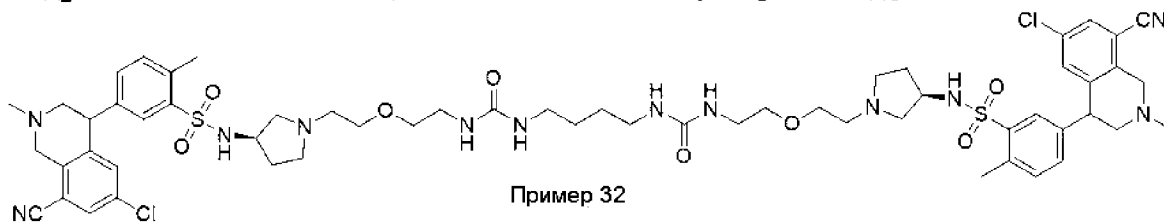
[00169] Пример 30: *N,N'*-[(3*R*,3'*R*)-(7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэйкозан-1,20-диил) бис (пирролидин-1,3-диил)] бис[5-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)-2-метилбензолсульфонамид] .



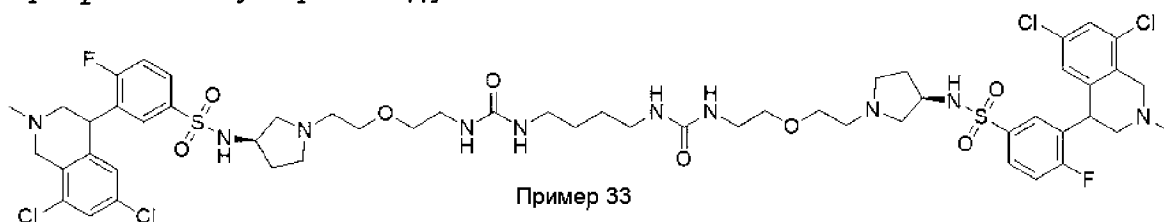
[00170] Пример 31: *N,N'*-[(3*R*,3'*R*)-(7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэйкозан-1,20-диил) бис (пирролидин-1,3-диил)] бис[5-(6-хлор-2,8-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)-2-метилбензолсульфонамид] .



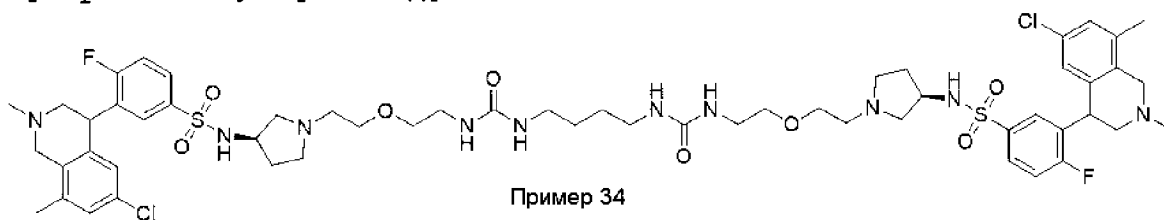
[00171] Пример 32: *N,N'*-[(3*R*,3'*R*)-(7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэйкозан-1,20-диил) бис (пирролидин-1,3-диил)] бис[5-(6-хлор-8-циано-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)-2-метилбензолсульфонамид].



[00172] Пример 33: *N,N'*-[(3*R*,3'*R*)-(7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэйкозан-1,20-диил) бис (пирролидин-1,3-диил)] бис[3-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)-4-фторбензолсульфонамид].



[00173] Пример 34: *N,N'*-[(3*R*,3'*R*)-(7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэйкозан-1,20-диил) бис (пирролидин-1,3-диил)] бис[3-(6-хлор-2,8-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)-4-фторбензолсульфонамид].



[00174] Пример 35: *N,N'*-[(3*R*,3'*R*)-(7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэйкозан-1,20-диил) бис (пирролидин-1,3-диил)] бис[3-(6-хлор-8-циано-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)-4-фторбензолсульфонамид].

CN1Cc2cc(Cl)ccc2N1C3=CC=C(C=C3)S(=O)(=O)N4CCN(CC4)CCOCCNC(=O)NCCCCNC(=O)NCCOCCN5CCN(CC5)S(=O)(=O)c6ccc(cc6)C7Cc8cc(Cl)ccc8N7C

Пример 36

CN1Cc2cc(C#N)c(Cl)cc2N1S(=O)(=O)c1ccc(cc1)N2CCN(CC2)CCOCCNC(=O)NCCCCNC(=O)NCCOCCN3CCN(CC3)S(=O)(=O)c1ccc(cc1)C2Cc3cc(C#N)c(Cl)cc3N2

Пример 37

The reaction scheme illustrates the synthesis of compound (II) from INT-S9 through four stages:

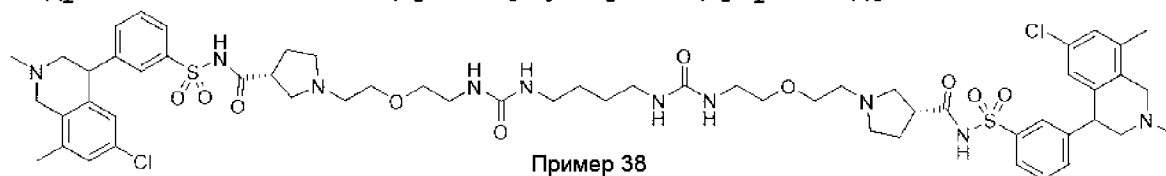
- Stage A:** INT-S9 (a quinoline derivative with a sulfonamide group) is converted to INT-AS1 (a quinoline derivative with a sulfonamide group).
- Stage B:** INT-AS1 is converted to INT-AS2 (a quinoline derivative with a sulfonamide group) using a linker (Линкер) and NHPG.
- Stage C:** INT-AS2 is converted to INT-AS3 (a quinoline derivative with a sulfonamide group) using a linker (Линкер) and NHPG.
- Stage D:** INT-AS3 is converted to compound (II) (a quinoline derivative with a sulfonamide group) using a linker (Линкер) and NHPG.

[00177] Исходя из сульфонилхлоридов INT-S9, описанных ранее, первичные сульфонамиды INT-AS1 образуются по реакции с эквивалентом аммиака при использовании гидроксида аммония,

аммиака в метаноле или тому подобного. Затем эквиваленты карбоновых кислот, включая защищенные аминокислоты, активируют посредством образования хлорангидридов кислот (с использованием оксалилхлорида, тионилхлорида и т. д.) или активированных сложных эфиров (с использованием таких реагентов реакции сочетания, как CDI, HATU, EDC, DCC, DIC и т. д.). Эти активированные группы затем обрабатывают сульфонамидом INT-AS1 на **Стадии В**, чтобы получить *N*-ацилсульфонамид INT-AS2. Защитную группу PG удаляют в пригодных условиях, таких как ТФУ или HCl в случае Boc или с использованием NaOH или K₂CO₃ или подобного в случае трифторацетамида, что дает INT-AS3 на **Стадии С**. Наконец, на **Стадии D**, димерный продукт образуется при обработке амина INT-AS3 1,4-диизоцианатобутаном или другим симметричным активным реагентом, чтобы получить соединения структуры (II).

[00178] Следующие примеры получают в соответствии с Общей схемой получения соединений структуры (II).

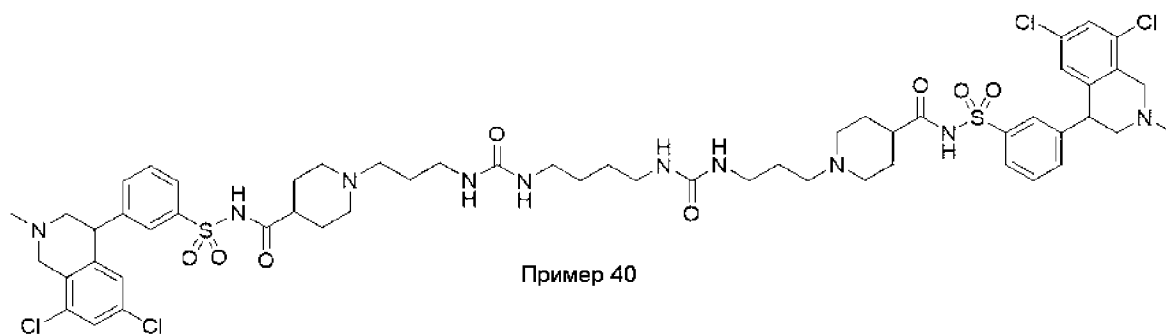
[00179] **Пример 38:** 1,1'-[(3*R*,3'*R*)-(7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэйкозан-1,20-диил) бис (пирролидин-1,3-диил)] бис [N-([3-(6-хлор-2,8-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил) фенил] сульфонил) формамид].



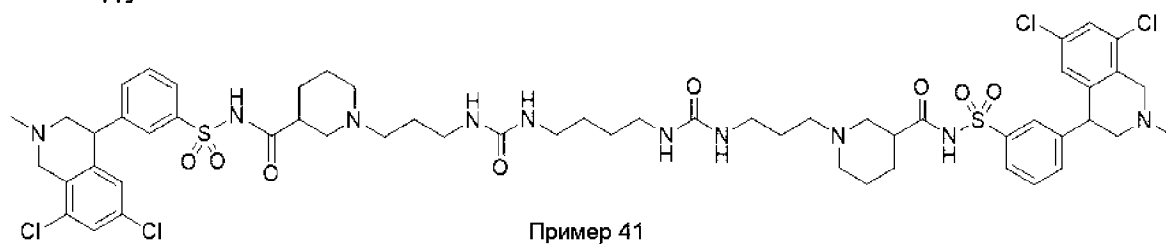
[00180] **Пример 39:** 1,1'-[(3*R*,3'*R*)-(7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэйкозан-1,20-диил) бис (пирролидин-1,3-диил)] бис [N-([3-(6-хлор-8-циано-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил) фенил] сульфонил) формамид].



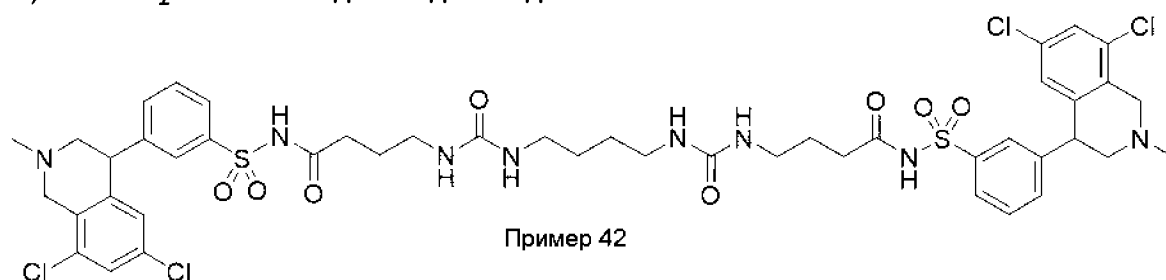
[00181] **Пример 40:** 1,1'-(5,12-диоксо-4,6,11,13-тетраазагексадекан-1,16-диил) бис [N-([3-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил) фенил] сульфонил) пиперидин-4-карбоксамид].



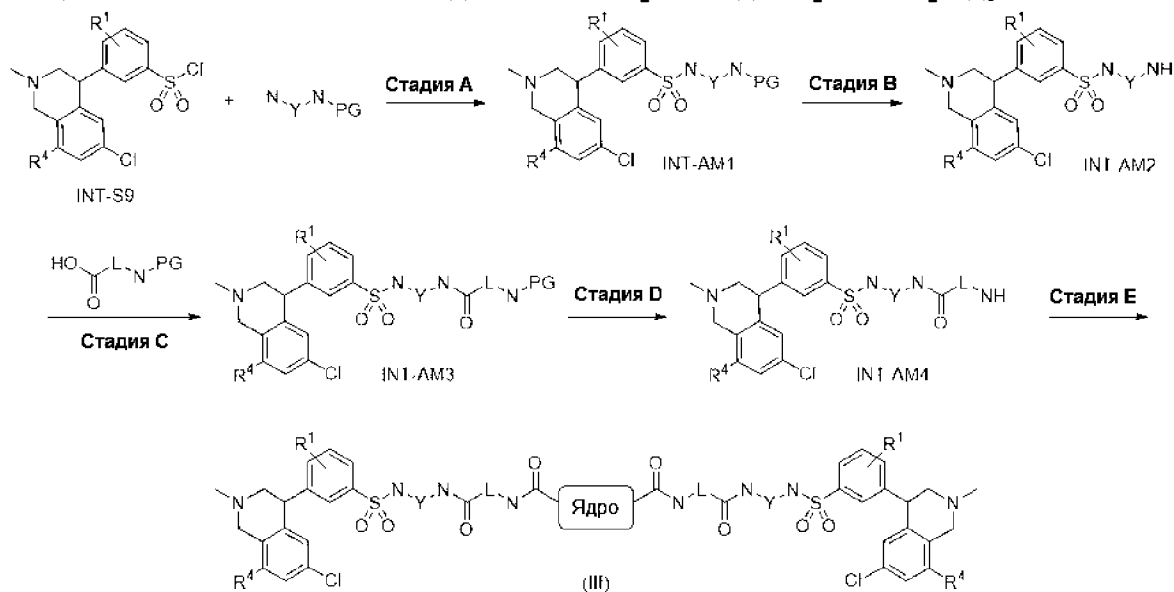
[00182] Пример 41: 1,1'-((5,12-диоксо-4,6,11,13-тетраазагексадекан-1,16-диил) бис [N-([3-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил) фенил] сульфонил) пиперидин-3-карбоксамид] .



[00183] Пример 42: N¹,N¹⁸-бис ([3-(6,8-дихлор-2-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил) фенил] сульфонил) -6,13-диоксо-5,7,12,14-тетраазаоктадекандиамид.



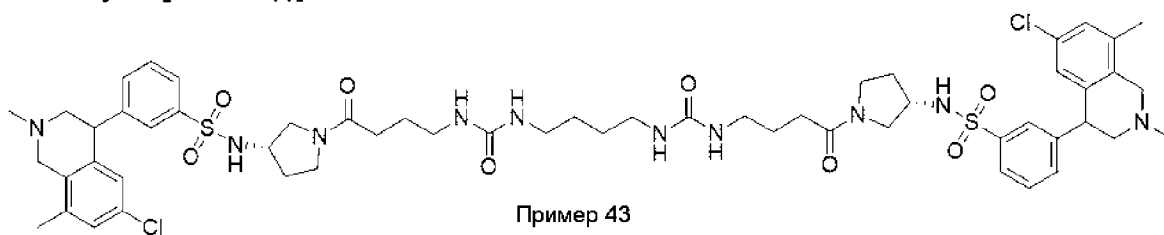
Общая схема синтеза амидных линкерных димерных продуктов:



[00184] В соответствии с Общей схемой синтеза соединений структуры (III), ранее описанный сульфонилхлорид INT-S9 объединяют с монозащищенным диаминам субстратом (ациклическим или нециклическим) в присутствии основания, такого как триэтиламин, пиридин, карбонат натрия или калия или тому подобное, что дает сульфонамид INT-AM1. Защитную группу PG удаляют в подходящих условиях, таких как трифторуксусная кислота или хлороводород для Вос-группы или гидроксид натрия или карбонат натрия в метаноле для трифторацетамида. Полученный амин (INT-AM2) приводят в контакт с защищенной аминокислотой или другим субстратом с замаскированной реакционноспособной функциональной группой посредством образования хлорангидрида кислоты с оксалилхлоридом или тионилхлоридом или с использованием реагентов реакции сочетания, таких как EDC, CDI, DCC, HATU и тому подобное, что дает амиды INT-AM3. Удаление защитной группы PG в пригодных условиях, таких как трифторуксусная кислота или хлороводород для Вос-группы или гидроксид натрия или карбонат натрия в метаноле для трифторацетамида дает требуемый амин INT-AM4 на **Стадии D**. Димеризация с подходящей бифункциональной молекулой «ядра», такой как 1,1'-карбонилдиимидазол или 1,4-диизоцианатобутан в присутствии основания, включая аминные основания, такие как триэтиламин или пиридин, или карбонаты, если необходимо, дает соединения структуры (III).

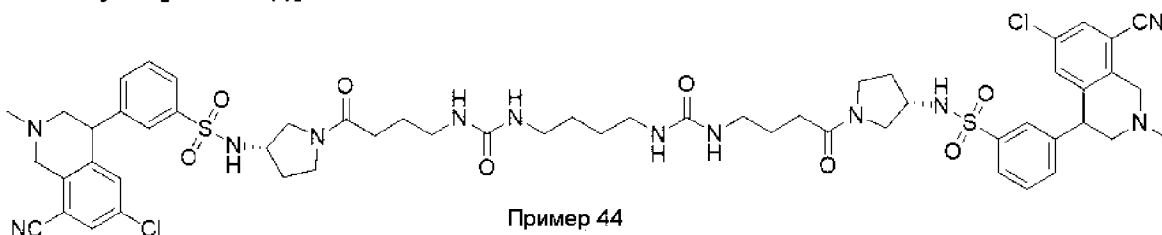
[00185] Следующие примеры синтезируют по Общей реакционной схеме для соединений структуры (III) с использованием подходящих сульфонамидов INT-S9, монозащищенным диаминов, таких как (R)- и (S)-1-Вос-3-аминопирролидин или 1-Вос-4-аминопиперидин, защищенных аминокислот и бифункциональных соединений-ядер.

[00186] **Пример 43:** *N,N'*-[(3*S*,3'*S*)-(6,13-диоксо-5,7,12,14-тетраазаоктадекандиоил) бис(пирролидин-1,3-диил)] бис[3-(6-хлор-2,8-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил) бензолсульфонамид].

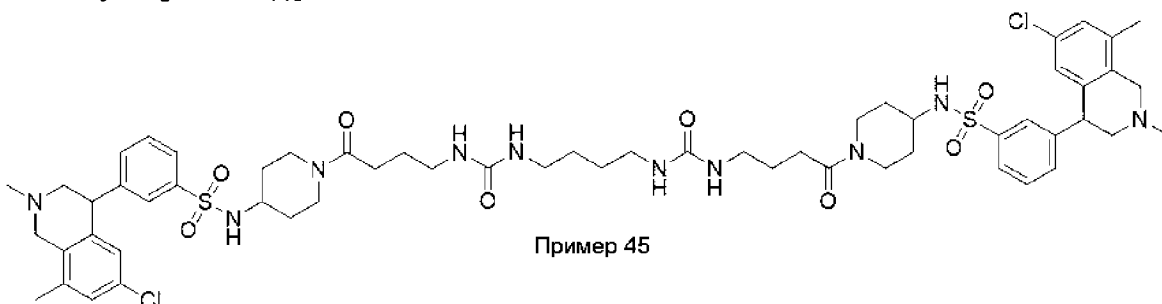


[00187] **Пример 44:** *N,N'*-[(3*S*,3'*S*)-(6,13-диоксо-5,7,12,14-тетраазаоктадекандиоил) бис(пирролидин-1,3-диил)] бис[3-(6-хлор-8-

циано-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил) бензолсульфонамид].



[00188] Пример 45: *N,N'*-[(6,13-диоксо-5,7,12,14-тетраазаоктадекандиоил) бис (пиперидин-1,4-диил)] бис [3-(6-хлор-2,8-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил) бензолсульфонамид] .



[00189] Пример 46: *N,N'*-[(6,13-диоксо-5,7,12,14-тетраазаоктадекандиоил) бис (пиперидин-1,4-диил)] бис [3-(6-хлор-8-циано-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил) бензолсульфонамид] .

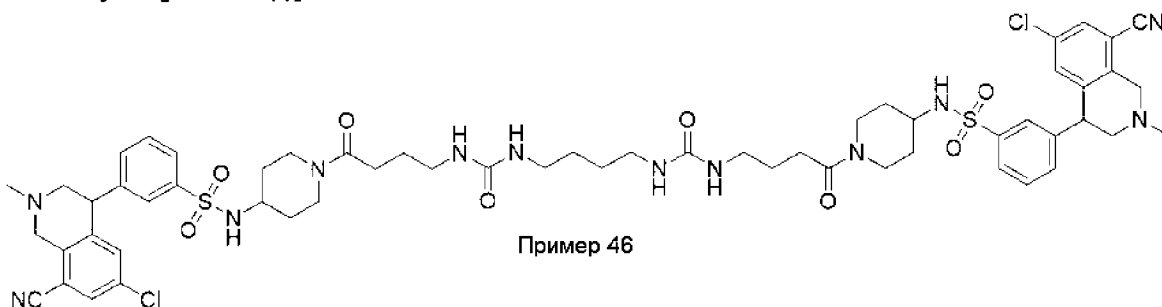


Схема синтеза линкерных димерных продуктов с геминальными диметильными группами:

[00190] **Стадия А:** В 3-горлую круглодонную колбу вместимостью 100 мл, которую продували и в которой поддерживали инертную атмосферу с помощью азота, помещали метил-3-гидрокси-2,2-диметилпропаноат (1,32 г, 10 ммоль, 1 экв.), CH_2Cl_2 (40 мл) и 2,6-лутидин (1,6 г, 15 ммоль, 1,5 экв.). Затем по каплям добавляли трифторметансульфоновый ангидрид (Tf_2O , 3,39 г, 12 ммоль, 1,2 экв.) при -78°C . Полученный раствор перемешивали в течение 15 мин при -78°C , а затем постепенно нагревали до комнатной температуры в течение 3 ч. Полученный раствор

разбавляли 100 мл этилацетата и затем промывали 1×50 мл воды, 2×40 мл 2 М хлороводорода и 2×40 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия. Смесь сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. В результате получали 2,64 г (100% неочищенного) метил-2,2-диметил-3-[(трифторметан)сульфонилокси]пропаноата INT-G1 в виде коричневого масла.

[00191] **Стадия В:** В круглодонную колбу вместимостью 100 мл помещали трифлат INT-G1 (2,64 г, 10 ммоль, 2 экв.), 2-(2-азидоэтокси)этан-1-ол (INT-Y1, 650 мг, 5 ммоль, 1 экв.) и ДМФА (40 мл). Затем порциями добавляли гидрид натрия (60% в масле, 400 мг, 10 ммоль, 2 экв.) при 0 °С. Полученную взвесь перемешивали в течение 14 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили путем медленного добавления 100 мл воды и экстрагировали 3×50 мл этилацетата. Объединенные органические слои промывали 1×100 мл воды и 1×100 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. В результате получали 1,23 г (100% неочищенного) метил-3-[2-(2-азидоэтокси)этокси]-2,2-диметилпропаноата (INT-G2) в виде коричневого масла.

[00192] **Стадия С:** В круглодонную колбу вместимостью 100 мл помещали сложный эфир INT-G2 (3,68 г, 15 ммоль, 1 экв.), тетрагидрофуран (30 мл) и воду (20 мл). Затем добавляли порциями при комнатной температуре LiOH-H₂O (1,26 г, 30 ммоль, 2 экв.) Полученный раствор перемешивали в течение 4 ч при 50 °С. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой. Летучие соединения удаляли под вакуумом и полученную смесь промывали 2×30 мл петролейного эфира. Значение pH водного слоя доводили до 1-2 с помощью 3 М водного раствора хлороводорода и экстрагировали 3×40 мл CH₂Cl₂. Объединенные органические слои промывали 1×50 мл воды и 1×50 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. В результате получали 2,4 г (69% неочищенной) 3-[2-(2-азидоэтокси)этокси]-2,2-диметилпропановой кислоты (INT-G3) в виде светло-желтого масла.

[00193] **Стадия D:** В круглодонную колбу вместимостью 100 мл помещали карбоновую кислоту INT-G3 (2,4 г, 10,4 ммоль, 1 экв.), толуол (30 мл) и триэтиламин (2,1 г, 20,8 ммоль, 2 экв.). Затем

по каплям добавляли DPPA (4,1 г, 14,9 ммоль, 1,5 экв.) при перемешивании при комнатной температуре. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Добавляли воду (10 мл) и полученной суспензии давали реагировать при перемешивании в течение еще 14 ч при нагревании с обратным холодильником. Полученный раствор разбавляли 40 мл воды и хлороводородом (3 M_(водн), 20 мл). Полученную смесь промывали 1×50 мл петролейного эфира. Значение pH водного слоя доводили до 13–14 с помощью гидроксида натрия и экстрагировали 3×50 мл CH₂Cl₂. Объединенные органические слои промывали 1×50 мл воды и 1×50 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. В результате получали 1,5 г (71% неочищенного) 1-(2-амино-2-метилпропокси)-2-(2-азидоэтокси)этана (INT-G4) в виде светло-желтого масла.

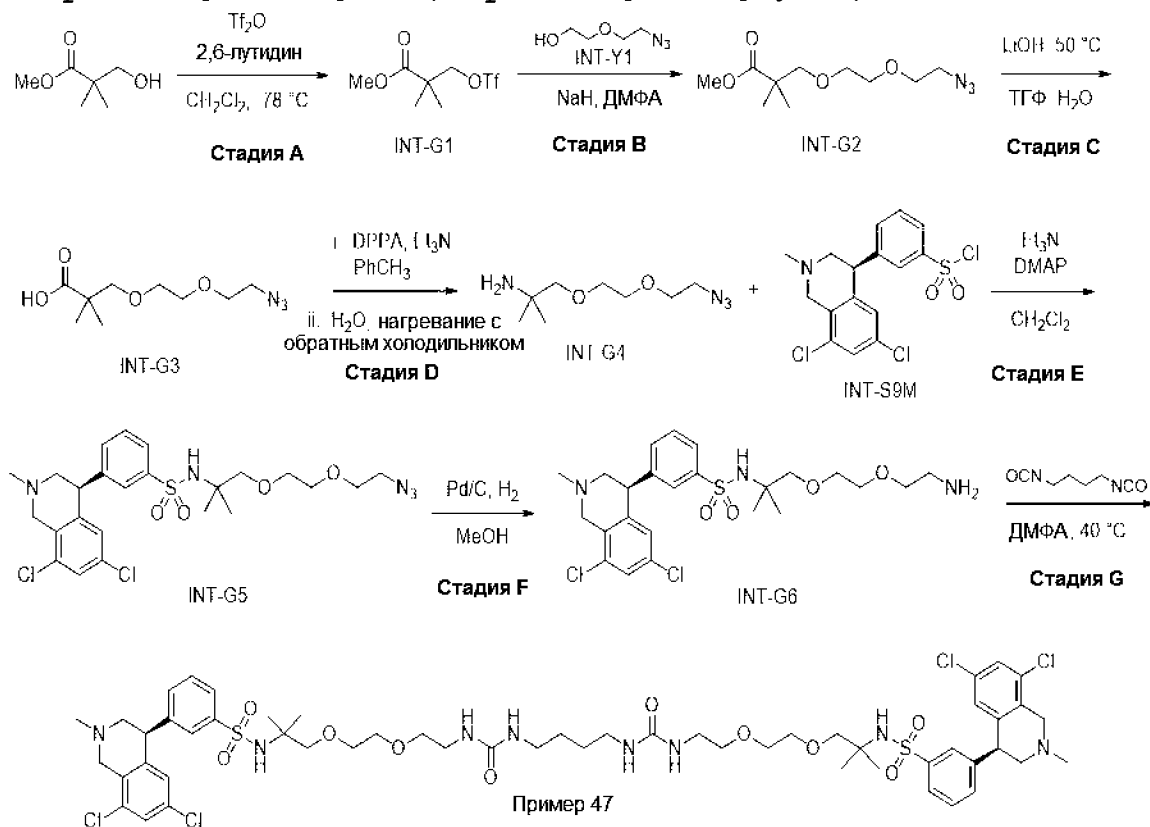
[00194] **Стадия Е:** В круглодонную колбу вместимостью 50 мл помещали амин INT-G4 (202 мг, 1 ммоль, 2 экв.), CH₂Cl₂ (20 мл) и триэтиламин (102 мг, 1 ммоль, 2 экв.). Затем добавляли 3-[(4S)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил]бензол-1-сульфонилхлорида гидрохлорид (Charmont et al, WO 2010078449, 210 мг, 0,5 ммоль, 0,5 экв.) порциями при комнатной температуре. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток вводили в колонку с силикагелем с помощью этилацетата/петролейного эфира (1:2-2:1), что давало 180 мг (66%) (4S)-4-[3-([1-[2-(2-азидоэтокси)этокси]-2-метилпропан-2-ил]сульфамоил)фенил]-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (INT-G5) в виде желтого масла.

[00195] **Стадия F:** В круглодонную колбу вместимостью 100 мл помещали азид INT-G5 (300 мг, 0,54 ммоль, 1 экв.), метанол (50 мл) и палладий на угле (30 мг). В вышеуказанную смесь вводили H_{2(g)}. Полученный раствор энергично перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Твердые вещества удаляли фильтрованием и фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток вводили в колонку с силикагелем с использованием CH₂Cl₂/метанола (10:1), что давало 120 мг (42%) N-[1-[2-(2-аминоэтокси)этокси]-2-метилпропан-2-ил]-3-[(4S)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил]бензол-1-сульфонамида (INT-G6) в виде белого твердого вещества.

[00196] **Стадия G:** В круглодонную колбу вместимостью 100 мл

помещали амин INT-G6 (120 мг, 0,23 ммоль, 1 экв.), ДМФА (4,8 мл) и 1,4-диизоцианатобутан (5,8 мг, 0,04 ммоль, 0,50 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ночи при 40 °С. Твердые вещества отфильтровывали и неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖЗ при следующих условиях: колонка, препаративная колонка XBridge C18 OBD, 19*150 мм; 5 мкм; подвижная фаза, вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃) и ACN (55,0% ACN до 95,0% за 8 мин); детектор, УФ 254 нм.

[00197] **Пример 47:** 3-(2-[2-[2-([3-[(4S)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил]бензол]сульфонамидо)-2-метилпропокси]этокси]этил)-1-(4-[[2-[2-[2-([3-[(4S)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил]бензол]сульфонамидо)-2-метилпропокси]этокси]этил)карбамоил]амино]бутил)мочевина.



[00198] **Стадии А-Г** давали 39 мг (14%) целевого соединения в виде белого твердого вещества. МС (m/z): 1201,05 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (метанол-*d*₄, 400 МГц) δ 7,87–7,80 (м, 2H), 7,68 (с, 2H), 7,57–7,50 (м, 4H), 7,37 (с, 2H), 6,78 (с, 2H), 4,42 (т, $J=6,8$ Гц, 2H), 3,73 (АВ к, $J=16,0$ Гц, 4H), 3,60–3,48 (м, 12H), 3,32–3,28 (м, 8H), 3,14–3,04 (м, 6H), 2,67 (дд, $J=11,6$ Гц, 8,0 Гц, 2H), 2,53 (с, 6H), 1,47 (с, 4H), 1,11 (д, $J=8,4$ Гц 12H).

Иллюстративная схема синтеза аминспиртовых линкерных димерных продуктов:

[00199] **Стадия А:** В круглодонную колбу вместимостью 250 мл помещали *трет*-бутил-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат (564,2 мг, 2,80 ммоль, 1 экв.), ДМФА (100 мл) и INT-Y2 (750 мг, 2,63 ммоль, 1,1 экв.). Затем добавляли несколькими порциями при 0°C 60% гидрид натрия (260 мг, 6,5 ммоль, 2,5 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при 30°C. Затем реакционную смесь гасили путем добавления 50 мл воды и экстрагировали 3×100 мл этилацетата. Объединенные органические слои промывали 3×150 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. В результате получали 800 мг (неочищенного) *трет*-бутил-4-[2-(2-азидоэтокси)этокси]пиперидин-1-карбоксилата (INT-AA1) в виде бесцветного масла.

[00200] **Стадия В:** В круглодонную колбу вместимостью 100 мл помещали INT-AA1 (800 мг, 2,54 ммоль, 1 экв.), CH₂Cl₂ (100 мл) и трифторуксусную кислоту (10 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин. при комнатной температуре. Значение pH раствора довели до 14 с помощью насыщенного водного раствора гидрокарбоната калия и экстрагировали 3×150 мл CH₂Cl₂. Объединенные органические слои промывали 3×150 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. В результате получали 350 мг (неочищенного) 4-[2-(2-азидоэтокси)этокси]пиперидина (INT-AA2) в виде бесцветного масла.

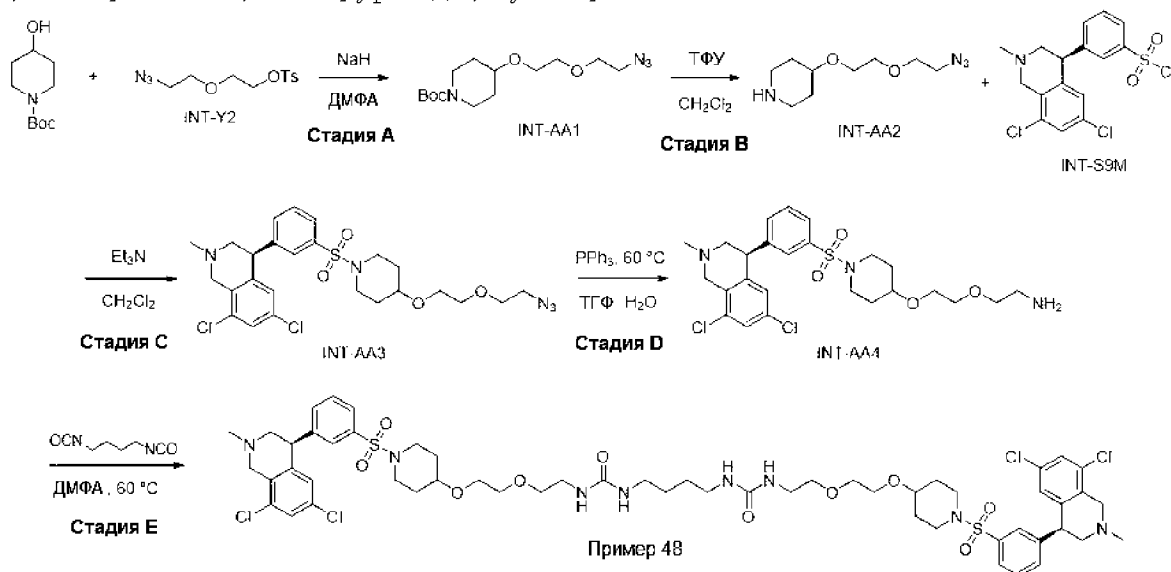
[00201] **Стадия С:** В круглодонную колбу вместимостью 250 мл помещали амин INT-AA2 (350 мг, 1,63 ммоль, 2 экв.), сульфонилхлорид INT-SM9 (700 мг, 1,79 ммоль, 1 экв.), CH₂Cl₂ (15 мл) и триэтиламин (3 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток вводили в колонку с силикагелем с помощью этилацетата/петролейного эфира (1:1), что давало 700 мг (69%) (4*S*)-4-(3-[4-[2-(2-азидоэтокси)этокси]пиперидин-1-сульфонил]фенил)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (INT-AA3) в виде светло-желтого твердого вещества.

[00202] **Стадия D:** В круглодонную колбу вместимостью 250 мл, которую продували и в которой поддерживали инертную атмосферу с помощью азота, помещали азид INT-AA3 (700 мг, 1,23 ммоль, 1 экв.), тетрагидрофуран (150 мл), воду (30 мл) и PPh₃ (645,7 мг, 2,46 ммоль, 2 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 3

ч при 60 °С. Реакционную смесь затем гасили добавлением 25 мл воды и экстрагировали 3×150 мл CH₂Cl₂. Объединенные органические слои промывали 3×250 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Остаток вводили в колонку с силикагелем с использованием CH₂Cl₂:метанола:триэтиламина (10:1:0,1), что давало 350 мг (52%) 2-(2-[[1-[(3-[(4S)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил]бензол]сульфонил)пиперидин-4-ил]окси]этокси)этан-1-амин (INT-AA4) в виде желтого твердого вещества.

[00203] Стадия Е: В круглодонную колбу вместимостью 100 мл помещали INT-AA4 (100 мг, 0,18 ммоль, 1 экв.), ДМФА (30 мл) и 1,4-диизоцианатобутан (11 мг, 0,08 ммоль, 0,45 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при 60 °С. Твердые вещества собирали фильтрованием. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка, препаративная колонка XBridge C18 OBD, 19×250 мм, 5 мкм; подвижная фаза, вода и ACN (75,0% ACN до 93,0% за 8 мин); детектор, УФ 254 нм.

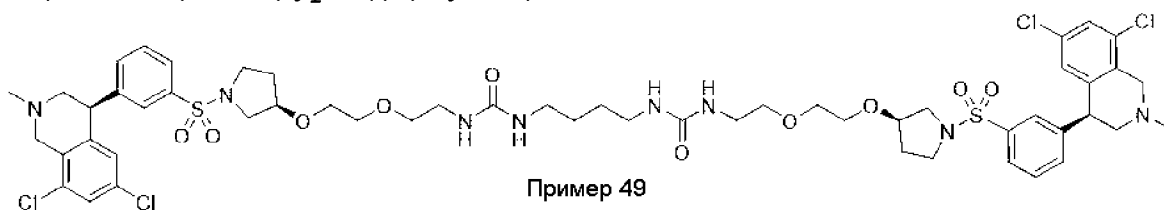
[00204] **Пример 48:** 1-[2-(2-[(1-[(3-[(S)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил]фенил)сульфонил]пиперидин-4-ил)окси]этокси)этил]-3-[4-(3-[2-(2-[(1-[(3-[(S)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил]фенил)сульфонил]пиперидин-4-ил)окси]этокси)этил]уреидо)бутил]мочевина.



[00205] Стадии А–Е давали 45,3 мг (20%) целевого соединения в виде белого твердого вещества. МС (*m/z*): 1225,55 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (метанол-*d*₄, 400 МГц) δ 7,67 (т, *J*=3,0 Гц, 2H), 7,62–7,50 (м,

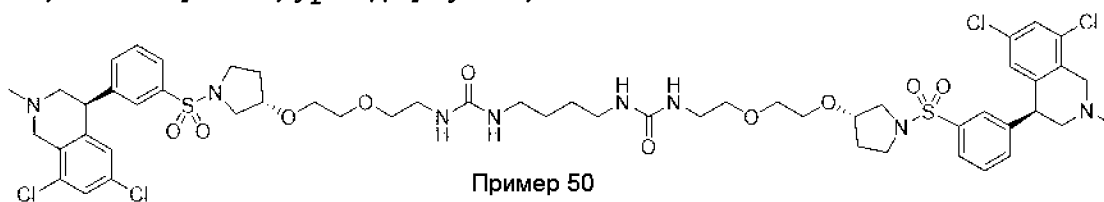
6H), 7,36 (д, $J=2,8$ Гц, 2H), 6,81 (с, 2H), 4,41 (д, $J=6,8$ Гц, 2H), 3,70 (AB к, $J=17,2$ Гц, 4H), 3,54 (т, $J=5,4$ Гц, 8H), 3,49–3,36 (м, 7H), 3,30–3,20 (м, 8H), 3,10 (дд, $J=5,6, 5,6$ Гц, 4H), 3,10–2,98 (м, 2H), 2,85–2,70 (м, 4H), 2,66 (дд, $J=6,4, 5,4$ Гц, 2H), 2,47 (с, 6H), 1,86 (т, $J=5,0$ Гц, 4H), 1,62 (д, $J=3,6$ Гц, 4H), 1,48 (т, $J=4,2$ Гц, 4H), 1,31–1,28 (м, 1H), .

[00206] **Пример 49:** 1-(2-(2-((R)-1-((3-((S)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)фенил)сульфонил)пирролидин-3-ил)окси)этокси)этил)-3-(4-(3-(2-(2-((R)-1-((3-((S)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)фенил)сульфонил)пирролидин-3-ил)окси)этокси)этил)уреидо)бутил)мочевина.



[00207] Исходя из 1-Вос-3-(R)-гидрокси-пирролидина, Стадии А–Е давали неочищенный продукт, который очищали препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка, препаративная колонка XBridge C18 OBD, 5 мкм, 19*150 мм; подвижная фаза, вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3) и ACN (40,0% ACN до 65,0% за 8 мин); детектор, УФ 254 нм. В результате получали 25,2 мг (7%) целевого соединения в виде белого твердого вещества. МС (m/z): 1197,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (метанол- d_4 , 400 МГц) δ 7,76–7,75 (м, 2H), 7,61–7,59 (м, 6H), 7,38 (д, $J=2,0$ Гц, 2H), 6,84 (с, 2H), 4,46–4,42 (м, 2H), 4,03–4,02 (м, 2H), 3,73 (AB к, $J=6,0$ Гц, 5H), 3,51–3,41 (м, 4H), 3,29–3,25 (м, 7H), 3,20–3,13 (м, 6H), 3,05–3,03 (м, 2H), 2,68–2,65 (м, 2H), 2,50 (с, 6H), 1,97–1,94 (м, 2H), 1,88–1,83 (м, 2H), 1,50–1,47 (м, 5H), 1,37–1,32 (м, 2H).

[00208] **Пример 50:** 1-(2-[2-((S)-1-[3-((S)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил]фенил)сульфонил]пирролидин-3-ил]окси)этокси)этил)-3-(4-[3-(2-[2-((S)-1-[3-((S)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил]фенил)сульфонил]пирролидин-3-ил]окси)этокси)этил)уреидо)бутил)мочевина.



[00209] Исходя из 1-Вос-3-(*S*)-гидроксипирролидина, **Стадии А-Е** давали неочищенный продукт, который очищали препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка, препаративная колонка XBridge C18 OBD, 5 мкм, 19*150 мм; подвижная фаза, вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃) и ACN (60,0% ACN до 80,0% за 8 мин); детектор, УФ 254 нм. В результате получали 50,4 мг (12%) целевого соединения в виде белого твердого вещества. МС (*m/z*): 1197,3 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (метанол-*d*₄, 400 МГц) δ 7,77-7,65 (м, 2H), 7,65 (с, 2H), 7,58 (д, *J*=1,6 Гц, 4H), 7,38 (д, *J*=2,0 Гц, 2H), 6,88 (д, *J*=1,6 Гц, 2H), 4,89-4,43 (м, 2H), 4,03-4,02 (м, 2H), 3,72 (AB к, *J*=15,2 Гц, 4H), 3,46-3,40 (м, 13H), 3,30-3,24 (м, 12H), 3,16-3,13 (м, 4H), 3,06-3,02 (м, 2H), 2,51 (с, 6H), 2,68 (к, *J*=6,4 Гц, 2H), 1,96-1,93 (м, 2H), 1,82-1,80 (м, 2H), 1,51-1,49 (м, 4H).

Схема синтеза α-алкильных линкерных димерных продуктов:

[00210] **Стадия А:** В круглодонную колбу вместимостью 250 мл помещали сульфонилхлорид INT-S9M (600 мг, 1,40 ммоль, 1 экв.), (2*R*)-2-амино-3-метилбутан-1-ол (507 мг, 4,91 ммоль, 3,5 экв.), CH₂Cl₂ (50 мл) и триэтиламин (0,9 мл, 5 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток вводили в колонку с силикагелем с использованием CH₂Cl₂/метанола (25:1), что давало 515 мг (80%) (2*R*)-S-[3-[(4*S*)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил]фенил]-1-гидрокси-3-метилбутан-2-сульфонамида (INT-AA5) в виде белого твердого вещества.

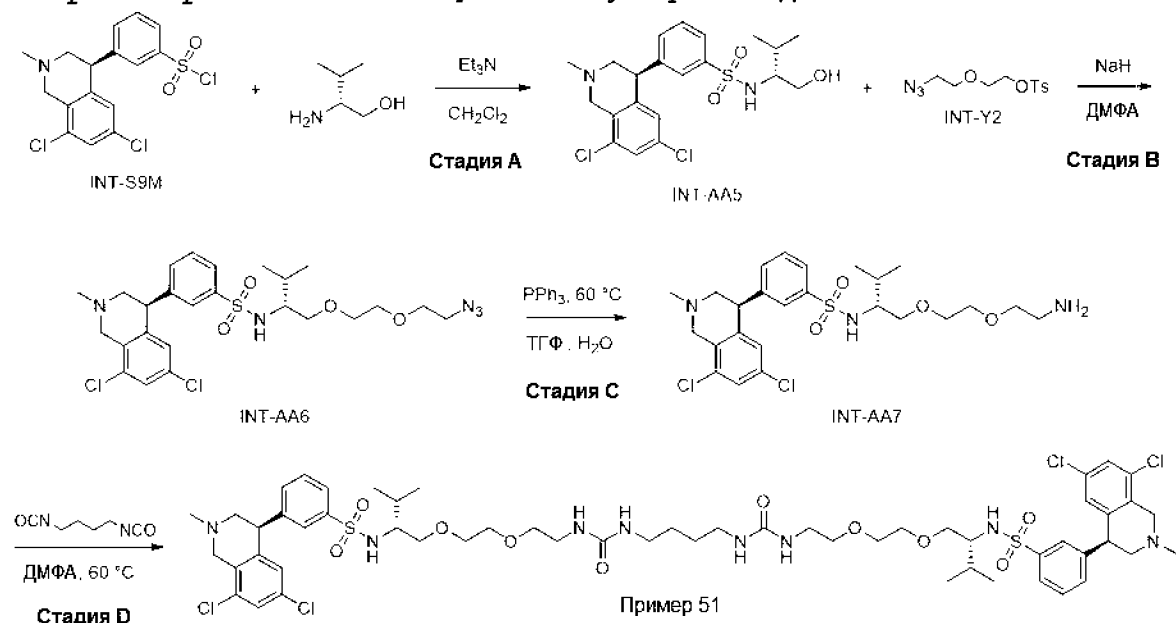
[00211] **Стадия В:** В круглодонную колбу вместимостью 100 мл, которую продували и в которой поддерживали инертную атмосферу с помощью азота, помещали спирт INT-AA5 (510 мг, 1,11 ммоль, 1 экв.), тозилат INT-Y2 (477 мг, 1,67 ммоль, 1,5 экв.), ДМФА (20 мл) и 95% гидрид натрия (178 мг, 7,42 ммоль, 4 экв.). Полученную взвесь перемешивали в течение ночи при 30 °С. Реакционную смесь затем гасили добавлением 50 мл воды и экстрагировали 3×100 мл этилацетата. Объединенные органические слои промывали 2×50 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, концентрировали под вакуумом и сушили в печи при пониженном давлении. Остаток вводили в колонку с силикагелем с помощью CH₂Cl₂/метанола (20:1), что давало 283 мг (44%) (4*S*)-4-(3-[[(2*R*)-1-[2-(2-азидоэтокси)этокси]-3-метилбутан-2-ил]сульфамойл]фенил)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (INT-AA6) в виде

желтого масла.

[00212] **Стадия С:** В круглодонную колбу вместимостью 250 мл помещали азид INT-AA6 (270 мг, 0,47 ммоль, 1 экв.), тетрагидрофуран (54 мл), воду (7 мл) и трифенилфосфин (372 мг, 1,42 ммоль, 3 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 60°C на масляной бане. Полученный раствор разбавляли водой и экстрагировали 3×50 мл CH₂Cl₂. Объединенные органические слои промывали 1×50 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Остаток вводили в колонку с силикагелем с использованием CH₂Cl₂/метанола (10:1), что давало 156 мг (61%) N-[(2R)-1-[2-(2-аминоэтоксид)этокси]-3-метилбутан-2-ил]-3-[(4S)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил]бензил-1-сульфонамида (INT-AA7) в виде желтого масла.

[00213] **Стадия D:** В круглодонную колбу вместимостью 50 мл помещали амин INT-AA7 (156 мг, 0,29 ммоль, 1 экв.), ДМФА (7 мл) и 1,4-диизоцианатобутан (20 мг, 0,14 ммоль, 0,5 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при 60°C на масляной бане. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом.

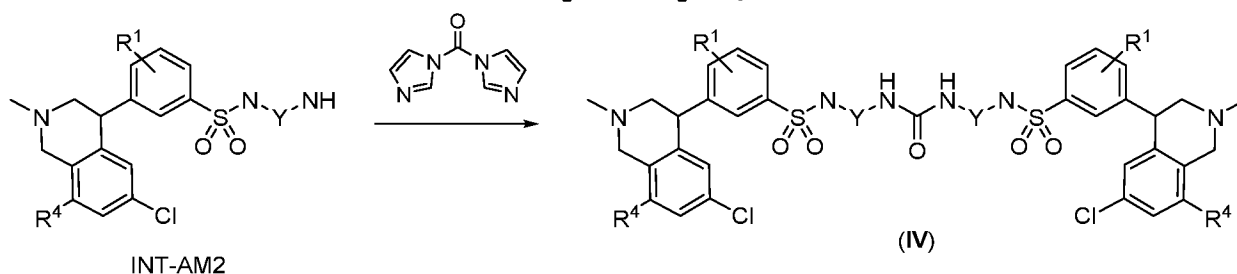
[00214] **Пример 51:** 3-[(S)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил]-N-[(3R,28R)-28-[(3-[(S)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил]фенил)сульфонамидо]-2,29-диметил-12,19-диоксо-5,8,23,26-тетраокса-11,13,18,20-тетраазатриаконтан-3-ил]бензолсульфонамид.



[00215] Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка, препаративная колонка XBridge C18 OBD, 19×250 мм; подвижная фаза, вода (10 ммоль/л

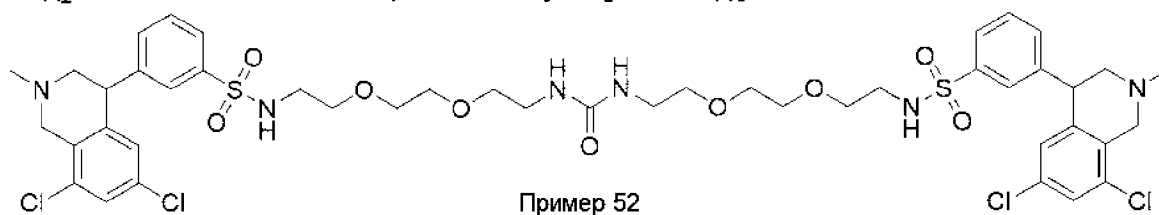
NH_4HCO_3) и ACN (75,0% ACN до 90,0% за 9 мин); детектор, УФ 254 нм. В результате получали 31,6 мг (18%) целевого соединения в виде белого твердого вещества. МС (m/z): 1229,55 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ 7,82–7,67 (м, 4H), 7,50–7,40 (м, 4H), 7,25 (к, $J=3,4$ Гц, 2H), 6,70 (к, $J=3,4$ Гц, 2H), 5,95 (д, $J=3,4$ Гц, 2H), 5,40 (к, $J=5,6$ Гц, 2H), 5,02 (с, 2H), 4,30 (с, 2H), 3,82–3,48 (м, 15H) 3,45–3,30 (м, 6H), 3,25–3,10 (м, 7H), 3,05–2,95 (м, 4H), 2,72–2,60 (м, 2H), 2,48 (с, 6H), 1,90–1,80 (м, 2H), 1,46 (с, 4H), 1,25 (с, 1H), 0,81 (к, $J=3,8$ Гц, 12H).

Общая схема синтеза димерных продуктов на основе мочевины:

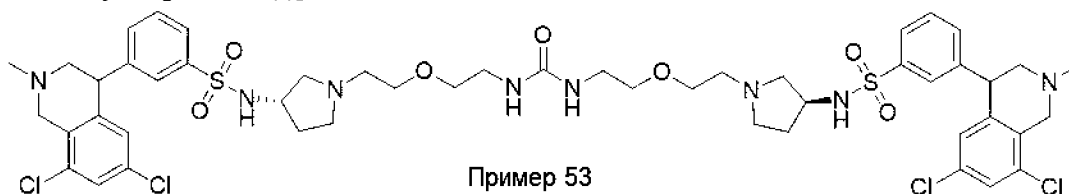


[00216] В соответствии с Общей схемой синтеза соединений структуры (IV), разработанные структуры, такие как INT-AM2, «мономеры», димеризуют в симметричную мочевины (IV) по реакции с 1,1'-карбонилдиимидазолом или *p*-нитрофенилхлорформиатом или тому подобным. Через эту стадию получают такие соединения, как Пример 52 и 53.

[00217] **Пример 52:** *N,N'*-(10-оксо-3,6,14,17-тетраокса-9,11-дiazанонадекан-1,19-диил) бис[3-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил) бензолсульфонамид] .



[00218] **Пример 53:** *N,N'*-[(3*S*,3'*S*)-(7-оксо-3,11-диокса-6,8-дiazатридекан-1,13-диил) бис(пирролидин-1,3-диил)] бис(3-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил) бензолсульфонамид] .



[00219] **Пример 54:** Клеточный анализ активности NHE-3

(прединкубационное ингибирование)

[00220] NHE-3-опосредованный Na^+ -зависимый H^+ антипорт у крысы и человека оценивали с помощью модифицированной методики с использованием красителя, чувствительного к pH, первоначально приведенной в Paradiso (*Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* (1984) 81(23): 7436-7440). Фибробласты PS120, стабильно экспрессирующие NHE3 и NHERF2 человека, были приобретены в Mark Donowitz (Балтимор, Мэриленд). Клетки почек опоссума (OK) получали в ATCC и размножали в соответствии с их инструкциями. Ген NHE-3 крысы (GenBank M85300) вводили в клетки OK посредством электропорации и клетки высевали в 96-луночные планшеты и выращивали в течение ночи. Среду отсасывали из лунок, затем инкубировали в течение 30 мин при 37°C с использованием буферного раствора NH_4Cl -HEPES (20 mM NH_4Cl , 80 mM NaCl , 50 mM HEPES, 5 mM KCl , 2 mM CaCl_2 , 1 mM MgCl_2 , pH 7,4), содержащего 5 мкМ BCECF-AM. Клетки однократно промывали HEPES, не содержащим аммоний и Na^+ (100 mM холина, 50 mM HEPES, 10 mM глюкозы, 5 mM KCl , 2 mM CaCl_2 , 1 mM MgCl_2 , pH 7,4) и инкубировали в том же буферном растворе в течение 10 минут при комнатной температуре, чтобы понизить внутриклеточное pH с помощью 0-30 мкМ исследуемого соединения. После инкубации NHE-3-опосредованное восстановление нейтрального внутриклеточного pH инициировали путем добавления буферного раствора Na -HEPES, содержащего 0,4 мкМ этилизопропиламилорида (EIPA, селективный антагонист активности NHE-1, который не ингибирует NHE-3). За изменениями внутриклеточного pH наблюдали с использованием FLIPR Tetra® (Molecular Devices, Саннивейл, Калифорния) путем возбуждения при λ_{ex} от 439 до 505 нм и измерения флуоресценции BCECF при λ_{em} 538 нм. Исходную степень изменения отношения флуоресценции использовали как меру NHE-опосредованной активности Na^+/H^+ , и ее представляли как изменение отношения флуоресценции в минуту. Исходные степени наносили на график как среднее 2 или более повторений, и величины pIC_{50} оценивали с использованием GraphPad Prism.

Таблица 2. Иллюстративные данные в прединкубационном анализе клеток человека

Результат	Интервал pIC_{50}	Интервал ингибирования, %
A	NHE3 $\text{pIC}_{50} < 6$	NHE3 < 40%

В	NHE3 pIC ₅₀ 6–7	40–70%
С	NHE3 pIC ₅₀ > 7	> 70%

Пример	pIC ₅₀	Ингибирование, %
12	С	С
24	С	С
47	С	С
48	С	С
49	С	С
50	С	С
51	А	А

Пример 55: Клеточный анализ активности NHE-3 (постоянное ингибирование)

[00221] Способность соединений ингибировать NHE-3-опосредованный Na⁺-зависимый H⁺ антипорт у человека и крысы после нанесения и вымывания измеряли с использованием модифицированной методики с использованием красителя, чувствительного к pH, описанной выше. Фибробласты PS120, стабильно экспрессирующие NHE3 и NHERF2 человека, были приобретены в Mark Donowitz (Балтимор, Мэриленд). Клетки почек опоссума (ОК) получали в ATCC и размножали в соответствии с их инструкциями. Ген NHE-3 крысы вводили в клетки ОК посредством электропорации и клетки высевали в 96-луночные планшеты и выращивали в течение ночи. Среду отсасывали из лунок, клетки однократно промывали буферным раствором NaCl-HEPES (100 mM NaCl, 50 mM HEPES, 10 mM глюкозы, 5 mM KCl, 2 mM CaCl₂, 1 mM MgCl₂, pH 7,4), затем покрывали буферным раствором NaCl-HEPES, содержащим 0–30 мкМ исследуемого соединения. После 60 мин инкубации при комнатной температуре буферный раствор, содержащий исследуемое соединение, отсасывали из клеток. После отсасывания клетки однократно промывали буферным раствором NaCl-HEPES без лекарственного средства, затем инкубировали в течение 30 мин при 37°C с использованием буферного раствора NH₄Cl-HEPES (20 mM NH₄Cl, 80 mM NaCl, 50 mM HEPES, 5 mM KCl, 2 mM CaCl₂, 1 mM MgCl₂, pH 7,4), содержащего 5 мкМ BCECF-AM. Клетки однократно промывали HEPES, не содержащим аммоний и Na⁺

(100 мМ холина, 50 мМ HEPES, 10 мМ глюкозы, 5 мМ KCl, 2 мМ CaCl₂, 1 мМ MgCl₂, pH 7,4) и инкубировали в том же буферном растворе в течение 10 минут при комнатной температуре, чтобы понизить внутриклеточное pH. NHE-3-опосредованное восстановление нейтрального внутриклеточного pH инициировали (через 10 мин после вымывания соединения) путем добавления буферного раствора Na-HEPES. Для анализа NHE3 крыс буферный раствор Na-HEPES содержал 0,4 мМ этилизопропиламилорида (EIPA, селективный антагонист активности NHE-1, который не ингибирует NHE-3). За изменениями внутриклеточного pH наблюдали с использованием FLIPR Tetra® (Molecular Devices, Саннивейл, Калифорния) путем возбуждения при λ_{ex} от 439 до 505 нм и измерения флуоресценции BCECF при λ_{em} 538 нм. Исходную степень изменения отношения флуоресценции использовали как меру NHE-опосредованной активности Na⁺/H⁺, и ее представляли как изменение отношения флуоресценции в минуту. Исходные степени наносили на график как среднее 2 или более повторений, и величины pIC₅₀ оценивали с использованием GraphPad Prism.

Таблица 3. Иллюстративные данные в анализе постоянного ингибирования клеток человека

Результат	Интервал pIC ₅₀	Интервал ингибирования, %
A	NHE3 pIC ₅₀ <6	NHE3<40%
B	NHE3 pIC ₅₀ 6–7	40–70%
C	NHE3 pIC ₅₀ > 7	> 70%

Пример	pIC50	Ингибирование, %
12	C	C
24	C	C
47	B	C
48	B	C
49	B	C
50	B	C
51	A	A

Пример 56: Длительное ингибирование апикальной секреции

КИСЛОТЫ В КЛЕТОЧНЫХ КУЛЬТУРАХ МОНОСЛОЕВ ОРГАНОИДОВ ЧЕЛОВЕКА

[00222] Базальная среда (BM) состоит из дополненного DMEM/F12, содержащего 10 mM HEPES (Invitrogen, 15630-080), 1:100 Glutamax (Invitrogen, 35050-061) и 1:100 пенициллин/стрептомицин (Invitrogen, 15140-122). Дополненная базальная среда (SBM) содержит 1:100 N2 (Invitrogen, 17502-048), 1:50 B27 (Invitrogen, 12587-010), 1 mM N-ацетилцистеина (Sigma, A9165) и 10 нМ [Leu15]-гастрина 1 (Sigma, G9145). Используемые факторы роста включают в себя 50 нг на мл EGF мыши (Peprotech, 315-09), 100 нг на мл белка Noggin мыши (Peprotech, 250-38), 500 нг на мл R-спондина 1 человека (R&D, 4645-RS), 100 нг на мл Wnt-3a мыши (R&D, 1324-WN), 20 мкМ Y-27632 (Tocris, 1254), 10 mM никотинамида (Sigma, N0636), 500 нМ A83-01 (Tocris, 2939), 10 мкМ SB202190 (Tocris, 1264). Трансвелы представляют собой 24-луночные вставки Transwell (Corning) с полиэфирной мембраной с порами размером 0,4 мкм. Культуры инкубируют при 37°C в 5% CO₂.

[00223] Органоиды подвздошной кишки человека культивируют в WENRNAS (Wnt, EGF, Noggin, R-спондин 1, никотинамид, A83-01, SB202190) и, как правило, выращивают в течение 7-12 дней до высевания монослойных культур в чашки Петри. В 0 день культуры органоидов, заключенные в Matrigel, обрабатывают TrypLE Express для разрушения органоидов на маленькие кусочки и/или отдельные клетки. Клетки ресуспендируют до $0,5 \times 10^6$ клеток/мл в SBM, содержащей WENRAY (Wnt, EGF, noggin, R-спондин 1, A83-01, Y-27632). После этой стадии 200 мкл клеточной суспензии высевают на апикальную сторону 24-луночной Transwell (100000 клеток/лунка), а на базолатеральную сторону добавляют 600 мкл SBM с WENRAY. Клетки подвздошной кишки дифференцируют с использованием ENRA (EGF, noggin, R-спондин 1, A83-01) в 3 день. Цвет апикального отделения изменяется от розового или оранжевого до желтого вследствие увеличения экспрессии NHE3 после дифференцировки.

[00224] Каждую лунку с монослойной культурой подвздошной кишки человека дважды промывают свежей SBM на апикальной стороне в 6 день до введения соединения. Все исходные растворы соединений представляют собой 10 mM растворы в ДМСО. Каждый исходный раствор соединения отдельно смешивают со свежей SBM, чтобы получить конечную концентрацию 1 мкМ и вводят только на апикальную сторону монослоя (общий объем 200 мкл). ДМСО в эквивалентной концентрации используют в качестве контрольной

среды. Каждое соединение вводят в две лунки. В 8 день с помощью рН-селективного электрода измеряют рН апикальной среды, чтобы определить способность иллюстративных соединений осуществлять длительное ингибирование активности NHE3 в системе монослойной культуры человека путем предотвращения секреции протонов в апикальный отдел. Каждое из параллельных значений апикального рН для каждого иллюстративного соединения сравнивают со средним лунок с ДМСО и выражают как ингибирование в процентах апикальной секреции кислоты.

Пример 57: Увеличение трансэпителиальной устойчивости в монослойных клеточных культурах органоидов человека

[00225] Базальная среда (BM) состоит из дополненного DMEM/F12, содержащего 10 мМ HEPES (Invitrogen, 15630-080), 1:100 Glutamax (Invitrogen, 35050-061) и 1:100 пенициллин/стрептомицин (Invitrogen, 15140-122). Дополненная базальная среда (SBM) содержит 1:100 N2 (Invitrogen, 17502-048), 1:50 B27 (Invitrogen, 12587-010), 1 мМ N-ацетилцистеина (Sigma, A9165) и 10 нМ [Leu15]-гастрина 1 (Sigma, G9145). Используемые факторы роста включают в себя 50 нг на мл EGF мыши (Peprotech, 315-09), 100 нг на мл белка Noggin мыши (Peprotech, 250-38), 500 нг на мл R-спондина 1 человека (R&D, 4645-RS), 100 нг на мл Wnt-3a мыши (R&D, 1324-WN), 20 мкМ Y-27632 (Tocris, 1254), 10 мМ никотинамида (Sigma, N0636), 500 нМ A83-01 (Tocris, 2939), 10 мкМ SB202190 (Tocris, 1264). Трансвелы представляют собой 24-луночные вставки Transwell (Corning) с полиэфирной мембраной с порами размером 0,4 мкм. Культуры инкубируют при 37°C в 5% CO₂.

[00226] Органоиды двенадцатиперстной кишки человека культивируют в WENRNAS (Wnt, EGF, Noggin, R-спондин 1, никотинамид, A83-01, SB202190) и, как правило, выращивают в течение 7-12 дней до высеваания монослойных культур в чашки Петри. В 0 день культуры органоидов, заключенные в Matrigel, обрабатывают TrypLE Express для разрушения органоидов на маленькие кусочки и/или отдельные клетки. Клетки ресуспендируют до $0,5 \times 10^6$ клеток/мл в SBM, содержащей WENRAY (Wnt, EGF, noggin, R-спондин 1, A83-01, Y-27632). После этой стадии 200 мкл клеточной суспензии высевают на апикальную сторону 24-луночной Transwell (100000 клеток/лунка), а на базолатеральную сторону добавляют 600 мкл SBM с WENRAY. Клетки двенадцатиперстной кишки дифференцируют с использованием ENA (EGF, noggin, A83-01) в 3 день. Цвет апикального отделения изменяется от розового или

оранжевого до желтого вследствие увеличения экспрессии NHE3 после дифференцировки.

[00227] Каждую лунку с монослойной культурой двенадцатиперстной кишки человека дважды промывают свежей SBM на апикальной стороне в 6 день или 7 день до введения. Все исходные растворы соединений представляют собой 10 mM растворы в ДМСО. Каждый исходный раствор соединения отдельно смешивают со свежей SBM, чтобы получить конечную концентрацию 1 мкМ и вводят только на апикальную сторону монослоя (общий объем 200 мкл). ДМСО в эквивалентной концентрации используют в качестве контрольной среды. Каждое соединение вводят в две лунки. Трансэпителиальное электрическое сопротивление (ТЭС, TEER) используют как количественный способ измерения проницаемости плотных контактов. Величины ТЭС записывают (MERS00002, Millipore) до введения и через 30 мин и 1 ч после введения для всех лунок. Каждое из параллельных значений ТЭС после обработки корректируют на индивидуальное исходное ТЭС лунки. Исходное скорректированное ТЭС для каждого иллюстративного соединения сравнивают со средним лунок с ДМСО и выражают как процент ТЭС от контрольной среды.

Пример 58: Ингибирование абсорбции натрия в кишечнике у мышей

[00228] Измеряют экскрецию натрия с мочой и калом, чтобы оценить способность некоторых иллюстративных соединений ингибировать абсорбцию натрия из полости кишечника. Кроме того, делают оценку отсутствия или наличия диареи в ответ на лечение соединением. Самцов мышей CD-1 в возрасте приблизительно восемь недель приобретают в Envigo (Ливермор, Калифорния), их поселяют в количестве 6 особей на клетку и акклиматизируют в течение по меньшей мере 48 часов до начала исследования. Животных кормят кормом для грызунов Harlan Teklad Global TD.160470 (Маддисон, Висконсин), стандартным кормом для лабораторных грызунов Harlan Teklad Global 2018 с добавлением 0,4% неорганического фосфора. Животные имеют свободный доступ к пище и воде в течение всего исследования и содержатся в комнате с контролируемой температурой и влажностью при стандартном цикле день/ночь с 6 утра до 6 вечера. Для запуска исследования мышей взвешивают, а затем помещают в отдельные метаболические клетки. После 3-дневного периода акклиматизации к метаболической клетке выполняют 24-часовой исходный сбор мочи и кала. Затем мышам (n=8/группа) вводят через желудочный зонд исследуемое соединение

(от 0,01 до 15 мг/кг) или среду (3 мМ HCl, 0,01% твин 80) при объеме дозы 5 мл/кг, два раза в сутки с 6 утра до 3 после полудня в течение 3 последовательных дней. Каждый день регистрируют массу тела, 24-часовое потребление пищи, потребление воды, объем мочи и массу влажного кала, наряду с любыми направлениями диареи. Образцы кала сушат с использованием лиофилизатора в течение по меньшей мере 3 дней, после чего регистрируют массу сухого кала и рассчитывают содержание жидкости в кале на основании различия между массами влажной и сухой каловой массы. Содержание жидкости в кале на 3 день лечения соединением рассчитывают как изменение от среднего значения для группы со средой. Для образцов мочи объемы определяют гравиметрически. Кал и мочу анализируют на содержание натрия с помощью атомно-эмиссионной спектроскопии с микроволновой плазмой или ионной хроматографии, соответственно. Образцы мочи анализируют с помощью системы ионной хроматографии (Thermo Fisher ICS-3000 или ICS-5000+) в сочетании с детекторами проводимости. Хроматографическое отделение катионов выполняют с использованием аналитической колонки IonPac CS12A (Thermo Fisher) 2 × 250 мм с изократическим элюированием с использованием 25 мМ метансульфоновой кислоты. Концентрации интерполируют из стандартной кривой (полученной в 10 мМ HCl) для иона натрия на основании времени удерживания и площади пика. Анализ образцов кала осуществляют с помощью атомно-эмиссионной спектрометрии с микроволновой плазмой (MP-AES). Сухие образцы кала размалывают до мелкого порошка в гомогенизаторе и измельченные образцы (взвешенные аликвоты 400–600 мг) разлагают с использованием азотной кислоты с помощью микроволнового излучения (Mars 6). Эти разложенные образцы разбавляют 1%-ой азотной кислотой и анализируют на MP-AES Agilent 4100. Концентрации интерполируют из стандартной кривой (полученной в 1% азотной кислоте) для натрия на основе интенсивности сигнала. Натрий детектируют при длине волны 588,995 нм. Двадцатичетырехчасовую экскрецию натрия с мочой (мг/24 часа) рассчитывают умножением концентрации натрия в моче на 24-часовой объем мочи. Двадцатичетырехчасовую экскрецию натрия с калом (мг/24 часа) рассчитывают умножением концентрации натрия в кале на 24-часовую массу сухого кала. Экскрецию натрия с мочой и калом на 3 день лечения соединением нормализуют к потреблению натрия с пищей и выражают как процент от среднего значения для

носителя.

Пример 59: Ингибирование абсорбции натрия в кишечнике у крыс

[00229] Измеряли экскрецию натрия с мочой и оценивали консистенцию кала, чтобы оценить способность конкретных иллюстративных соединений ингибировать абсорбцию натрия и фосфора из полости кишечника. Самцы крыс линии Спраг-Доули в возрасте восемь недель приобретены в Envigo (Ливермор, Калифорния), их поселяли в количестве 2 особей на клетку и акклиматизировали в течение по меньшей мере 48 часов до начала исследования. Животных кормили кормом для грызунов Harlan Teklad Global TD.160470 (Маддисон, Висконсин), стандартным кормом для лабораторных грызунов Harlan Teklad Global 2018 с добавлением 0,4% неорганического фосфора. Животные имели свободный доступ к пище и воде в течение всего исследования и содержались в комнате с контролируемой температурой и влажностью при стандартном цикле день/ночь с 6 утра до 6 вечера. В день начала исследования крысам (n=5/группа) вводили с помощью желудочного исследуемое соединение или среду (3 мМ HCl, 0,01% твин 80) при объеме дозы 5 мл/кг. Непосредственно после введения дозы животных помещали в отдельные метаболические клетки. Через 13 часов после введения дозы собирали образцы мочи и оценивали форму кала. Кроме того, измеряли и регистрировали массу потребляемой пищи за 13-часовой период. Форму кала оценивали в соответствии с традиционной шкалой, связанной с повышением содержания воды в кале, для наиболее влажных образцов в воронке для сбора в клетке (1, нормальный комок; 2, комок, прилипший к стенкам воронки для сбора из-за влаги; 3, утрата нормальной формы комка; 4, полная утрата формы с промоканием; 5, выражены потоки жидкого кала). Оценку формы кала (FFS) рассчитывали для каждой группы как медиану значений FFS каждой отдельной крысы в группе и представляли в Таблице 4. Образцы кала сушили с использованием лиофилизатора в течение по меньшей мере 3 дней, после чего регистрировали сухую массу и рассчитывали содержание жидкости в кале на основании различия между массами влажной и сухой каловой массы. Содержание жидкости в кале рассчитывали как изменение от среднего значения для группы со средой. Для образцов мочи объемы определяли гравиметрически. Образцы мочи анализировали с помощью системы ионной хроматографии (Thermo Fisher ICS-3000 или ICS-5000+) в сочетании с детекторами проводимости.

Хроматографическое отделение катионов выполняли с использованием аналитической колонки IonPac CS12A (Thermo Fisher) 2 × 250 мм с изократическим элюированием с использованием 25 мМ метансульфоновой кислоты. Концентрации интерполировали из стандартной кривой (полученной в 10 мМ HCl) для натрия на основании времени удерживания и площади пика. Тринадцатичасовую экскрецию натрия с мочой (мг/13 часов) рассчитывали умножением концентрации натрия в моче на 13-часовой объем мочи. Экскреция натрия и фосфора с мочой при лечении соединением была нормализована к потреблению натрия с пищей, и ее выражали как процент от среднего значения для носителя.

Таблица 4:

Результат	Na с мочой (% от среды, из/в)
А	> 70%
В	40–70%
С	< 40%

Пример	Доза (мг/кг)	Na с мочой (% от среды, из/в)	FFS (1–5)
12	0,01	А	3
12	0,03	А	2
12	0,1	С	3

Пример 60: Ингибирование абсорбции натрия и фосфора в кишечнике в модели равновесия на крысах

[00230] Измеряют экскрецию натрия с мочой и калом наряду с экскрецией фосфора с мочой, чтобы оценить способность конкретных иллюстративных соединений ингибировать абсорбцию натрия и фосфора из полости кишечника. Кроме того, выполняют оценку формы кала в ответ на лечение соединением. Самцов крыс линии Спраг-Дуули в возрасте приблизительно восемь недель приобретают в Envigo (Ливермор, Калифорния), их поселяют в количестве 2 особей на клетку и акклиматизируют в течение по меньшей мере 48 часов до начала исследования. Животных кормят кормом для грызунов

Harlan Teklad Global TD.160470 (Маддисон, Висконсин), стандартным кормом для лабораторных грызунов Harlan Teklad Global 2018 с добавлением 0,4% неорганического фосфора. Животные имеют свободный доступ к пище и воде в течение всего исследования и содержатся в комнате с контролируемой температурой и влажностью при обратном цикле день/ночь с 6 вечера до 6 утра. Для запуска исследования крыс взвешивают, а затем помещают в отдельные метаболические клетки. После 2-дневного периода акклиматизации к метаболической клетке выполняют 24-часовой исходный сбор мочи и кала. Затем крысам ($n=6$ /группа) вводят через желудочный зонд исследуемое соединение или среду (3 мМ HCl, 0,01% твин 80) при объеме дозы 5 мл/кг, два раза в сутки с 6 утра до 3 после полудня в течение 3 последовательных дней. Каждый день регистрируют массу тела, 24-часовое потребление пищи, потребление воды, объем мочи и массу влажного кала, наряду с любыми направлениями диареи. Образцы кала сушат с использованием лиофилизатора в течение по меньшей мере 3 дней, после чего регистрируют массу сухого кала и рассчитывают содержание жидкости в кале на основании различия между массами влажной и сухой каловой массы. Содержание жидкости в кале на 3 день лечения соединением рассчитывают как изменение от среднего значения для группы со средой. Для образцов мочи объемы определяют гравиметрически. Кал и мочу анализируют на содержание натрия и фосфора с помощью атомно-эмиссионной спектроскопии с микроволновой плазмой или ионной хроматографии, соответственно. Образцы мочи анализируют с помощью системы ионной хроматографии (Thermo Fisher ICS-3000 или ICS-5000+) в сочетании с детекторами проводимости. Хроматографическое отделение катионов выполняют с использованием аналитической колонки IonPac CS12A (Thermo Fisher) 2 × 250 мм с изократическим элюированием с использованием 25 мМ метансульфоновой кислоты. Хроматографическое разделение анионов выполняют с использованием аналитической колонки IonPac AS18 (Thermo Fisher) 2 × 250 мм с изократическим элюированием с использованием 35 мМ гидроксида калия. Концентрации интерполируют из стандартной кривой (полученной в 10 мМ HCl) для каждого иона на основании времени удерживания и площади пика. Анализ образцов кала осуществляют с помощью атомно-эмиссионной спектрометрии с микроволновой плазмой (MP-AES). Сухие образцы кала размалывают до мелкого порошка в гомогенизаторе и измельченные образцы (взвешенные аликвоты 400–

600 мг) разлагают с использованием азотной кислоты с помощью микроволнового излучения (Mars 6). Эти разложенные образцы разбавляют 1%-ой азотной кислотой и анализируют на MP-AES Agilent 4100. Концентрации интерполируют из стандартной кривой (полученной в 1% азотной кислоте) для натрия на основе интенсивности сигнала. Натрий детектируют при длине волны 588,995 нм. Двадцатичетырехчасовую экскрецию натрия и фосфора с мочой (мг/24 часа) рассчитывают умножением концентрации натрия или фосфора в моче, соответственно, на 24-часовой объем мочи. Двадцатичетырехчасовую экскрецию натрия с калом (мг/24 часа) рассчитывают умножением концентрации натрия в кале на 24-часовую массу сухого кала. Экскреция натрия с мочой и калом и экскреция фосфора с калом на 3 день лечения соединением нормализована к потреблению натрия или фосфора с пищей, соответственно, и ее выражают как процент от среднего значения для носителя.

Пример 61: Восстановление моторики желудочно-кишечного тракта при запоре, вызванном опиоидами

[00231] Транзит пищи по желудочно-кишечному тракту измеряют у мышей, которых лечили периферически действующим агонистом μ -опиоидных рецепторов лоперамидом, чтобы оценить способность некоторых иллюстративных соединений восстанавливать моторику желудочно-кишечного тракта в модели запора, вызванного опиоидами. Самок крыс линии CD1 в возрасте приблизительно восемь недель приобретают в Envigo (Ливермор, Калифорния), их поселяют в количестве 4 особей на клетку и акклиматизируют в течение по меньшей мере 48 часов до начала исследования. Животных кормят стандартным кормом для лабораторных грызунов Harlan Teklad Global 2018 (Мэдисон, Висконсин). Животные имеют свободный доступ к пище и воде в течение всего периода акклиматизации и содержатся в комнате с контролируемой температурой и влажностью при стандартном цикле день/ночь с 6 утра до 6 вечера. После ночи натошак со свободным доступом к воде животным (n=5/группа) вводят с помощью желудочного зонда различные дозы исследуемого соединения или среду (3 мМ HCl, 0,01% твин 80) при объеме дозы 5 мл/кг. Приблизительно через пятнадцать минут после перорального введения исследуемого соединения или среды животным вводят с помощью подкожной инъекции лоперамид (от 0,3 до 6 мг/кг) или среду (30:70 ПГ:0,9% NaCl) при объеме дозы 5 мл/кг. Через пятнадцать минут животным вводят перорально краситель синий Эванса (6%) при объеме дозы 100 мкл. Через 30 минут животных

умерщвляют ингаляцией диоксида углерода, и измеряют и регистрируют длину от привратника желудка до отростка слепой кишки (всю длину тонкого кишечника) и длину от привратника желудка до фронта красителя синего Эванса. Для отдельного животного длину прохождения фронта красителя синего Эванса делят на полную длину тонкого кишечника, измеренную от привратника желудка до отростка слепой кишки и умножают на 100, чтобы получить расстояние в тонком кишечнике, которое проходит краситель, в процентах. У животных, которым перорально вводили среду и подкожно вводили среду (среда/среда), фронт красителя синего Эванса проходит приблизительно 70% от длины тонкого кишечника за 30-минутный период. У животных, которым перорально вводили среду и подкожно вводили лоперамид (среда/лоперамид), фронт красителя синего Эванса проходит приблизительно 25% от длины тонкого кишечника за 30-минутный период, указывая на уменьшение моторики желудочно-кишечного тракта в ответ на лоперамид. Влияние иллюстративных соединений на моторику ЖКТ в присутствии лоперамида рассчитывают как способность восстанавливать длину транзита среда/среда по сравнению с транзитом среда/лоперамид, выраженную в процентах.

Пример 62: Восстановление моторики желудочно-кишечного тракта при рассеянном склерозе

[00232] Время транзита по желудочно-кишечному тракту измеряют для оценки способности некоторых иллюстративных соединений восстанавливать моторику желудочно-кишечного тракта в модели рассеянного склероза. Пациенты с рассеянным склерозом (РС) часто ощущают запор и другие нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, связанные с нарушенной моторикой желудочно-кишечного тракта. Мышиная модель экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита (ЕАЕ) представляет собой одну из наиболее часто используемых животных моделей для изучения рассеянного склероза (РС), в которой иммунизация по отношению к CNS-специфичному антигену приводит к воспалению центральной нервной системы. Эта модель приводит к ряду острых, хронических и рецидивирующих симптомов, которые приводят к различным степеням прогрессирующего паралича и нарушения моторики желудочно-кишечного тракта.

[00233] Возраст животных составляет 8-16 недель в начале исследования, и их кормят стандартным кормом для лабораторных грызунов Harlan Teklad Global 2018 (Мэдисон, Висконсин).

Животные имеют свободный доступ к пище и воде в течение исследования и содержатся в комнате с контролируемой температурой и влажностью при стандартном цикле день/ночь с 6 утра до 6 вечера. ЕАЕ вызывают у самок мышей инъекцией комбинации антигена (MOG35–55, подкожно) в полном адъюванте Фрейнда (CFA) и коклюшного токсина (РТХ, внутривбрюшинно). После развития соматических двигательных симптомов обычно через 10 или более дней после иммунизации, мышам с ЕАЕ вводят с помощью желудочного зонда исследуемое соединение при различных дозах (от 0,01 до 30 мг/кг) или среду (3 мМ HCl, 0,01% твин 80) при объеме дозы 5 мл/кг. Исследуемое соединение вводят в виде однократной дозы или два раза в сутки в виде нескольких доз. За массой выделенного кала наблюдают в течение стандартизованного периода времени (1–24 часа) и регистрируют количество фекальных комочков, массу кала и массу сухого кала. Полное время транзита по желудочно-кишечному тракту определяют при пероральном введении карминового красного или синего Эванса и путем расчета скрытого периода до появления красителя в кале. Транзит по тонкому кишечнику определяют путем введения карминового красного или синего Эванса с помощью желудочного зонда и измерения расстояния до переднего фронта красителя по сравнению с полной длиной тонкого кишечника через от 15 минут до двух часов после перорального введения красителя. Перистальтику толстой кишки оценивают путем измерения времени выведения одного стеклянного шарика, введенного на стандартизованном расстоянии в дистальный отдел толстой кишки. Влияние иллюстративных соединений на моторику ЖКТ у мышей с ЕАЕ рассчитывают как способность восстанавливать длину транзита до величин, наблюдаемых у контрольных мышей, от величин, наблюдаемых при ЕАЕ, которую лечили средой, выраженную в процентах.

Пример 63: Восстановление моторики желудочно-кишечного тракта при болезни Паркинсона

[00234] Время транзита по желудочно-кишечному тракту измеряют для оценки способности некоторых иллюстративных соединений восстанавливать моторику желудочно-кишечного тракта в модели болезни Паркинсона. Болезнь Паркинсона (БП, PD) представляет собой нейродегенеративное расстройство, которое характеризуется хронической и прогрессирующей двигательной недостаточностью. Пациенты с БП также ощущают значительные симптомы, не связанные с двигательной недостаточностью, в том

числе запор и другие нарушения работы желудочно-кишечного тракта, связанные с нарушением моторики желудочно-кишечного тракта. Токсин, 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин (МРТР) широко используется для разработки животных моделей для исследования новых способов лечения при БП. Эта модель приводит к изменениям двигательной активности и патологии, которые напоминают БП, и сообщалось, что демонстрирует нарушения моторики желудочно-кишечного тракта (*Scientific Reports*, 2016 6:30269).

[00235] Возраст животных составляет 8-16 недель в начале исследования, и их кормят стандартным кормом для лабораторных грызунов Harlan Teklad Global 2018 (Мэдисон, Висконсин). Животные имеют свободный доступ к пище и воде в течение исследования и содержатся в комнате с контролируемой температурой и влажностью при стандартном цикле день/ночь с 6 утра до 6 вечера. БП вызывают у мышей несколькими, обычно четырьмя, внутрибрюшинными инъекциями МРТР. После введения МРТР, обычно через 4-20 дней после инъекции, мышам с БП вводят с помощью желудочного зонда исследуемое соединение при различных дозах (от 0,01 до 30 мг/кг) или среду (3 мМ HCl, 0,01% твин 80) при объеме дозы 5 мл/кг. Исследуемое соединение вводят в виде однократной дозы или два раза в сутки в виде нескольких доз. За массой выделенного кала наблюдают в течение стандартизованного периода времени (1-24 часа) и регистрируют количество фекальных комочков, массу кала и массу сухого кала. Полное время транзита по желудочно-кишечному тракту определяют при пероральном введении карминового красного или синего Эванса и путем расчета скрытого периода до появления красителя в кале. Транзит по тонкому кишечнику определяют путем введения карминового красного или синего Эванса с помощью желудочного зонда и измерения расстояния до переднего фронта красителя по сравнению с полной длиной тонкого кишечника через от 15 минут до двух часов после перорального введения красителя. Перистальтику толстой кишки оценивают путем измерения времени выведения одного стеклянного шарика, введенного на стандартизованном расстоянии в дистальный отдел толстой кишки. Влияние иллюстративных соединений на моторику ЖКТ у мышей с БП рассчитывают как способность восстанавливать расстояние транзита до величин, наблюдаемых у контрольных мышей, от величин, наблюдаемых у мышей с БП, которую лечили средой, выраженную в процентах.

Пример 64: Влияние на артериальное давление в моделях чувствительной к соли гипертензии

[00236] Артериальное давление измеряют для оценки способности некоторых иллюстративных соединений ослаблять гипертензию в модели чувствительной к соли гипертензии. Солечувствительные крысы Даля (DSS) представляют собой хорошо охарактеризованную модель солечувствительной гипертензии и поражения органа-мишени. Солечувствительную гипертензию создают у крыс DSS путем повышения содержания NaCl в рационе от 0,49% до 4% NaCl в течение периода 1-4-недели. Крыс DSS, у которых поддерживают 0,49% NaCl, используют как контрольную группу. Возраст животных составляет 6-10 недель в начале исследования, и они имеют свободный доступ к пище и воде в течение всего исследования и содержатся в комнате с контролируемой температурой и влажностью при 12-часовом цикле день/ночь. Крысам (n=6-8/группа) вводят через желудочный зонд исследуемое соединение (0,01-30 мг/кг) или среду (3 mM HCl, 0,01% твин 80) при объеме дозы 5 мл/кг, два раза в сутки в течение 1-3 недель, при этом поддерживая рацион с 4% NaCl. Артериальное давление измеряют раз в неделю с помощью плетизмографии с хвостовой манжетой. 24-часовой сбор мочи также выполняют один раз в неделю путем помещения животных в отдельные метаболические клетки.

Пример 65: Влияние на сердечную функцию в моделях сердечной недостаточности

[00237] Серийную эхокардиографию используют для измерения сердечной функции и морфологии для оценки способности некоторых иллюстративных соединений улучшать сердечную функцию, структуру и нейрогуморальную активацию в модели сердечной недостаточности на крысах. Для индуцирования сердечной недостаточности за счет постоянного лигирования левой основной коронарной артерии используют самцов солечувствительных крыс Даля (DSS) или самцов крыс Льюиса. Возраст животных составляет 6-10 недель в начале исследования, и они имеют свободный доступ к пище и воде в течение всего исследования и содержатся в комнате с контролируемой температурой и влажностью при 12-часовом цикле день/ночь. Крысам (n=6-10/группа) вводят через желудочный зонд исследуемое соединение (0,01-30 мг/кг) или среду (3 mM HCl, 0,01% твин 80) при объеме дозы 5 мл/кг два раза в сутки в течение 1-8 недель. Серийную эхокардиографию выполняют один раз в неделю для оценки признаков зависящего от времени

ремоделирования миокарда (HWI, LVI, размер камеры), зависимых от времени изменений функции сердца (EF, dP/dt, LVEDP) и зависимой от времени морфометрии сердца (HWI, LVI, LVEDV, LVESV). Конечную оценку зависимой от нагрузки и независимой от нагрузки функции левого желудочка выполняют с использованием анализа петли давление-объем. Увеличение внеклеточного объема оценивают путем измерения уровня чувствительных к объему гормонов ANP и BNP.

Пример 66: Влияние внутриклеточного pH на ТЭС в монослойных клеточных культурах органоидов человека

[00238] Базальная среда (BM) состояла из дополненного DMEM/F12, содержащего 10 mM HEPES (Invitrogen, 15630-080), 1:100 Glutamax (Invitrogen, 35050-061) и 1:100 пенициллин/стрептомицин (Invitrogen, 15140-122). Дополненная базальная среда (SBM) содержала 1:100 N2 (Invitrogen, 17502-048), 1:50 B27 (Invitrogen, 12587-010), 1 mM N-ацетилцистеина (Sigma, A9165) и 10 нМ [Leu15]-гастрина 1 (Sigma, G9145). Используемые факторы роста включали в себя 50 нг на мл EGF мыши (Peprotech, 315-09), 100 нг на мл белка Noggin мыши (Peprotech, 250-38), 500 нг на мл R-спондина 1 человека (R&D, 4645-RS), 100 нг на мл Wnt-3a мыши (R&D, 1324-WN), 20 мкМ Y-27632 (Tocris, 1254), 10 mM никотинамида (Sigma, N0636), 500 нМ A83-01 (Tocris, 2939), 10 мкМ SB202190 (Tocris, 1264). Трансвелы представляли собой 24-луночные вставки Transwell (Corning), имеющие полиэфирную мембрану с порами размером 0,4 мкм. Культуры инкубировали при 37°C в 5% CO₂.

[00239] Органоиды подвздошной кишки человека культивировали в WENRNAS (Wnt, EGF, Noggin, R-спондин 1, никотинамид, A83-01, SB202190) и выращивали в течение 7-12 дней до высевания монослойных культур в чашки Петри. В 0 день культуры органоидов, заключенные в Matrigel, обрабатывали TrypLE Express для разрушения органоидов на маленькие кусочки и/или отдельные клетки. Клетки ресуспендировали до $0,5 \times 10^6$ клеток/мл в SBM, содержащей WENRAY (Wnt, EGF, noggin, R-спондин 1, A83-01, Y-27632). После этой стадии 200 мкл клеточной суспензии высевали на апикальную сторону 24-луночной Transwell (100000 клеток/лунка), а на базолатеральную сторону добавляли 600 мкл SBM с WENRAY. Клетки подвздошной кишки дифференцировали с использованием ENRA (EGF, noggin, R-спондин 1, A83-01) в 3 день. Цвет апикального отделения изменяется от розового или оранжевого до желтого вследствие увеличения экспрессии NHE3 после

дифференцировки.

[00240] Каждую лунку с монослойной культурой подвздошной кишки человека дважды промывали свежей SBM на апикальной стороне в 6 день до введения соединения. Все исходные растворы соединений представляли собой 10 мМ растворы в ДМСО. Каждый исходный раствор соединения отдельно смешивали со свежей SBM, чтобы получить конечную концентрацию соединения и вводили только на апикальную сторону монослоя (общий объем 200 мкл). ДМСО в эквивалентной концентрации использовали в качестве контрольной среды. Каждое соединение вводили в две лунки. Трансэпителиальное электрическое сопротивление (ТЭС) использовали как количественный способ измерения проницаемости плотных контактов. Величины ТЭС записывали с использованием вольт-/омметра (MERS00002, Millipore) до и после введения во все лунки. Каждое из параллельных значений ТЭС после обработки корректировали на индивидуальное исходное ТЭС лунки. Исходное скорректированное ТЭС для каждого иллюстративного соединения сравнивали со средним лунок с ДМСО и выражали как процент ТЭС от контрольной среды. Внутриклеточное pH измеряли в стволовых клетках подвздошной кишки человека, выращенных в виде монослоев на 96-луночных клеточных планшетах Transwell, которые инкубировали с использованием 10 мкМ чувствительного к pH красителя BCECF-AM (Life Technologies, № в каталоге B1150) в течение 30 мин при 37°C, 5% CO₂ в Na-содержащем буферном растворе (120 мМ NaCl, 10 мМ HEPES, 10 мМ глюкозы, 5 мМ KCl, 2 мМ CaCl₂, 1 мМ MgCl₂, pH 7,4). Через 30 мин краситель отсасывали и клетки дважды промывали Na-содержащим буферным раствором.

[00241] Известный ингибитор NHE3 тенапанор, а также не являющиеся ингибиторами NHE3 нигерицин, BAM15, FCCP или контроль ДМСО разбавляли Na-содержащим буферным раствором и добавляли в апикальный отдел Transwell. Значения флуоресценции получали каждые 5 минут в течение периода 30 минут с помощью ридера для микропланшетов Flexstation при двух длинах волн возбуждения 495 нм и 439 нм и длине волны испускания 538 нм (Molecular Devices). Отношение флуоресценции для определения pH рассчитывали из соотношения при двух длинах волн возбуждения (495/439 нм). Ионофор нигерицин понижал внутриклеточное pH по сравнению с контролем (фиг. 1A) и демонстрировал подобное увеличение ТЭС по сравнению с контролем, что и наблюдаемое для тенапанора (фиг. 1B). Аналогично, соединения BAM15 и FCCP, которые уменьшают

внутриклеточное рН путем блокирования окислительного фосфорилирования в митохондриях (фиг. 1С), увеличивали ТЭС по сравнению с контролем (фиг. 1D). Кроме того, ни нигерицин, BAM15, ни FCCP не ингибировали активность NHE3 в энтероцитах, что оценивали по восстановлению внутриклеточного рН после введения кислоты. Эти результаты показывают, что внутриклеточное рН непосредственно регулирует ТЭС независимо от активности NHE3.

Пример 67: Уменьшение боли при IBS-C уменьшении висцеральной гиперчувствительности у крыс

[00242] Способность некоторых иллюстративных соединений уменьшать гиперчувствительность толстой кишки к растяжению шара (CRD) в модели висцеральной гиперчувствительности на крысах измеряют путем оценки абдоминального сгибательного рефлекса (AWR) крыс и путем измерения электромиографических ответов (EMG). Висцеральную гиперчувствительность вызывают путем инфузии самцам детенышей крыс линии Спраг-Доули в возрасте 10 дней 0,2 мл 0,5% раствора уксусной кислоты в солевом растворе в толстую кишку на 2 см от анального отверстия. Контрольные крысы получают эквивалентный объем солевого раствора. Затем висцеральную гиперчувствительность оценивают у этих крыс во взрослом возрасте между 8 и 12 неделями. Крысам (n=4-10/группа) вводят через желудочный зонд исследуемое соединение (0,01-30 мг/кг) или среду (3 mM HCl, 0,01% твин 80) при объеме дозы 5 мл/кг два раза в сутки в течение 2 недель до оценки висцеральной гиперчувствительности. Висцеральную гиперчувствительность измеряют путем оценки ответа на CRD. Под мягкой седацией 1% метогекситалом натрия, гибкий шар, присоединенный к трубке Tygon, вводят на 8 см в нисходящую ободочную кишку и прямую кишку через анальное отверстие и закрепляют на месте, приклеивая трубку к хвосту. Приблизительно через 30 минут осуществляют CRD путем быстрого наполнения шара до различных давлений (от 10 до 80 мм рт. ст.), измеренных с помощью сфигмоманометра, присоединенного к датчику давления, в течение 20 секундного периода с последующим 2-х минутным периодом отдыха. Поведенческие реакции на CRD измеряют путем оценки AWR наблюдателем, которому неизвестна группа лечения, и присвоения оценки AWR следующим образом: 1, нормальное поведение без реакции; 2, сокращение мышц брюшной полости; 3, поднятие стенки брюшной полости; 4, изгибание тела и поднятие тазовых структур. Ответы EMG измеряют непрерывно в ответ на CRD с помощью двух

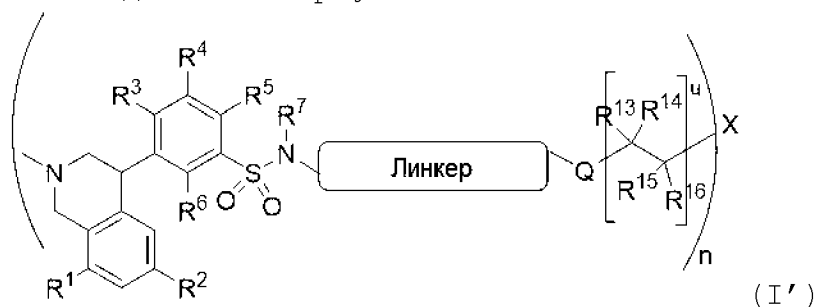
электродов, имплантированных по меньшей мере одной неделей ранее в наружную косую мышцу, и рассчитывают как площадь под кривой EMG в ответ на CRD

Эквиваленты

Специалисты в данной области техники поймут или могут выяснить, используя не более чем рутинные эксперименты, различные эквиваленты конкретных вариантов реализации изобретения, конкретно описанных в данном описании. Предполагается, что такие эквиваленты охвачены объемом следующей формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение Формулы I' :



(I)

или его фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, сольват, гидрат, изомер или таутомер,

где:

линкер представляет собой $-R^{13}-(CHR^{13})_p-[Y-(CH_2)_r]_s-Z-R^{13}-(CH_2)_t-Z-$;

Q представляет собой связь или $-NHC(O)NH-$; Z независимо в каждом случае представляет собой связь, $C(O)$ или $-C(O)NH-$;

Y независимо в каждом случае представляет собой O, S, NH, $N(C_1-C_3\text{алкил})$ или $-C(O)NH-$;

X представляет собой связь, NH, O, $CR^{11}R^{12}$, CR^{11} , C или $-NHC(O)NH-$.

n равен целому числу от 2 до 4;

r и p независимо равны в каждом случае целым числам от 0 до 8;

s равен целому числу от 0 до 4;

t равен целому числу от 0 до 4;

u равен целому числу от 0 до 2;

R^1 и R^2 независимо представляют собой галоген, OH, CN, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 галогеналкокси или $-C(O)NR^9R^{10}$;

R^3 , R^4 , R^5 и R^6 независимо представляют собой H, галоген, OH, CN, $-NO_2$, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_4-C_8 циклоалкенил, C_2-C_6 алкинил, C_3-C_8 циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, содержащий 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O, $-SR^9$, $-OR^9$, $-NHR^9$, $-NR^9R^{10}$, $-S(O)_2N(R^9)_2-$, $-S(O)_2R^9$, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$, $-S(O)R^9$, $-S(O)NR^9R^{10}$, $-NR^8S(O)R^9$;

R^7 независимо представляет собой в каждом случае H, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галогеналкил;

R^8 независимо представляет собой в каждом случае связь, H, C_1-C_6 алкил, C_4-C_8 циклоалкенил, C_3-C_8 циклоалкил, гетероциклил, арил

или гетероарил, причем каждый циклоалкенил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещен одним или более R^{17} ; или

R^7 и R^8 вместе с атомами, к которым они присоединены, могут объединяться с образованием независимо в каждом случае гетероциклила или гетероарила, содержащего 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O, причем каждый гетероциклил или гетероарил необязательно замещен одним или более R^{17} ;

R^9 и R^{10} независимо представляют собой H, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_4 - C_8 циклоалкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_8 циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, содержащий 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O,

R^{11} и R^{12} независимо представляют собой H, C_1 - C_6 алкил, OH, NH_2 , CN или NO_2 ;

R^{13} , R^{14} , R^{15} и R^{16} независимо в каждом случае представляют собой H, OH, NH_2 или C_1 - C_3 алкил, причем алкил необязательно замещен одним или более R^{17} ; и

R^{17} независимо в каждом случае представляет собой H, OH, NH_2 , оксо, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил или C_1 - C_6 алкокси.

при условии, что:

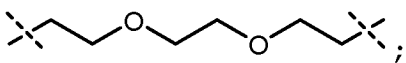
(1) когда X представляет собой связь, O или $CR^{11}R^{12}$, n равен 2;

(2) когда n равен 3, X представляет собой CR^{11} или NH;

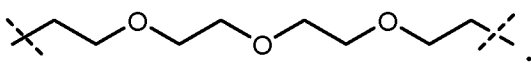
(3) когда n равен 4, X представляет собой C;

(4) одновременно только один из Q или X представляет собой $-NHC(O)NH-$;

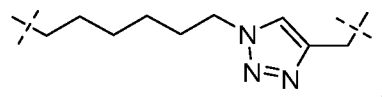
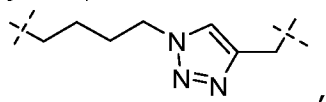
(5) когда R^1 и R^2 представляют собой хлор, Q представляет собой $-NHC(O)NH-$, и R^3 , R^4 , R^5 и R^6 представляют собой H, линкер

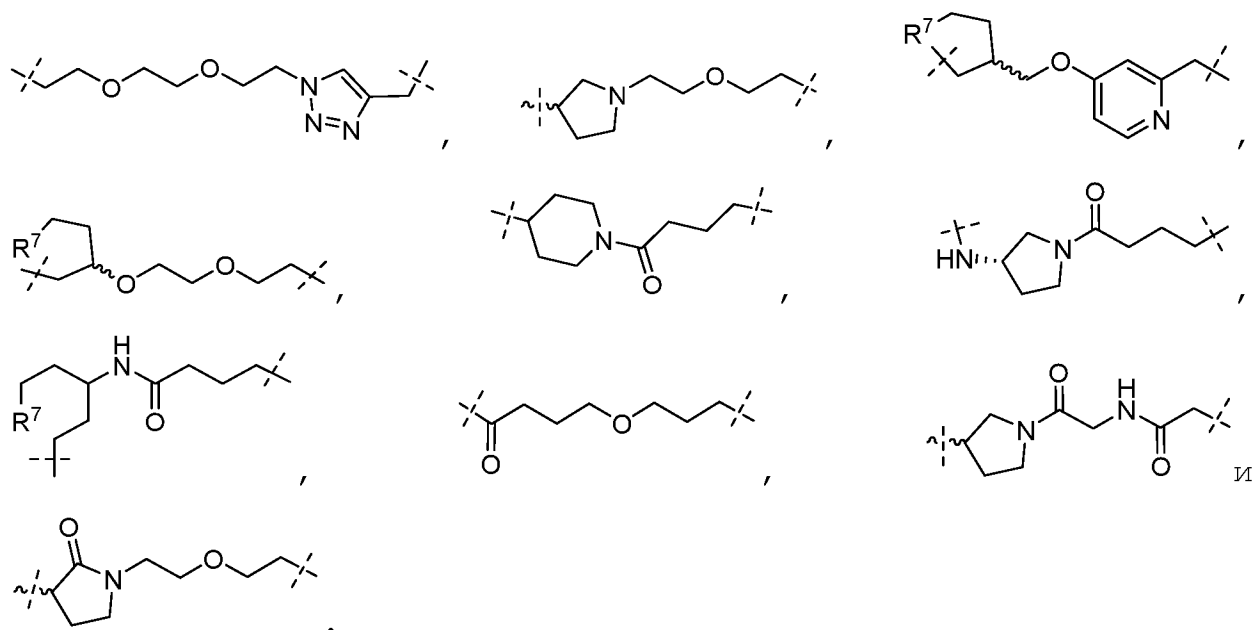
не представляет собой ;

(6) когда R^1 и R^2 представляют собой хлор, Q представляет собой $-NHC(O)NH-$, и R^3 , R^4 , R^5 и R^6 представляют собой H, линкер

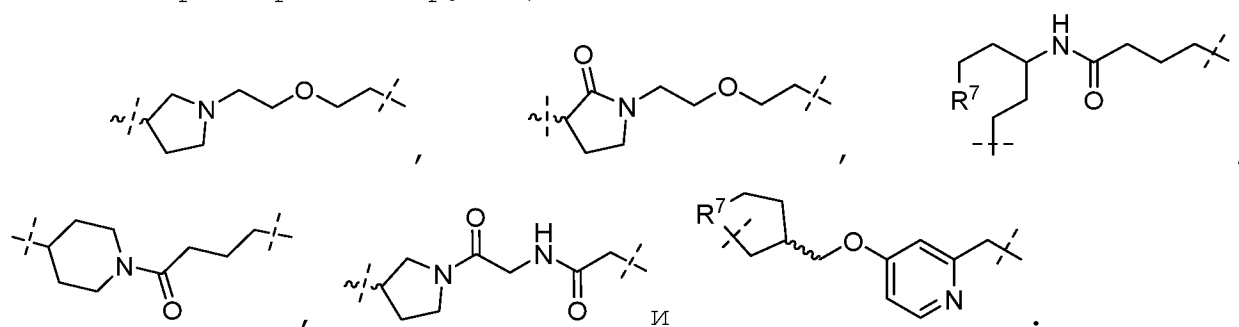
не представляет собой .

2. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что линкер выбран из группы, состоящей из





3. Соединение по любому из пп. 1 или 2, отличающееся тем, что линкер выбран из группы, состоящей из



4. Соединение по любому из пп. 1-3, отличающееся тем, что R^1 и R^2 представляют собой C_1 - C_6 алкил, CN или галоген.

5. Соединение по любому из пп. 1-4, отличающееся тем, что R^1 и R^2 представляют собой галоген.

6. Соединение по любому из пп. 1-4, отличающееся тем, что R^1 и R^2 представляют собой C_1 - C_6 алкил.

7. Соединение по любому из пп. 1-4, отличающееся тем, что R^1 и R^2 представляют собой метил.

8. Соединение по любому из пп. 1-4, отличающееся тем, что R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, а R^2 представляет собой галоген.

9. Соединение по любому из пп. 8, отличающееся тем, что R^1 представляет собой метил, а R^2 представляют собой галоген.

10. Соединение по любому из пп. 8, отличающееся тем, что R^1 представляет собой CN, а R^2 представляют собой галоген.

11. Соединение по любому из пп. 1-9, отличающееся тем, что R^3 , R^4 , R^5 и R^6 представляют собой H, галоген или C_1 - C_6 алкил.

12. Соединение по любому из пп. 1-10, отличающееся тем, что

R^3 , R^4 , R^5 и R^6 представляют собой H.

13. Соединение по любому из пп. 1-10, отличающееся тем, что R^3 представляет собой метил или фтор, и R^4 , R^5 и R^6 представляют собой H.

14. Соединение по любому из пп. 1-10, отличающееся тем, что R^5 представляет собой метил, и R^3 , R^4 и R^6 представляют собой H.

15. Соединение по любому из пп. 1-11, отличающееся тем, что Q представляет собой $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-$.

16. Соединение по любому из пп. 1-11, отличающееся тем, что Q представляет собой связь, и X представляет собой $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-$.

17. Соединение по любому из пп. 1-13, отличающееся тем, что R^{13} , R^{14} , R^{15} и R^{16} представляют собой H.

18. Соединение по любому из пп. 1-13, отличающееся тем, что R^{13} и R^{15} представляют собой H, и R^{14} и R^{16} представляют собой OH.

19. Соединение по любому из пп. 1-15, отличающееся тем, что Y представляет собой O, r равен 2, и s равен 1.

20. Соединение по любому из пп. 1-15, отличающееся тем, что Y представляет собой O, r равен 2, и s равен 2.

21. Соединение по любому из пп. 1-17, отличающееся тем, что s равен 0.

22. Соединение по любому из пп. 1-18, отличающееся тем, что Z представляет собой $\text{C}(\text{O})$.

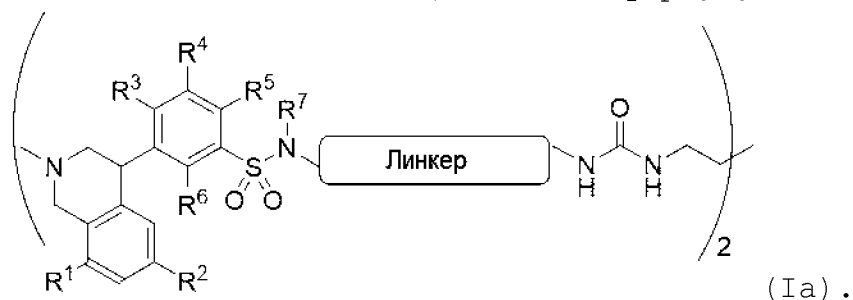
23. Соединение по любому из пп. 1-19, отличающееся тем, что R^8 представляет собой H, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, гетероциклил или гетероарил, причем гетероциклил или гетероарил необязательно замещен одним или более R^{17} .

24. Соединение по любому из пп. 1-19, отличающееся тем, что R^8 представляет собой гетероциклил, необязательно замещенный одним или более R^{17} .

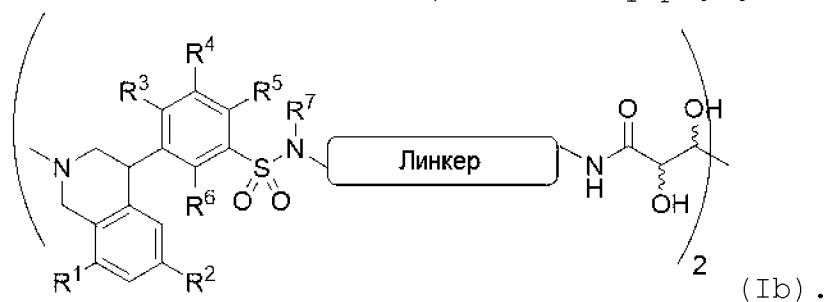
25. Соединение по любому из пп. 1-21, отличающееся тем, что n равен 2.

26. Соединение по любому из пп. 1-21, отличающееся тем, что n равен 3 или 4.

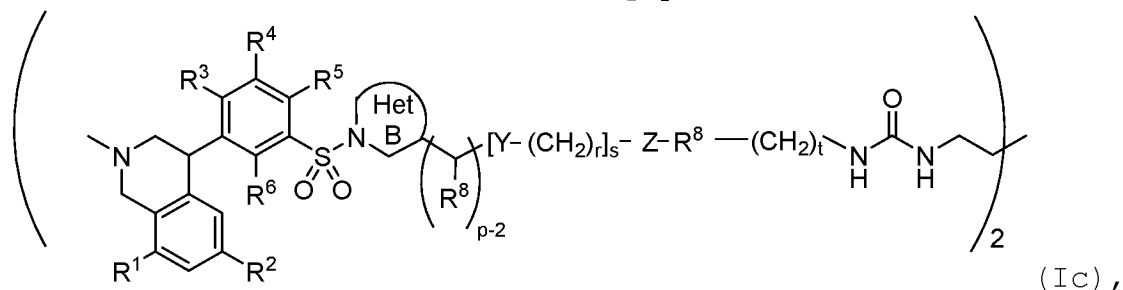
27. Соединение по п. 1, имеющее формулу Ia:



28. Соединение по п. 1, имеющее формулу Ib:

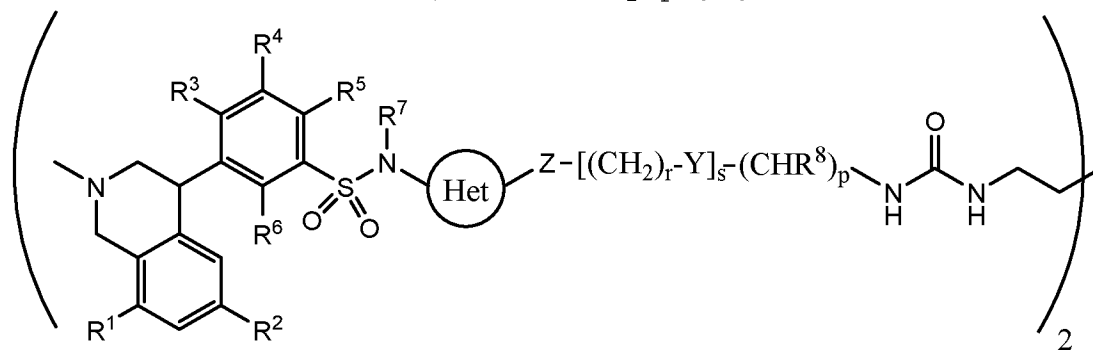


29. Соединение по п. 1, имеющее формулу Ic:



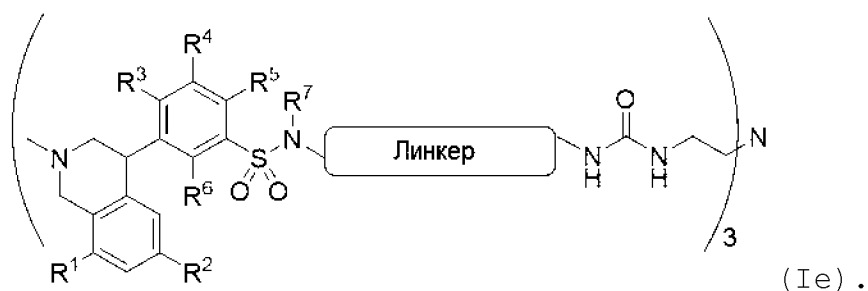
где Het B представляет гетероциклил или гетероарил, содержащий 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O, причем каждый гетероциклил или гетероарил необязательно замещен одним или более R¹⁷.

30. Соединение по п. 1, имеющее формулу Id:

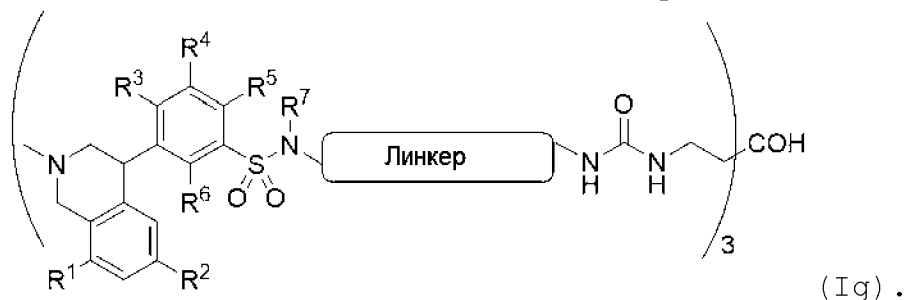


где Het представляет R⁸, который представляет собой C₄-C₈циклоалкенил, C₃-C₈циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, причем каждый циклоалкенил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещен одним или более R¹⁹.

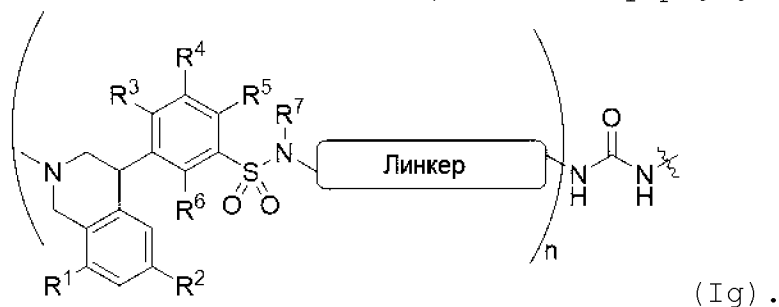
31. Соединение по п. 1, имеющее формулу Ie:



32. Соединение по п. 1, имеющее формулу If:



33. Соединение по п. 1, имеющее формулу Ig:



34. Соединение по п. 1, выбранное из:

N,N'-(10,17-диоксо-3,6,21,24-тетраокса-9,11,16,18-тетраазагексакозан-1,26-диил) бис [3-(6-хлор-2,8-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил) бензолсульфонамида];

N,N'-(10,17-диоксо-3,6,21,24-тетраокса-9,11,16,18-тетраазагексакозан-1,26-диил) бис [3-(6-хлор-8-циано-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил) бензолсульфонамида];

N,N'-(10,17-диоксо-3,6,21,24-тетраокса-9,11,16,18-тетраазагексакозан-1,26-диил) бис [3-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил) -4-метилбензолсульфонамида];

N,N'-(10,17-диоксо-3,6,21,24-тетраокса-9,11,16,18-тетраазагексакозан-1,26-диил) бис [3-(6-хлор-2,8-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил) -4-метилбензолсульфонамида];

N,N'-(10,17-диоксо-3,6,21,24-тетраокса-9,11,16,18-тетраазагексакозан-1,26-диил) бис [3-(6-хлор-8-циано-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил) -4-метилбензолсульфонамида];

N,N'-(10,17-диоксо-3,6,21,24-тетраокса-9,11,16,18-тетраазагексакозан-1,26-диил) бис [5-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-

тетрагидроизохинолин-4-ил)-2-метилбензолсульфонамида];

N,N' -(10,17-диоксо-3,6,21,24-тетраокса-9,11,16,18-тетраазагексакозан-1,26-диил) бис [5-(6-хлор-2,8-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)-2-метилбензолсульфонамида];

N,N' -(10,17-диоксо-3,6,21,24-тетраокса-9,11,16,18-тетраазагексакозан-1,26-диил) бис (5-(6-хлор-8-циано-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)-2-метилбензолсульфонамида);

N,N' -(10,17-диоксо-3,6,21,24-тетраокса-9,11,16,18-тетраазагексакозан-1,26-диил) бис [3-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)-4-фторбензолсульфонамида];

N,N' -(10,17-диоксо-3,6,21,24-тетраокса-9,11,16,18-тетраазагексакозан-1,26-диил) бис [3-(6-хлор-2,8-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)-4-фторбензолсульфонамида];

N,N' -(10,17-диоксо-3,6,21,24-тетраокса-9,11,16,18-тетраазагексакозан-1,26-диил) бис [3-(6-хлор-8-циано-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)-4-фторбензолсульфонамида];

N,N' -[(3*S*,3'*S*)-(7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэйкозан-1,20-диил) бис (пирролидин-1,3-диил)] бис [3-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил) бензолсульфонамида];

N,N' -[(3*S*,3'*S*)-(7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэйкозан-1,20-диил) бис (пирролидин-1,3-диил)] бис [3-(6-хлор-2,8-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил) бензолсульфонамида];

N,N' -[(3*S*,3'*S*)-(7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэйкозан-1,20-диил) бис (пирролидин-1,3-диил)] бис [3-(6-хлор-8-циано-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил) бензолсульфонамида];

N,N' -[(3*S*,3'*S*)-(7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэйкозан-1,20-диил) бис (пирролидин-1,3-диил)] бис [3-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)-4-метилбензолсульфонамида];

N,N' -[(3*S*,3'*S*)-(7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэйкозан-1,20-диил) бис (пирролидин-1,3-диил)] бис [3-(6-хлор-2,8-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)-4-метилбензолсульфонамида];

N,N' -[(3*S*,3'*S*)-(7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэйкозан-1,20-диил) бис (пирролидин-1,3-диил)] бис [3-(6-хлор-8-циано-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)-4-метилбензолсульфонамида];

N,N' -[(3*S*, 3'*S*) - (7, 14-диоксо-3, 18-диокса-6, 8, 13, 15-тетраазаэйкозан-1, 20-диил) бис (пирролидин-1, 3-диил)] бис [5- (6, 8-дихлор-2-метил-1, 2, 3, 4-тетрагидроизохинолин-4-ил) -2-метилбензолсульфонамида] ;

N,N' -[(3*S*, 3'*S*) - (7, 14-диоксо-3, 18-диокса-6, 8, 13, 15-тетраазаэйкозан-1, 20-диил) бис (пирролидин-1, 3-диил)] бис [5- (6-хлор-2, 8-диметил-1, 2, 3, 4-тетрагидроизохинолин-4-ил) -2-метилбензолсульфонамида] ;

N,N' -[(3*S*, 3'*S*) - (7, 14-диоксо-3, 18-диокса-6, 8, 13, 15-тетраазаэйкозан-1, 20-диил) бис (пирролидин-1, 3-диил)] бис [5- (6-хлор-8-циано-2-метил-1, 2, 3, 4-тетрагидроизохинолин-4-ил) -2-метилбензолсульфонамида] ;

N,N' -[(3*S*, 3'*S*) - (7, 14-диоксо-3, 18-диокса-6, 8, 13, 15-тетраазаэйкозан-1, 20-диил) бис (пирролидин-1, 3-диил)] бис [3- (6, 8-дихлор-2-метил-1, 2, 3, 4-тетрагидроизохинолин-4-ил) -4-фторбензолсульфонамида] ;

N,N' -[(3*S*, 3'*S*) - (7, 14-диоксо-3, 18-диокса-6, 8, 13, 15-тетраазаэйкозан-1, 20-диил) бис (пирролидин-1, 3-диил)] бис [3- (6-хлор-2, 8-диметил-1, 2, 3, 4-тетрагидроизохинолин-4-ил) -4-фторбензолсульфонамида] ;

N,N' -[(3*S*, 3'*S*) - (7, 14-диоксо-3, 18-диокса-6, 8, 13, 15-тетраазаэйкозан-1, 20-диил) бис (пирролидин-1, 3-диил)] бис [3- (6-хлор-8-циано-2-метил-1, 2, 3, 4-тетрагидроизохинолин-4-ил) -4-фторбензолсульфонамида] ;

N,N' -[(3*R*, 3'*R*) - (7, 14-диоксо-3, 18-диокса-6, 8, 13, 15-тетраазаэйкозан-1, 20-диил) бис (пирролидин-1, 3-диил)] бис [3- (6, 8-дихлор-2-метил-1, 2, 3, 4-тетрагидроизохинолин-4-ил) бензолсульфонамида] ;

N,N' -[(3*R*, 3'*R*) - (7, 14-диоксо-3, 18-диокса-6, 8, 13, 15-тетраазаэйкозан-1, 20-диил) бис (пирролидин-1, 3-диил)] бис [3- (6-хлор-2, 8-диметил-1, 2, 3, 4-тетрагидроизохинолин-4-ил) бензолсульфонамида] ;

N,N' -[(3*R*, 3'*R*) - (7, 14-диоксо-3, 18-диокса-6, 8, 13, 15-тетраазаэйкозан-1, 20-диил) бис (пирролидин-1, 3-диил)] бис [3- (6-хлор-8-циано-2-метил-1, 2, 3, 4-тетрагидроизохинолин-4-ил) бензолсульфонамида] ;

N,N' -[(3*R*, 3'*R*) - (7, 14-диоксо-3, 18-диокса-6, 8, 13, 15-тетраазаэйкозан-1, 20-диил) бис (пирролидин-1, 3-диил)] бис [3- (6, 8-дихлор-2-метил-1, 2, 3, 4-тетрагидроизохинолин-4-ил) -4-метилбензолсульфонамида] ;

N, N'-[(3*R, 3' R*)-(7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэпикозан-1,20-диил) бис (пирролидин-1,3-диил)] бис [3-(6-хлор-2,8-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)-4-метилбензолсульфонамида] ;

N, N'-[(3*R, 3' R*)-(7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэпикозан-1,20-диил) бис (пирролидин-1,3-диил)] бис [3-(6-хлор-8-циано-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)-4-метилбензолсульфонамида] ;

N, N' - [(3*R*, 3' *R*) - (7, 14-диоксо-3, 18-диокса-6, 8, 13, 15-тетраазаэпикозан-1, 20-диил) бис (пирролидин-1, 3-диил)] бис [5- (6, 8-дихлор-2-метил-1, 2, 3, 4-тетрагидроизохинолин-4-ил) -2-метилбензолсульфонамида] ;

N, N' – [(3*R*, 3' *R*) – (7, 14-диоксо-3, 18-диокса-6, 8, 13, 15-тетраазаэпикозан-1, 20-диил) бис (пирролидин-1, 3-диил)] бис [5- (6-хлор-2, 8-диметил-1, 2, 3, 4-тетрагидроизохинолин-4-ил) –2-метилбензолсульфонамида] ;

N, N' – [(3*R, 3' R*) – (7, 14-диоксо-3, 18-диокса-6, 8, 13, 15-тетраазаэпикозан-1, 20-диил) бис (пирролидин-1, 3-диил)] бис [5- (6-хлор-8-циано-2-метил-1, 2, 3, 4-тетрагидроизохинолин-4-ил) –2-метилбензолсульфонамида] ;

$N, N' - [(3R, 3'R) - (7, 14\text{-диоксо-}3, 18\text{-диокса-}6, 8, 13, 15\text{-тетраазаэйкозан-}1, 20\text{-диил}) \text{ бис (пирролидин-}1, 3\text{-диил) бис [}3 - (6, 8\text{-дихлор-}2\text{-метил-}1, 2, 3, 4\text{-тетрагидроизохинолин-}4\text{-ил) -}4\text{-фторбензолсульфонамида}] ;$

N, N'-[(3*R, 3' R*)-(7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэпикозан-1,20-диил) бис (пирролидин-1,3-диил)] бис [3-(6-хлор-2,8-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)-4-фторбензолсульфонамида] ;

N,N' -[(3R, 3'R)-(7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэпикозан-1,20-диил) бис (пирролидин-1,3-диил)] бис [3-(6-хлор-8-циано-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)-4-фторбензолсульфонамида] ;

N,N' -[(7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэкозан-1,20-диил) бис (пиперидин-1,4-диил)] бис [3-(6-хлор-2,8-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил) бензолсульфонамида] ;

N,N'-[(7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэкозан-1,20-диил) бис (пиперидин-1,4-диил)] бис [3-(6-хлор-8-циано-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил) бензолсульфонамида] ;

1,1'-[(3*R*,3'*R*)-(7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазайкозан-1,20-диил) бис (пирролидин-1,3-диил)] бис [*N*-([3-(6-

хлор-2,8-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил) фенил] сульфонил) формамида];

1,1'-[(3*R*,3'*R*)-(7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэкозан-1,20-диил) бис (пирролидин-1,3-диил)] бис [*N*-([3-(6-хлор-8-циано-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил) фенил] сульфонил) формамида];

1,1'-(5,12-диоксо-4,6,11,13-тетраазагексадекан-1,16-диил) бис [*N*-([3-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил) фенил] сульфонил) пиперидин-4-карбоксамида];

1,1'-(5,12-диоксо-4,6,11,13-тетраазагексадекан-1,16-диил) бис [*N*-([3-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил) фенил] сульфонил) пиперидин-3-карбоксамида];

*N*¹, *N*¹⁸-бис ([3-(6,8-дихлор-2-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил) фенил] сульфонил)-6,13-диоксо-5,7,12,14-тетраазаоктадекандиамида;

N, *N'*-([3*S*,3'*S*)-(6,13-диоксо-5,7,12,14-тетраазаоктадекандиоил) бис (пирролидин-1,3-диил)] бис [3-(6-хлор-2,8-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил) бензолсульфонамида];

N, *N'*-([3*S*,3'*S*)-(6,13-диоксо-5,7,12,14-тетраазаоктадекандиоил) бис (пирролидин-1,3-диил)] бис [3-(6-хлор-8-циано-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил) бензолсульфонамида];

1-[2-(2-[(1-[(3-[(*S*)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил) фенил] сульфонил) пиперидин-4-ил) окси) этокси) этил]-3-[4-(3-[2-(2-[(1-[(3-[(*S*)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил) фенил] сульфонил) пиперидин-4-ил) окси) этокси) этил] уреидо) бутил] мочевины;

1-(2-(2-(((*R*)-1-((3-((*S*)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил) фенил] сульфонил) пирролидин-3-ил) окси) этокси) этил)-3-(4-(3-(2-(2-(((*R*)-1-((3-((*S*)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил) фенил] сульфонил) пирролидин-3-ил) окси) этокси) этил) уреидо) бутил) мочевины;

1-(2-[2-[((*S*)-1-[(3-[(*S*)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил) фенил] сульфонил) пирролидин-3-ил) окси) этокси] этил)-3-(4-[3-(2-[2-[((*S*)-1-[(3-[(*S*)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил) фенил] сульфонил) пирролидин-3-

ил]окси)этокси]этил)уреидо]бутил)мочевины;

3-[(S)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил]-N-[(3R,28R)-28-[(3-[(S)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил]фенил)сульфонамидо]-2,29-диметил-12,19-диоксо-5,8,23,26-тетраокса-11,13,18,20-тетраазатриаконтан-3-ил]бензолсульфонамида;

N,N'-(10-оксо-3,6,14,17-тетраокса-9,11-дiazанонадекан-1,19-диил)бис[3-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)бензолсульфонамида];

N,N'-[(3S,3'S)-(7-оксо-3,11-диокса-6,8-дiazатридекан-1,13-диил)бис[пирролидин-1,3-диил)]бис[3-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)бензолсульфонамида];

N¹,N¹⁸-бис(1-[3-(S)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил]фенил)сульфонил]пиперидин-4-ил)-6,13-диоксо-5,7,12,14-тетраазаоктадекандиамида;

N¹,N¹⁸-бис(1-[3-(S)-6-хлор-8-циано-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил]фенил)сульфонил]пиперидин-4-ил)-6,13-диоксо-5,7,12,14-тетраазаоктадекандиамида;

N¹,N¹⁸-бис(1-[3-(S)-6-хлор-2,8-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил]фенил)сульфонил]пиперидин-4-ил)-6,13-диоксо-5,7,12,14-тетраазаоктадекандиамида;

3-[2-(2-{2-[5-(6-хлор-8-циано-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)]-2-метилбензолсульфонамидо]этокси)этокси)этил]-1-[4-({[2-(2-{2-[5-(6-хлор-8-циано-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)]-2-метилбензолсульфонамидо]этокси)этокси)этил]карбамоил}амино)бутил]мочевины;

3-(2-{2-[(3S)-3-[5-(6-хлор-8-циано-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)]-2-метилбензолсульфонамидо]пирролидин-1-ил]этокси)этил)-1-(4-{[(2-{2-[(3S)-3-[5-(6-хлор-8-циано-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)]-2-метилбензолсульфонамидо]пирролидин-1-ил]этокси)этил]карбамоил}амино)бутил)мочевины;

3-[2-(2-{2-[5-(6-хлор-2,8-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)]-2-метилбензолсульфонамидо]этокси)этокси)этил]-1-[4-({[2-(2-{2-[5-(6-хлор-2,8-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)]-2-метилбензолсульфонамидо]этокси)этокси)этил]карбамоил}амино)бутил]мочевины;

3-(2-{2-[(3S)-3-[5-(6-хлор-2,8-диметил-1,2,3,4-

тетрагидроизохинолин-4-ил)-2-метилбензолсульфонамидо] пирролидин-1-ил] этокси} этил)-1-(4-{ [(2-{2-[(3S)-3-[5-(6-хлор-2,8-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)-2-метилбензолсульфонамидо] пирролидин-1-ил] этокси} этил) карбамоил] амино} бутил) мочевины;

3-(2-{2-[(3R)-3-[3-(6-хлор-2,8-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил) бензолсульфонамидо] пирролидин-1-ил] этокси} этил)-1-(4-{ [(2-{2-[(3R)-3-[3-(6-хлор-2,8-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил) бензолсульфонамидо] пирролидин-1-ил] этокси} этил) карбамоил] амино} бутил) мочевины.

35. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-34 и фармацевтически приемлемый носитель.

36. Способ ингибирования NHE-опосредованного антипорта ионов натрия и водорода, включающий в себя введение млекопитающему, нуждающемуся в этом, фармацевтически эффективного количества соединения или фармацевтической композиции по любому из пп. 1-34.

37. Способ лечения расстройства, связанного с удержанием жидкости или избытком соли, включающий в себя введение млекопитающему, нуждающемуся в этом, фармацевтически эффективного количества соединения или фармацевтической композиции по любому из пп. 1-34.

38. Способ по п. 37, отличающийся тем, что расстройство выбрано из группы, состоящей из расстройства моторики желудочно-кишечного тракта, синдрома раздраженного кишечника, хронического запора, хронического идиопатического запора, хронического запора, наблюдающегося при муковисцидозе, вызванного опиоидами запора, хронической псевдонепроходимости кишечника, толстокишечной псевдонепроходимости, язвенного колита, воспалительной болезни кишечника, расстройства желудочно-кишечного тракта, связанного с хронической болезнью почек (стадия 4 или 5), запора, вызванного кальциевыми добавками, запора, связанного с применением терапевтического агента, запора, связанного с нервным расстройством (болезнь Паркинсона, рассеянный склероз), запора после хирургического вмешательства (послеоперационная непроходимость кишечника), идиопатического запора (функционального запора или запора медленного транзита), запора, связанного с нервным, метаболическим или эндокринным расстройством, запора вследствие использования лекарственных средств, выбранных из анальгетиков (например, опиоидов),

гипотензивных средств, противосудорожных средств, антидепрессантов, спазмолитических средств и антипсихотических средств, язвы желудка, инфекционной диареи, синдрома протекания кишечника, поражений желудочно-кишечного тракта при муковисцидозе, микроскопического колита, некротизирующего энтероколита, атопии, пищевой аллергии, острого воспаления, хронического воспаления, нарушений обмена веществ, вызванных ожирением, заболевания почек, хронической болезни почек, заболевания почек, связанного с диабетом, заболевания сердца, сердечной недостаточности, застойной сердечной недостаточности, гипертензии, эссенциальной гипертензии, первичной гипертензии, чувствительной к соли гипертензии, заболевания печени, цирроза, неалкогольного стеатогепатита, неалкогольной жировой болезни печени, жировой дистрофии, первичного склерозирующего холангита, первичного билиарного холангита, портальной гипертензии, диабета 1 типа, целиакии, рассеянного склероза, анкилозирующего спондилоартрита, ревматоидного артрита, волчанки, очаговой алопеции, ревматической полимиалгии, рассеянного склероза, фибромиалгии, синдрома хронической усталости, синдрома Шегрена, витилиго, тиреоидита, васкулита, болезни Крона, язвенного колита, уртикарии (крапивницы), синдрома Рейно, шизофрении, заболеваний аутистического спектра, рассеянного склероза, печеночной энцефалопатии, чрезмерного развития микрофлоры тонкого кишечника, вторичного гиперпаратиреоза (РТН), целиакии, гиперфосфатаземии и хронического алкоголизма.

39. Способ по п. 37, отличающийся тем, что острое воспаление выбрано из синдрома системной воспалительной реакции, сепсиса или полиорганной недостаточности.

40. Способ по п. 37, отличающийся тем, что хроническое воспаление представляет собой артрит.

41. Способ по п. 37, отличающийся тем, что нарушение метаболизма, связанное с ожирением, выбрано из неалкогольного стеатогепатита, сердечно-сосудистых заболеваний, диабета I типа или диабета II типа.

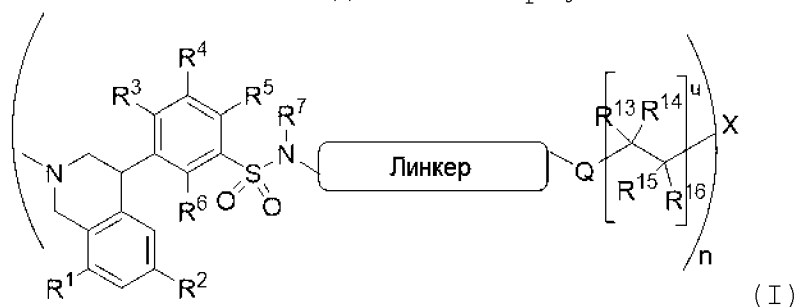
42. Применение соединения или фармацевтической композиции по любому из пп. 1-33 для ингибирования NHE-опосредованного антипорта ионов натрия и водорода.

43. Применение соединения или фармацевтической композиции по любому из пп. 1-33 для лечения расстройства, связанного с удержанием жидкости или избытком соли.

44. Способ лечения заболевания, связанного с параклеточной проницаемостью, включающий в себя введение агента, который вызывает внутриклеточное накопление протонов в плотных контактах.

45. Способ по п. 44, отличающийся тем, что агент представляет собой ингибитор NHE-3.

46. Способ по п. 45, отличающийся тем, что ингибитор NHE-3 представляет собой соединение Формулы I



(I)

или его фармацевтически приемлемую соль, пролекарство, сольват, гидрат, изомер или таутомер,

где:

линкер представляет собой $-(\text{CHR}^8)_p-[Y-(\text{CH}_2)_r]_s-Z-\text{R}^8-(\text{CH}_2)_t-Z-$;

Q представляет собой связь или $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-$; Z независимо в каждом случае представляет собой связь, C(O) или $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$;

Y независимо в каждом случае представляет собой O, S, NH, N(C₁-C₃алкил) или $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$;

X представляет собой связь, N, O, CR¹¹R¹², CR¹¹, C или $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-$.

n равен целому числу от 2 до 4;

r и p независимо равны в каждом случае целым числам от 0 до 8;

s равен целому числу от 0 до 4;

t равен целому числу от 0 до 4;

u равен целому числу от 0 до 2;

R¹ и R² независимо представляют собой галоген, OH, CN, C₁-C₆алкил, C₁-C₆алкокси, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆галогеналкокси или $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$;

R³, R⁴, R⁵ и R⁶ независимо представляют собой H, галоген, OH, CN, -NO₂, C₁-C₆алкил, C₂-C₆алкенил, C₄-C₈циклоалкенил, C₂-C₆алкинил, C₃-C₈циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, содержащий 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O, -SR⁹, -OR⁹, -NHR⁹, -NR⁹R¹⁰, -S(O)₂N(R⁹)₂-, -S(O)₂R⁹, -

$C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$, $-S(O)R^9$, $-S(O)NR^9R^{10}$, $-NR^8S(O)R^9$;

R^7 независимо представляет собой в каждом случае H, C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 галогеналкил;

R^8 независимо представляет собой в каждом случае связь, H, C_1 - C_6 алкил, C_4 - C_8 циклоалкенил, C_3 - C_8 циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, причем каждый циклоалкенил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещен одним или более R^{17} ; или

R^7 и R^8 вместе с атомами, к которым они присоединены, могут объединяться с образованием независимо в каждом случае гетероциклила или гетероарила, содержащего 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O, причем каждый гетероциклил или гетероарил необязательно замещен одним или более R^{17} ;

R^9 и R^{10} независимо представляют собой H, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_4 - C_8 циклоалкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_8 циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, содержащий 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O,

R^{11} и R^{12} независимо представляют собой H, C_1 - C_6 алкил, OH, NH_2 , CN или NO_2 ;

R^{13} , R^{14} , R^{15} и R^{16} независимо в каждом случае представляют собой H, OH, NH_2 или C_1 - C_3 алкил, причем алкил необязательно замещен одним или более R^{17} ; и

R^{17} независимо в каждом случае представляет собой H, OH, NH_2 , оксо, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил или C_1 - C_6 алкокси.

при условии, что:

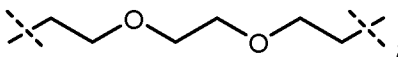
(1) когда X представляет собой связь, O или $CR^{11}R^{12}$, n равен 2;

(2) когда n равен 3, X представляет собой CR^{11} или N;

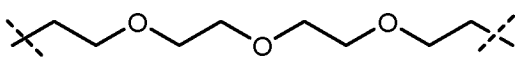
(3) когда n равен 4, X представляет собой C;

(4) одновременно только один из Q или X представляет собой $-NHC(O)NH-$;

(5) когда R^1 и R^2 представляют собой хлор, Q представляет собой $-NHC(O)NH-$, и R^3 , R^4 , R^5 и R^6 представляют собой H, линкер

не представляет собой ;

(6) когда R^1 и R^2 представляют собой хлор, Q представляет собой $-NHC(O)NH-$, и R^3 , R^4 , R^5 и R^6 представляют собой H, линкер

не представляет собой .

47. Способ по п. 44, отличающийся тем, что агент не является ингибитором NHE-3.

48. Способ по любому из пп. 44-47, отличающийся тем, что заболевание выбрано из расстройства моторики желудочно-кишечного тракта, синдрома раздраженного кишечника, хронического запора, хронического идиопатического запора, хронического запора, наблюдающегося при муковисцидозе, вызванного опиоидами запора, хронической псевдонепроходимости кишечника, толстокишечной псевдонепроходимости, язвенного колита, воспалительной болезни кишечника, расстройства желудочно-кишечного тракта, связанного с хронической болезнью почек (стадия 4 или 5), запора, вызванного кальциевыми добавками, запора, связанного с применением терапевтического агента, запора, связанного с нервным расстройством (болезнь Паркинсона, рассеянный склероз), запора после хирургического вмешательства (послеоперационная непроходимость кишечника), идиопатического запора (функционального запора или запора медленного транзита), запора, связанного с нервным, метаболическим или эндокринным расстройством, запора вследствие использования лекарственных средств, выбранных из анальгетиков (например, опиоидов), гипотензивных средств, противосудорожных средств, антидепрессантов, спазмолитических средств и антипсихотических средств, язвы желудка, инфекционной диареи, синдрома протекания кишечника, поражений желудочно-кишечного тракта при муковисцидозе, микроскопического колита, некротизирующего энтероколита, атопии, пищевой аллергии, острого воспаления, хронического воспаления, нарушений обмена веществ, вызванных ожирением, заболевания почек, хронической болезни почек, заболевания почек, связанного с диабетом, заболевания сердца, сердечной недостаточности, застойной сердечной недостаточности, гипертензии, эссенциальной гипертензии, первичной гипертензии, чувствительной к соли гипертензии, заболевания печени, цирроза, неалкогольного стеатогепатита, неалкогольной жировой болезни печени, жировой дистрофии, первичного склерозирующего холангита, первичного билиарного холангита, портальной гипертензии, диабета 1 типа, целиакии, рассеянного склероза, анкилозирующего спондилоартрита, ревматоидного артрита, волчанки, очаговой алопеции, ревматической полимиалгии, рассеянного склероза, фибромиалгии, синдрома хронической усталости, синдрома Шегрена, витилиго, тиреоидита, васкулита, болезни Крона, язвенного

колита, уртикарии (крапивницы), синдрома Рейно, шизофрении, заболеваний аутического спектра, рассеянного склероза, печеночной энцефалопатии, чрезмерного развития микрофлоры тонкого кишечника, вторичного гиперпаратиреоза (РТН), целиакии, гиперфосфатаземии и хронического алкоголизма.

По доверенности

ФИГУРЫ

