

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202091025** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.07.30

(51) Int. Cl. *C07F 9/09* (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2018.10.17

(54) ПРОЛЕКАРСТВА ЗАМЕЩЕННЫХ ТРИАЗОЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ И ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

(31) 17197935.4

(32) 2017.10.24

(33) EP

(86) PCT/EP2018/078364

(87) WO 2019/081292 2019.05.02

(71) Заявитель:

**БАЙЕР АКЦИЕНГЕЗЕЛЬШАФТ;
БАЙЕР ФАРМА
АКЦИЕНГЕЗЕЛЬШАФТ (DE)**

(72) Изобретатель:

**Коллин-Крепелин Мари-Пьер,
Колькхоф Петер, Нойбауэр Томас,
Фюрстнер Шанталь, Поок Элизабет
(DE), Виттвер Маггиас Беат (CH),
Шмек Карстен, Васнер Пьер, Ширмер
Хайко, Чернечка Хана, Дребнер
Каролине, Тинель Ханна, Бухмюллер
Аня, Мондритцки Томас, Кретшмер
Аксель, Лустиг Клеменс, Фрике
Роберт, Левилейн Гийом, Кренц
Урсула, Витовски Норберт (DE)**

(74) Представитель:

Квашнин В.П. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к пролекарствам 3-(3-(4-хлорфенил)-5-оксо-4-[(2S)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил]-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)метил-1-[3-(трифторметил)пиридин-2-ил]-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксамида, 3-(3-(4-хлорфенил)-5-оксо-4-[(2S)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил]-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)метил-1-[2-(трифторметил)фенил]-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксамида и 3-(3-(4-хлорфенил)-5-оксо-4-[(2S)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил]-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)метил-1-(3-хлорпиридин-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксамида, к способам получения таких соединений, к фармацевтическим композициям, содержащим такие соединения, и к применению таких соединений или композиций для лечения и/или профилактики заболеваний, в частности для лечения и/или профилактики почечных или сердечно-сосудистых заболеваний.

A1

202091025

202091025

A1

ПРОЛЕКАРСТВА ЗАМЕЩЕННЫХ ТРИАЗОЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ И ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

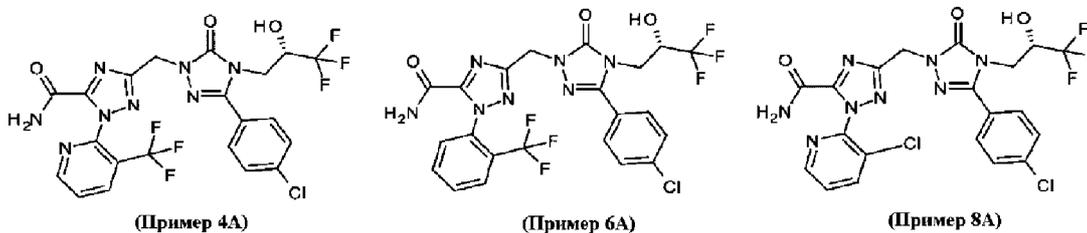
ОПИСАНИЕ

Настоящее изобретение относится к пролекарствам 3-({3-(4-хлорфенил)-5-оксо-4-[(2S)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил]-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил}метил)-1-[3-(трифторметил)пиридин-2-ил]-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксамида, 3-({3-(4-хлорфенил)-5-оксо-4-[(2S)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил]-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил}метил)-1-[2-(трифторметил)фенил]-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксамида и 3-({3-(4-хлорфенил)-5-оксо-4-[(2S)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил]-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил}метил)-1-(3-хлорпиридин-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксамида, к способам получения таких соединений, к фармацевтическим композициям, содержащим такие соединения, и к применению таких соединений или композиций для лечения и/или профилактики заболеваний, в частности для лечения и/или профилактики почечных или сердечнососудистых заболеваний.

Пролекарства представляют собой производные активного ингредиента, которые подвергаются *in vivo* ферментативной и/или химической биотрансформации в одну или более стадий до высвобождения действующего активного ингредиента. Пролекарственный остаток обычно используется для улучшения профиля свойств лежащего в основе активного ингредиента [P. Ettmayer et al., *J. Med. Chem.* **47**, 2393 (2004)]. Для достижения оптимального профиля эффектов в этой связи необходимо, чтобы структура пролекарственного остатка, а также желаемый механизм высвобождения очень точно соответствовали индивидуальному активному ингредиенту, показанию, месту действия и пути введения. Большое количество лекарственных средств вводят в виде пролекарств, которые проявляют улучшенную биодоступность по сравнению с лежащим в основе активным ингредиентом, например, достигаемую путем улучшения физико-

химического профиля, в частности растворимости, свойств активной или пассивной абсорбции или тканеспецифичного распределения. Примером, который можно упомянуть из обширной литературы по пролекарствам, является: H.Bundgaard (Ed.), *Design of Prodrugs: Bioreversible derivatives for various functional groups and chemical entities*, Elsevier Science Publishers B.V., 1985.

3-({3-(4-хлорфенил)-5-оксо-4-[(2S)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил]-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил}метил)-1-[3-(трифторметил)пиридин-2-ил]-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксамид (Пример 4A), 3-({3-(4-хлорфенил)-5-оксо-4-[(2S)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил]-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил}метил)-1-[2-(трифторметил)фенил]-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксамид (Пример 6A) и 3-({3-(4-хлорфенил)-5-оксо-4-[(2S)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил]-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил}метил)-1-(3-хлорпиридин-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксамид (Пример 8A) являются весьма эффективными и селективными антагонистами рецептора V1a, как раскрыто в WO 2017/191102-A1 (примеры 1 и 2) и WO 2017/191107-A1 (пример 1).



Вазопрессин является нейрогормоном, который в основном регулирует водный гомеостаз и сосудистый тонус. Он вырабатывается в специализированных эндокринных нейронах в *in Nucleus supraopticus* и *N. paraventricularis* в стенке третьего желудочка (гипоталамус) и транспортируется оттуда по невральным отросткам в задние доли гипофиза (нейрогипофиз). Там гормон высвобождается в кровотока в ответ на различные физиологические и патофизиологические стимулы. Нарушение нейрогормональной регуляции по существу проявляется в повышении симпатического тонуса и неадекватной активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Хотя ингибирование этих компонентов блокаторами бета-рецептора, с одной стороны, ингибиторами АСЕ, или

блокаторами ангиотензиновых рецепторов, с другой, в настоящее время является неотъемлемой частью фармакологического лечения сердечно-сосудистых заболеваний, в настоящее время по-прежнему ненадлежащее повышение секреции вазопрессина не подлежит адекватному лечению.

Вазопрессин оказывает свое действие главным образом посредством связывания с тремя рецепторами, которые классифицируются как рецепторы V1a, V1b и V2 и которые принадлежат к семейству рецепторов, связанных с G-белком.

Рецепторы V2 расположены в канальцевом эпителии дистальных сегментов и эпителии собирательных канальцев в почках. Их активация делает эти эпителии проницаемыми для воды. Это явление связано с включением аквапоринов (специальных водных каналов) в просветную мембрану клеток эпителия. Следовательно, фармакологическое ингибирование действия вазопрессина на рецептор V2 приводит к увеличению экскреции с мочой. Следовательно, лекарственные средства с антагонистической активностью в отношении V2 оказываются особенно подходящими для лечения всех заболеваний, связанных с перегрузкой организма водой.

Рецепторы V1b (также называемые рецепторами V3) в основном выявляются в центральной нервной системе. Вместе с кортикотропин-рилизинг-гормоном (CRH) вазопрессин регулирует базальную и вызванную стрессом секрецию адренокортикотропного гормона (АКТГ) посредством рецептора V1b.

Рецепторы V1a в основном находятся на клетках гладких мышц сосудов (VSMC), а также на кардиомиоцитах, фибробластах и специализированных почечных клетках, таких как клубочковые мезангиальные клетки или клетки макулы, которые контролируют высвобождение ренина [Wasilewski MA, Myers VD, Recchia FA, Feldman AM, Tilley DG, *Cell Signal.*, 28(3), 224-233, (2016)]. Активация рецептора V1a VSMC помощью вазопрессина вызывает внутриклеточное высвобождение кальция и соответственно сужение сосудов. Следовательно, стимуляция рецепторов V1a VSMC вызывает повышение сосудистого сопротивления и увеличение сердечной постнагрузки. На сердечный

выброс неблагоприятно влияет V1a-опосредованная вазоконстрикция. Увеличение постнагрузки и прямая стимуляция рецепторов V1a на кардиомиоцитах может привести к гипертрофии и ремоделированию сердца, включая фиброз. У мышей со специфической для сердца сверхэкспрессией рецептора V1a развивается гипертрофия сердца, приводящая к дилатации и дисфункции левого желудочка, что свидетельствует о существенной роли рецептора V1a в развитии сердечной недостаточности [Li X, Chan TO, Myers V, Chowdhury I, Zhang XQ, Song J, Zhang J, Andrel J, Funakoshi H, Robbins J, Koch WJ, Hyslop T, Cheung JY, Feldman AM, *Circulation.*; 124, 572-581 (2011)].

Рецептор V1a также экспрессируется в кортикальной и медуллярной сосудистой сети почек, где он опосредует вазоконстрикцию почечных сосудов и влияет на общий почечный кровоток. Таким образом, активация рецептора V1a может уменьшить медуллярный кровоток в почках, вызывая дальнейшие патологические процессы, такие как гипоксия тканей, снижение кислорода и, соответственно, снабжения энергией для процессов канальцевого транспорта, а также прямые повреждения мезангиальных клеток и клеток плотного пятна. Было продемонстрировано, что активация рецептора V1a мезангиальных клеток опосредует передачу сигналов TGF β и вызывает увеличение выработки коллагена IV. Хотя эта передача сигналов способствует накоплению и ремоделированию внеклеточного матрикса в почке, полагают, что подобные сигнальные пути происходят в сердечных клетках, особенно после инфаркта миокарда, что подчеркивает центральную роль рецептора V1a в развитии гипертрофических и фиброзных процессов в ответ на патофизиологическое повышение уровня вазопрессина [Wasilewski MA, Myers VD, Recchia FA, Feldman AM, Tilley DG. *Arginine vasopressin receptor signaling and functional outcomes in heart failure. Cell Signal.*, 28(3), 224-233 (2016)].

Поскольку рецепторы V1a в основном экспрессируются на VSMC и, следовательно, участвуют в сосудистой функции, возможна связь с заболеваниями сосудов, такими как заболевание периферических артерий (PAD), включая хромоту и критическую ишемию конечностей, а также коронарная микрососудистая дисфункция (CMD).

Помимо этого, рецепторы V1a также экспрессируются на тромбоцитах человека и в печени. Значение рецепторов V1a тромбоцитов до конца не изучено, хотя вазопрессин вызывает агрегацию тромбоцитов человека через рецептор V1a при высоких концентрациях *ex vivo*. Следовательно, ингибирование вазопрессин-индуцированной агрегации тромбоцитов антагонистами рецептора V1a является полезным фармакологическим анализом *ex vivo* с использованием тканей человека, эндогенно экспрессирующих рецептор V1a [Thibonnier M, Roberts JM, *J Clin Invest.*; 76:1857-1864, (1985)].

Вазопрессин стимулирует глюконеогенез и гликогенолиз через активацию печеночного рецептора V1a. Исследования на животных показали, что вазопрессин нарушает толерантность к глюкозе, что может быть ингибировано антагонистом рецептора V1a, обеспечивая тем самым связь рецептора вазопрессина V1a с сахарным диабетом. [Taveau C, Chollet C, Waeckel L, Desposito D, Bichet DG, Arthus MF, Magnan C, Philippe E, Paradis V, Fougelle F, Hainault I, Enhorning S, Velho G, Roussel R, Bankir L, Melander O, Bouby N. Vasopressin and hydration play a major role in the development of glucose intolerance and hepatic steatosis in obese rats. *Diabetologia*, 58(5), 1081-1090, (2015)]. На животных моделях было показано, что вазопрессин способствует развитию альбуминурии и нефропатии, вызванной диабетом, что согласуется с эпидемиологическими данными у людей.

Недавно было установлено, что вазопрессин также, по-видимому, играет причинную роль в развитии преэклампсии. Хроническая инфузия вазопрессина во время беременности у мышей достаточна, чтобы вызвать все основные фенотипы матери и плода, связанные с преэклампсией человека, включая гипертензию, специфичную для беременности [Santillan MK, Santillan DA, Scroggins SM, Min JY, Sandgren JA, Pearson NA, Leslie KK, Hunter SK, Zamba GK, Gibson-Corley KN, Grobe JL. Vasopressin in preeclampsia: a novel very early human pregnancy biomarker and clinically relevant mouse model. *Hypertension*. 64(4), 852-859, (2014)].

Уровни вазопрессина могут быть повышены у женщин с дисменореей (гинекологическим нарушением, которое характеризуется циклическими болями в области таза) во время менструации, которые, по-видимому, увеличивают

сокращение гладкой мускулатуры миометрия. Недавно было установлено, что селективный антагонист рецептора вазопрессина V1a (релковаптан / SR-49059) может уменьшить внутриматочные сокращения, вызванные вазопрессином.

По этим причинам агенты, которые ингибируют действие вазопрессина на рецептор V1a, как оказалось, являются подходящими для лечения нескольких сердечно-сосудистых заболеваний. В частности, агенты, которые селективно ингибируют действие вазопрессина на рецептор V1a, предлагают особенно идеальный профиль для лечения пациентов с нормоволемическим состоянием заболевания, то есть тех, для которых нежелательно снятие отека посредством, например, высоких доз петлевых диуретиков или антагонистов V2, а также в тех случаях, когда индуцируемая ингибированием V2 экскреция воды может быть нежелательной.

Определенные 4-фенил-1,2,4-триазол-3-ильные производные были описаны в WO 2005/063754-A1 и WO 2005/105779-A1 как действующие в качестве антагониста рецептора вазопрессина V1a, которые являются полезными для лечения гинекологических нарушений, особенно нарушений менструального цикла, таких как дисменорея.

В WO 2011/104322-A1 была раскрыта конкретная группа бис-арил-связанных 1,2,4-триазол-3-онов, включающая их 5 фенил-1,2,4-триазол-3-ильные и 1-фенил-1,2,3-триазол-4-ильные производные, в качестве антагонистов рецепторов вазопрессина V2 и/или V1a, которые являются полезными для лечения и/или профилактики сердечнососудистых нарушений. Описанные соединения, однако, не проявляют достаточной селективности в отношении рецептора V1a и в основном проявляют комбинированную активность как в отношении рецептора вазопрессина V1a, так и V2. Тем не менее, как указано выше, высокая аффинность, а также селективность в отношении рецептора V1a являются желательной предпосылкой для лечения состояний заболеваний, при которых снятие отека не желательно и может привести к нарушению регуляции гомеостаза жидкости в организме, включая снижение осмоляльности плазмы крови при других нормоволемических состояниях.

В WO 2016/071212-A1 раскрываются определенные 5-(гидроксиалкил)-1-фенил-1,2,4-триазолы, которые действуют в качестве эффективных антагонистов как рецептора вазопрессина V1a, так и V2, и, кроме того, проявляют значительно усиленную акваретическую эффективность *in vivo* после перорального применения. Соединения описаны как полезные для лечения и/или профилактики сердечно-сосудистых и почечных заболеваний. Тем не менее, как указано выше, высокая аффинность, а также селективность в отношении рецептора V1a являются желательной предпосылкой для лечения заболеваний, при которых снятие отека не желательно и может привести к нарушению регуляции гомеостаза жидкости в организме, включая снижение осмоляльности плазмы крови при других нормоволемических состояниях.

В WO 2017/191107-A1 и WO 2017/191102-A1 описаны определенные 5-(карбоксамид)-1-фенил-1,2,4-триазольные производные, а также в WO 2017/191114-A1 описаны конкретные 5-(гидроксиалкил)-1-гетероарил-1,2,4-триазольные производные, которые представлены как высокоэффективные и селективные антагонисты рецептора V1a и являются особенно полезными для лечения и/или профилактики почечных или сердечнососудистых заболеваний у субъектов, которые не страдают от перегрузки жидкостью и поэтому не должны подвергаться снятию отека.

Другие новые 5-(карбоксамид)-замещенные, 5-(фторалкил)-замещенные и 3-(гидроксиалкил)-замещенные 1,2,4-триазольные производные были раскрыты в качестве антагонистов рецепторов вазопрессина V2 и/или V1a в WO 2017/191105-A1, WO 2017/191112-A1, WO 2017/191115-A1 и WO 2018/073144-A1.

Профиль активности с высокой селективностью в отношении рецептора V1a обладает низким потенциалом вызывать нежелательные побочные эффекты, не связанные с целью, а также может помочь снизить количество вещества, которое потребуется для достижения и поддержания желаемого терапевтического эффекта, и таким образом ограничить вероятность неприемлемых побочных эффектов и/или нежелательных межлекарственных взаимодействий во время

лечения пациентов, которые уже могут подвергаться высокому риску, например, при острых или хронических заболеваниях сердца и почек.

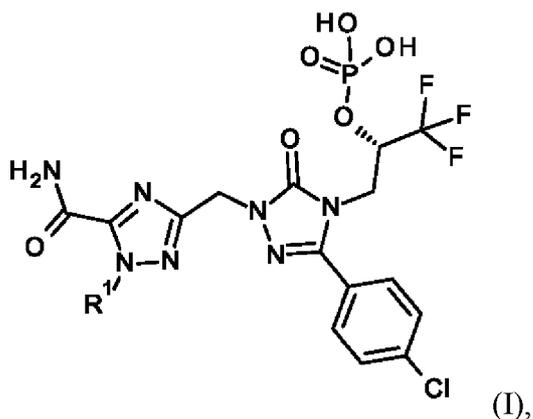
Поэтому одной технической задачей, которую необходимо решить в соответствии с настоящим изобретением, может быть идентификация и обеспечение новых соединений, которые действуют как сильные антагонисты рецептора вазопрессина V1a. Еще одной задачей настоящего изобретения является идентификация и обеспечение новых соединений с высокой аффинностью и селективностью по отношению к рецептору вазопрессина V1a. Соединения предназначены для того, чтобы избежать экскреции воды посредством ингибирования V2. Кроме того, предлагаемые соединения имеют подобный или улучшенный терапевтический профиль по сравнению с соединениями, известными из уровня техники, например, в отношении их свойств *in vivo*, например, их фармакокинетических и фармакодинамических характеристик и/или их метаболического профиля и/или их зависимости активности от дозы.

Однако, соединения согласно Примеру 4А, Примеру 6А и Примеру 8А, которые являются весьма эффективными и селективными антагонистами рецептора V1a, имеют ограниченную растворимость в воде и физиологической среде, усложняя, например, внутривенное введение соединений согласно Примеру 4А, Примеру 6А и Примеру 8А. Кроме того, биодоступность соединений после перорального введения соединений должна быть улучшена. Поэтому другой задачей настоящего изобретения было идентифицировать производные или пролекарства соединений согласно Примеру 4А, Примеру 6А и 8 Примеру А, которые имеют улучшенную растворимость в упомянутых средах и в то же время позволяют контролируемое высвобождение соединений согласно Примеру 4А, Примеру 6А и Примеру 8А в организме пациента после введения и/или которые имеют хорошую биодоступность после перорального введения.

Неожиданно было обнаружено, что определенные пролекарства соединений Примера 4А, Примера 6А и Примера 8А обладают этим специфическим профилем и сохраняют соединения согласно настоящему изобретению полезными для лечения и/или профилактики заболеваний, которые связаны с активацией

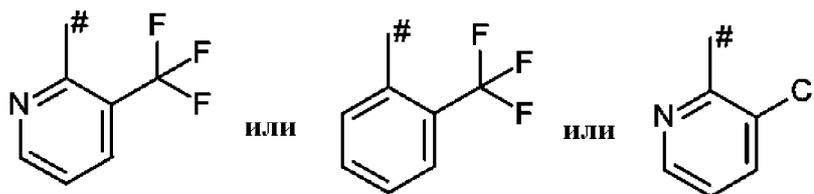
рецептора V1a. Соединения согласно настоящему изобретению являются особенно полезными для лечения и/или профилактики почечных или сердечнососудистых заболеваний у субъектов, которые не страдают от перегрузки жидкостью и которые, следовательно, не должны подлежать лечению застоя.

Настоящее изобретение обеспечивает соединения общей формулы (I)



в которой

R¹ представляет собой группу формулы



в которой

представляет собой точку присоединения к 1,2,4-триазиольному кольцу,

и их фармацевтически приемлемые соли, их сольваты и их сольваты солей.

Указанные в настоящем документе термины имеют следующие значения.

Термин “содержащий”, применении в описании, включает “состоящей из”.

В формулах группы, которая представляет R^1 , конечная точка линии, отмеченной #, не представляет собой атом углерода или группу CH_2 , а является частью связи с атомом, к которому присоединена R^1 .

Для соединений общей формулы (I) возможно существование в виде изотопных вариантов. Поэтому настоящее изобретение включает один или более изотопных вариантов соединений общей формулы (I), в частности дейтерий-содержащие соединения общей формулы (I).

Термин “изотопный вариант” соединения или реагента определяется как соединение, проявляющее не существующую в природе долю одного или более изотопов, которые составляют такое соединение.

Термин “изотопный вариант соединения общей формулы (I)” определяется как соединение общей формулы (I), проявляющее не существующую в природе долю одного или более изотопов, которые составляют такое соединение.

Выражение “не существующая в природе доля” означает долю такого изотопа, которая выше, чем его содержание в природе. Содержания в природе изотопов, применяемые в этом контексте, описаны в “Isotopic Compositions of the Elements 1997”, Pure Appl. Chem., 70(1), 217-235, 1998.

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

В отношении лечения и/или профилактики нарушений, указанных в настоящей заявке, изотопный вариант (варианты) соединений общей формулы (I) предпочтительно содержат дейтерий (“дейтерий-содержащие соединения общей формулы (I)”). Изотопные варианты соединений общей формулы (I), в которых один или более радиоактивных изотопов, таких как ^3H или ^{14}C , включены, полезны, например, при исследованиях распределения лекарственного средства и/или субстрата в тканях. Эти изотопы, в частности, предпочтительны из-за легкости их включения и обнаружения. Позитронно-активные изотопы, такие как ^{18}F или ^{11}C , могут быть включены в соединение общей формулы (I). Эти изотопные варианты соединения общей формулы (I) полезны для применений *in vivo* визуализации. Дейтерий-содержащие и ^{13}C -содержащие соединения общей формулы (I) могут применяться в анализах масс-спектрометрии (H. J. Leis et al., *Curr. Org. Chem.*, 1998, 2, 131) в контексте преclinical или клинических исследований.

Изотопные варианты соединений общей формулы (I) обычно могут быть получены способами, известными специалисту в данной области, такими как описанные в схемах и/или примерах в описании настоящего изобретения, путем замещения реагента на изотопный вариант указанного реагента, предпочтительно на дейтерий-содержащий реагент. В зависимости от желаемых сайтов дейтерирования, в некоторых случаях дейтерий из D_2O может быть включен либо непосредственно в соединения, либо в реагенты, которые полезны для синтеза таких соединений (Esaki et al., *Tetrahedron*, 2006, 62, 10954; Esaki et al., *Chem. Eur. J.*, 2007, 13, 4052). Дейтерий в виде газа также является полезным реагентом для включения дейтерия в молекулы. Каталитическое дейтерирование олефиновых связей (H. J. Leis et al., *Curr. Org. Chem.*, 1998, 2, 131; J. R. Morandi et al., *J. Org. Chem.*, 1969, 34 (6), 1889) и ацетильных связей (N. H. Khan, *J. Am. Chem. Soc.*, 1952, 74 (12), 3018; S. Chandrasekhar et al., *Tetrahedron Letters*, 2011, 52, 3865) представляет собой быстрый путь для включения дейтерия. Катализаторы на основе металлов (то есть Pd, Pt, и Rh) в присутствии дейтерия в виде газа могут быть использованы для непосредственного обмена дейтерия на водород в функциональных группах, содержащих углеводороды (J. G. Atkinson et al., *US Patent* 3966781). Различные дейтерированные реагенты и синтетические строительные блоки коммерчески доступны от таких компаний, таких как,

например, C/D/N Isotopes, Quebec, Canada; Cambridge Isotope Laboratories Inc., Andover, MA, USA; и CombiPhos Catalysts, Inc., Princeton, NJ, USA. Дополнительная информация из уровня техники в отношении обмена дейтерия на водород приведена, например, в Hanzlik et al., *J. Org. Chem.* 55, 3992-3997, 1990; R. P. Hanzlik et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 160, 844, 1989; P. J. Reider et al., *J. Org. Chem.* 52, 3326-3334, 1987; M. Jarman et al., *Carcinogenesis* 16(4), 683-688, 1995; J. Atzrodt et al., *Angew. Chem., Int. Ed.* 2007, 46, 7744; K. Matoishi et al., *Chem. Commun.* 2000, 1519–1520; K. Kassahun et al., WO2012/112363.

Термин “дейтерий-содержащее соединение общей формулы (I)” определяется как соединение общей формулы (I), в которых один или более атомов водорода замещены одним или более атомами дейтерия, и в которых содержание дейтерия в таком дейтерированном положении соединения общей формулы (I) выше, чем содержание дейтерия в природе, которое составляет около 0.015%. В частности, в дейтерий-содержащем соединении общей формулы (I) содержание дейтерия в каждом дейтерированном положении соединения общей формулы (I) составляет более 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70% или 80%, предпочтительно более 90%, 95%, 96% или 97%, даже более предпочтительно более 98% или 99% в указанном положении (положениях). Понятно, что содержание дейтерия в каждом дейтерированном положении не зависит от содержания дейтерия в другом дейтерированном положении (положениях).

Селективное включение одного или более атомов дейтерия в соединение общей формулы (I) может изменять физико-химические свойства (такие как, например, кислотность [C. L. Perrin, et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, 129, 4490; A. Streitwieser et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 1963, 85, 2759;], основность [C. L. Perrin et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, 127, 9641; C. L. Perrin, et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 2003, 125, 15008; C. L. Perrin in *Advances in Physical Organic Chemistry*, 44, 144], липофильность [B. Testa et al., *Int. J. Pharm.*, 1984, 19(3), 271]) и/или метаболический профиль молекулы и может приводить к изменениям соотношения родоначального соединения и метаболитов или количеств образованных метаболитов. Такие изменения могут приводить к определенным терапевтическим преимуществам и, следовательно, могут быть предпочтительны в некоторых применениях.

Уменьшенные скорости метаболизма и выключение метаболизма, при которых соотношение метаболитов изменяется, описаны (A. E. Mutlib et al., *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 2000, 169, 102; D. J. Kushner et al., *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 1999, 77, 79). Эти изменения при воздействии родоначального лекарственного средства и метаболитов могут иметь важные последствия в отношении фармакодинамики, переносимости и эффективности дейтерий-содержащего соединения общей формулы (I). В некоторых случаях замещение на дейтерий уменьшает или исключает образование нежелательного или токсичного метаболита и усиливает образование желаемого метаболита (например, Nevirapine: A. M. Sharma et al., *Chem. Res. Toxicol.*, 2013, 26, 410; Efavirenz: A. E. Mutlib et al., *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 2000, 169, 102). В других случаях основной эффект дейтерирования состоит в уменьшении скорости системного клиренса. В результате биологический период полувыведения соединения увеличивается. Потенциальные клинические преимущества будут включать способность поддерживать подобное системное воздействие с уменьшенными пиковыми уровнями и повышенными остаточными уровнями. Это может привести к снижению побочных эффектов и повышению эффективности, в зависимости от конкретного фармакокинетического/фармакодинамического взаимоотношения конкретного соединения. ML-337 (C. J. Wenthur et al., *J. Med. Chem.*, 2013, 56, 5208) и оданакатиб (K. Kassahun et al., WO2012/112363) являются примерами этого эффекта дейтерия. Сообщалось также о других случаях, при которых сниженные скорости метаболизма приводят к увеличению воздействия лекарственного средства без изменения скорости системного клиренса (например, Rofecoxib: F. Schneider et al., *Arzneim. Forsch. / Drug. Res.*, 2006, 56, 295; Telaprevir: F. Maltais et al., *J. Med. Chem.*, 2009, 52, 7993). Дейтерированные лекарственные средства, демонстрирующие этот эффект, могут иметь уменьшенные требования дозировки (например, меньшее количество доз или более низкая доза для достижения желаемого эффекта) и/или могут приводить к снижению метаболических нагрузок.

Соединение общей формулы (I) может иметь множество потенциальных сайтов воздействия на метаболизм. Для оптимизации вышеописанных эффектов по физико-химическим свойствам и метаболический профиль могут быть выбраны дейтерий-содержащие соединения общей формулы (I), имеющие определенную

модель одного или более дейтерий-водородного обмена (обменов). В частности, атом(ы) дейтерия дейтерий-содержащего соединения (соединений) общей формулы (I) присоединяется/присоединяются к атому углерода и/или располагается/располагаются в тех положениях соединения общей формулы (I), которое являются сайтами воздействия на метаболизирующие ферменты, такие как, например, цитохром P₄₅₀.

Если в описании настоящего изобретения используется множественная форма слова соединения, соли, полиморфы, гидраты, сольваты и тому подобное, это означает также одно соединение, соль, полиморф, изомер, гидрат, сольват или тому подобное.

Под «стабильным соединением» или «стабильной структурой» понимается соединение, которое является достаточно устойчивым, чтобы выдержать выделение до полезной степени чистоты из реакционной смеси и состава в эффективный терапевтический агент.

Пролекарства являются производными активного ингредиента. Термины «лежащий в основе активный ингредиент», «лежащее в основе соответствующее лекарственное средство» и «соответствующее лекарственное средство» используются как синонимы в настоящем изобретении.

Соединения согласно настоящему изобретению необязательно содержат один асимметричный центр, в зависимости от расположения и природы различных желаемых заместителей. Возможно, что в конфигурации присутствует один асимметричный атом углерода (R) или (S), что может привести к рацемическим смесям. В определённых случаях возможно, что асимметрия также присутствует из-за ограниченного вращения вокруг данной связи, например, центральной связи, примыкающей к двум замещенным ароматическим кольцам указанных соединений. Предпочтительными соединениями являются соединения, которые обеспечивают более желательную биологическую активность. Отделенные, чистые или частично очищенные изомеры и стереоизомеры, или рацемические смеси соединений согласно настоящему изобретению также включены в объем

настоящего изобретения. Очистка и разделение таких материалов могут быть выполнены стандартными методами, известными в данной области техники.

Оптические изомеры могут быть получены путем разделения рацемических смесей в соответствии с обычными способами, например, путем образования диастереоизомерных солей с использованием оптически активной кислоты или основания или образования ковалентных диастереомеров. Примерами подходящих кислот являются винная, диацетилвинная, дитолуоилвинная и камфоросульфоновая кислота. Смеси диастереоизомеров могут быть разделены на их отдельные диастереомеры на основе их физических и/или химических различий с помощью способов, известных в данной области, например, путем хроматографии или фракционной кристаллизации. Оптически активные основания или кислоты затем высвобождаются из отделенных диастереомерных солей. Различные способы разделения оптических изомеров включают применение хиральной хроматографии (*например*, ВЭЖХ колонки с применением хиральной фазы), с или без обычной дериватизации, необязательно выбранной для максимизации разделения энантиомеров. Стабильные ВЭЖХ колонки с применением хиральной фазы являются коммерчески доступными, такие как произведенные компанией Daicel, *например*, Chiracel OD и Chiracel OJ, *например*, среди многих других, которые все доступны для выбора рутинным путем. Ферментативные разделения, с или без дериватизации, также применяются. Оптически активные соединения согласно настоящему изобретению могут подобным образом быть получены посредством хиральных синтезов, применяя оптически активные исходные вещества. Чтобы различать различные типы изомеров друг от друга, делается ссылка на Правила IUPAC часть E (Pure Appl Chem 45, 11-30, 1976).

Настоящее изобретение включает все возможные стереоизомеры соединений согласно настоящему изобретению, в виде отдельных стереоизомеров, или в виде любой смеси указанных стереоизомеров, *например*, (R) - или (S) - изомеров в любом соотношении. Выделение одного стереоизомера, *например*, одного энантиомера или одного диастереомера соединения согласно настоящему изобретению, достигается с помощью любого подходящего способа из уровня

техники, такого как хроматография, особенно хиральная хроматография, например.

В контексте настоящего изобретения термин «энантиомерно чистый» следует понимать как означающий, что рассматриваемое соединение в отношении абсолютной конфигурации хирального центра присутствует в энантиомерном избытке более 95%, предпочтительно более 97%. Энантиомерный избыток, ее, рассчитывается в контексте настоящего изобретения путем оценки соответствующей ВЭЖХ хроматограммы на хиральной фазе с использованием приведенной ниже формулы:

$$ee = [E^A (\text{площадь}\%) - E^B (\text{площадь}\%)] \times 100\% / [E^A (\text{площадь}\%) + E^B (\text{площадь}\%)]$$

(E^A : основной энантиомер, E^B : второстепенный энантиомер)

Настоящее изобретение также охватывает полезные формы соединений согласно настоящему изобретению, такие как метаболиты, гидраты, сольваты, соли, в частности фармацевтически приемлемые соли и/или сопреципитаты.

Соединения согласно настоящему изобретению могут существовать в виде гидрата или в виде сольвата, когда соединения согласно настоящему изобретению содержат полярные растворители, в частности воду, метанол или этанол, например, в качестве структурного элемента кристаллической решетки соединений. Количество полярных растворителей, в частности воды, может находиться при стехиометрическом или нестехиометрическом соотношении. В случае стехиометрических сольватов, *например*, гидрата, геми-, (полу-), моно-, сескви-, ди-, три-, тетра-, пента- и т.д. сольваты или гидраты, соответственно, возможны. Настоящее изобретение включает все такие гидраты или сольваты. Гидраты, в частности гемигидраты (полугидраты), являются предпочтительными сольватами в контексте настоящего изобретения.

Кроме того, соединения согласно настоящему изобретению могут существовать в свободной форме, *например*, в виде свободного основания или в виде свободной

кислоты, или в виде цвиттериона, или могут существовать в форме соли. Указанной солью может быть любая соль, либо органическая, либо неорганическая аддитивная соль, в частности любая фармацевтически приемлемая органическая или неорганическая аддитивная соль, которая стандартным образом применяется в фармацевтике, или которая применяется, например, для выделения или очистки соединений согласно настоящему изобретению.

Термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к неорганической или органической соли добавления соединения согласно настоящему изобретению. Например, смотрите S. M. Berge, *et al.* "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19.

Подходящая фармацевтически приемлемая соль соединения согласно настоящему изобретению, которое является достаточно кислотным, является соль щелочного металла, например соль натрия, соль калия или соль лития, соль щелочноземельного металла, например соль кальция, соль магния или соль стронция, или соль алюминия или соль цинка, или аммониевая соль, производная от аммиака или от органического первичного, вторичного или третичного амина, имеющего от 1 до 20 атома углерода, как например этиламин, диэтиламин, триэтиламин, этилдиизопропиламин, моноэтаноламин, диэтаноламин, триэтаноламин, дициклогексиламин, диметиламиноэтанол, диэтиламиноэтанол, трис(гидроксиметил)аминометан, прокаин, дибензиламин, *N*-метилморфолин, аргинин, лизин, 1,2-этилендиамин, *N*-метилпиперидин, *N*-метил-глюкамин, *N,N*-диметил-глюкамин, *N*-этил-глюкамин, 1,6-гександиамин, глюкозамин, саркозин, серинол, 2-амино-1,3-пропандиол, 3-амино-1,2-пропандиол, 4-амино-1,2,3-бутантриол, или соль с четвертичным ионом аммония, имеющую от 1 до 20 атомов углерода, как например тетраметиламмоний, тетраэтиламмоний, тетра(*n*-пропил)аммоний, тетра(*n*-бутил)аммоний, *N*-бензил-*N,N,N*-триметиламмоний, холин или бензалконий. Предпочтительной является соль натрия, соль калия, соль лития, соль кальция или соль магния, наиболее предпочтительно соль калия.

Соли щелочных и щелочноземельных металлов кислотных соединений согласно настоящему изобретению получают путем взаимодействия соединений согласно настоящему изобретению с соответствующим основанием с помощью множества известных способов.

Настоящее изобретение включает все возможные соли соединений согласно настоящему изобретению в виде отдельных солей, или в виде любой смеси указанных солей, в любом соотношении.

В описании настоящего изобретения, в частности в Экспериментальной части, для синтеза промежуточных соединений и примеров согласно настоящему изобретению, когда соединение упоминается в форме соли с соответствующим основанием или кислотой, точный стехиометрический состав указанной солевой формы, в виде, полученным посредством соответствующего способа получения и/или очистки, в большинстве случаев неизвестен.

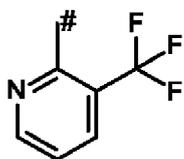
Если не указано иное, суффиксы в химических названиях или структурных формулах, относящихся к солям, такие как «натриевая соль», «калиевая соль», или « $x \text{ Na}^+$ », « $x \text{ K}^+$ », например, означают форму соли, где стехиометрия формы соли не уточняется.

Это относится аналогичным образом к случаям, когда промежуточные соединения или иллюстративные соединения или их соли были получены посредством описанных способов получения и/или очистки, в виде сольватов, таких как гидраты, с (если определено) неизвестным стехиометрическим составом.

Кроме того, настоящее изобретение включает все возможные кристаллические формы, или полиморфы соединений согласно настоящему, изобретению либо в виде отдельного полиморфа, либо в виде смеси более одного полиморфа, при любом соотношении.

Предпочтительными являются соединения общей формулы (I), в которой

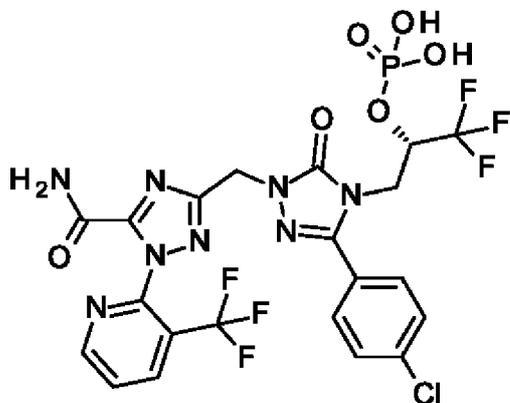
R¹ представляет собой группу формулы



в которой

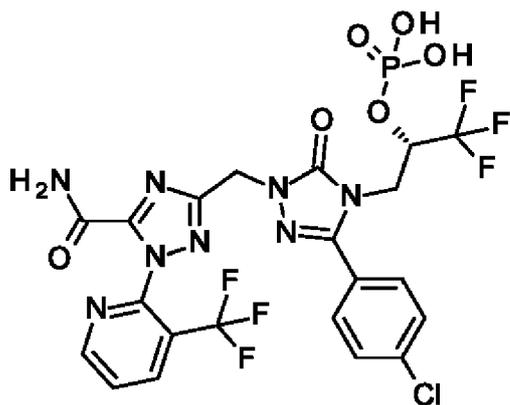
представляет собой точку присоединения к 1,2,4-триазиольному кольцу.

Предпочтительным также является (2S)-3-[1-({5-карбамоил-1-[3-(трифторметил)пиридин-2-ил]-1H-1,2,4-триазол-3-ил} метил)-3-(4-хлорфенил)-5-оксо-1,5-дигидро-4H-1,2,4-триазол-4-ил]-1,1,1-трифторпропан-2-ил дигидрофосфат, имеющий формулу ниже



или его фармацевтически приемлемые соли, его сольваты и его сольваты солей.

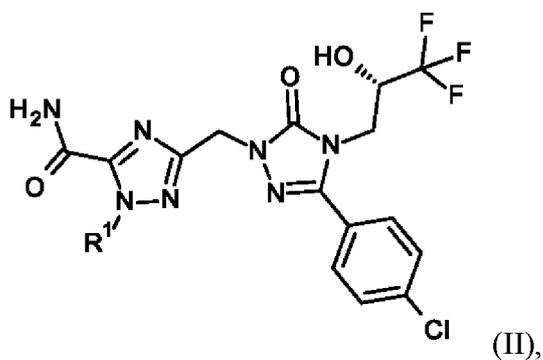
Предпочтительным также является (2S)-3-[1-({5-Карбамоил-1-[3-(трифторметил)пиридин-2-ил]-1H-1,2,4-триазол-3-ил} метил)-3-(4-хлорфенил)-5-оксо-1,5-дигидро-4H-1,2,4-триазол-4-ил]-1,1,1-трифторпропан-2-ил дигидрофосфат, имеющий формулу ниже



Настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), которые раскрыты в части Примеры в настоящем документе

Настоящее изобретение, кроме того, обеспечивает способ получения соединений общей формулы (I), или их фармацевтически приемлемых солей, их сольватов или их сольватов солей, где

[A] соединения формулы



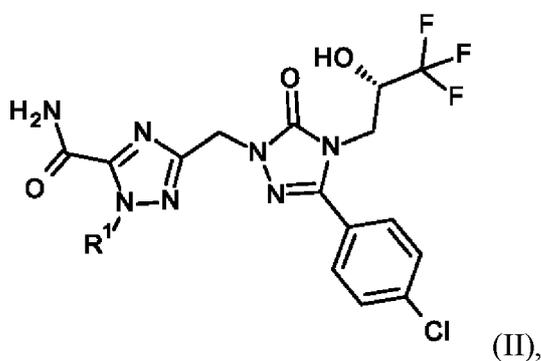
в которой

R^1 имеет значения, как определено для соединений общей формулы (I) выше,

на первой стадии вводят в реакцию с оксихлоридом фосфора и на второй стадии гидролизуют с получением соединений общей формулы (I),

или

[B] соединения формулы



в которой

R^1 имеет значения, как определено для соединений общей формулы (I) выше,

на первой стадии вводят в реакцию с тетрабензильдифосфатом, и на второй стадии бензильные группы удаляют в восстанавливающих условиях с получением соединений общей формулы (I),

необязательно, при необходимости, с последующим превращением соединений общей формулы (I) в их соответствующие фармацевтически приемлемые соли, их сольваты или их сольваты солей посредством обработки с соответствующими растворителями и/или основаниями.

Первую стадию реакции [A] обычно проводят путем реакции соединения формулы (II) с оксихлоридом фосфора в инертном растворителе в присутствии основания, необязательно в присутствии добавки, предпочтительно в интервале температур от 10 °C до +50 °C, более предпочтительно при температуре от 0 °C до +30 °C. Реакции могут проводиться при атмосферном, повышенном или пониженном давлении (например, от 0,5 до 5 бар); как правило, реакции проводят при атмосферном давлении.

Инертными растворителями являются, например, галогенированные углеводороды, такие как дихлорметан или трихлорметан, простой эфир, такой как диэтиловый простой эфир или метил-трет-бутиловый простой эфир, углеводороды, такие как бензол или толуол, или другие растворители, такие как диоксан, диметилформамид или тетрагидрофуран. Также можно использовать смеси растворителей. Предпочтительным является тетрагидрофуран.

Подходящими основаниями являются, например, органические основания, такие как триалкиламины, например, триэтиламин или диизопропилэтиламин, или пиридин. Предпочтительным является триэтиламин.

Подходящими добавками являются, например, 4-N,N-диметиламинопиридин.

Вторую стадию реакции [A] в общем проводят посредством добавления основания или воды, предпочтительно в интервале температур от 10°C до +50°C, более предпочтительно при от 0°C до +30°C. Реакции могут проводиться при атмосферном, при повышенном или при пониженном давлении (например, при давлении от 0.5 до 5 бар); как правило, реакции проводят при атмосферном давлении.

Подходящими основаниями являются, например, водные растворы гидроксидов щелочных металлов, такие как водный гидроксид натрия, водный гидроксид лития или водный гидроксид калия, или водные гидрокарбонаты щелочных металлов, такие как водный гидрокарбонат натрия или водный гидрокарбонат калия, или водные карбонаты щелочных металлов, такие как водный карбонат натрия или водный карбонат калия. Предпочтительным является водный раствор гидрокарбоната натрия.

Первую стадию реакции [B] в общем проводят посредством реакции соединения формулы (II) с тетрабензилфосфатом в инертном растворителе в присутствии основания, предпочтительно в интервале температур от 10°C до +50°C, более предпочтительно при от 0°C до +30°C. Реакции могут проводиться при атмосферном, при повышенном или при пониженном давлении (например, при

давлении от 0.5 до 5 бар); как правило, реакции проводят при атмосферном давлении.

Инертными растворителями являются, например, галогенированные углеводороды, такие как дихлорметан или трихлорметан, простой эфир, такой как диэтиловый простой эфир или метил-трет-бутиловый простой эфир, или другие растворители, такие как диоксан, диметилформамид или тетрагидрофуран. Также можно использовать смеси растворителей. Предпочтительным является тетрагидрофуран.

Подходящими основаниями являются, например, трет-бутоксид калия или трет-бутоксид натрия, гидрид натрия, N-бутиллитий, диизопропиламид лития, амид бис(триметилсилил)натрия или амид бис(триметилсилил)лития, предпочтительным является амид бис(триметилсилил)лития.

Вторую стадию реакции [B] в общем проводят с восстанавливающим агентом в инертном растворителе, предпочтительно в интервале температур от 10°C до +50°C, более предпочтительно при от 0°C до +30°C. Реакции могут проводиться при атмосферном, при повышенном или при пониженном давлении (например, при давлении от 0.5 до 5 бар); как правило, реакции проводят при атмосферном давлении.

Инертными растворителями являются, например, этанол или смеси диоксана и воды или тетрагидрофурана и воды. Предпочтительным является этанол.

Восстанавливающими агентами являются, например, палладий на углероде и водороде, дигидроксид палладия, дихлорид олова, трихлорид титана или формиат аммония. Предпочтение отдается палладию на углероде и водороде.

Соединения формулы (II) либо коммерчески доступны, известны из литературы, либо могут быть получены из легко доступных исходных веществ путем адаптации стандартных способов, описанных в литературе. Подробные методики и литературные ссылки для получения исходных веществ также можно найти в

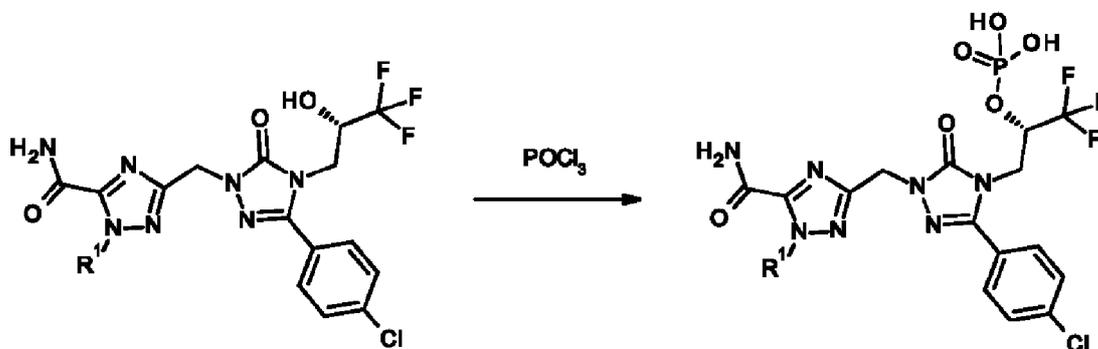
экспериментальной части в разделе, посвященном получению исходных веществ и промежуточных соединений.

Настоящее изобретение охватывает способы получения соединений согласно настоящему изобретению общей формулы (I), причем указанные способы включают стадии, описанные в экспериментальной части в настоящем документе.

Схемы и методики, описанные ниже, иллюстрируют пути синтеза соединений общей формулы (I) согласно настоящему изобретению и не предназначены для ограничения.

Получение соединений согласно настоящему изобретению может быть проиллюстрировано с помощью следующей схемы синтеза:

Схема 1



Соединения общей формулы (I) согласно настоящему изобретению могут быть превращены в любую соль, предпочтительно фармацевтически приемлемые соли, как описано в настоящем документе, любым способом, известным специалисту в данной области техники. Подобным образом, любая соль соединения общей формулы (I) согласно настоящему изобретению может быть превращена в свободное соединение любым способом, известным специалисту в данной области техники.

Соединения согласно настоящему изобретению обладают ценными фармакологическими свойствами и могут быть использованы для профилактики и/или лечения различных заболеваний и вызванных заболеванием состояний у людей и других млекопитающих. Соединения общей формулы (I) согласно настоящему изобретению демонстрируют ценный фармакологический спектр действия и фармакокинетический профиль. Неожиданно было обнаружено, что соединения согласно настоящему изобретению эффективно ингибируют рецептор V1a вазопрессина, и поэтому возможно использовать указанные соединения для лечения и/или профилактики заболеваний, предпочтительно почечных и сердечно-сосудистых заболеваний у людей и животных.

В контексте настоящего изобретения термин «лечить» или «лечение» включает ингибирование, задержку, облегчение, смягчение, остановку, уменьшение или вызывание регрессии заболевания, нарушения, состояния или показания, его развития и/или прогрессирования и/или его симптомов. Термин «профилактика» или «предотвращение» включает снижение риска наличия, появления или возникновения заболевания, нарушения, состояния или показания, его развития и/или прогрессирования и/или его симптомов. Термин предотвращение включает профилактику. Лечение или профилактика нарушения, заболевания, состояния или показания может быть частичным или полным.

Во всем настоящем документе в целях упрощения использованию формы единственного числа отдается предпочтение перед формой множественного числа, но обычно подразумевается включение формы множественного числа, если не указано иное. Например, выражение "Способ лечения заболевания у пациента, включающий введение пациенту эффективного количества соединения общей формулы (I)", как означает, включает одновременное лечение более чем одного заболевания, а также введение более чем одного соединения общей формулы (I).

Соединения согласно настоящему изобретению являются высокоэффективными и в частности селективными антагонистами рецептора вазопрессина V1a. Соединения согласно настоящему изобретению, как ожидается, поэтому являются весьма ценными в качестве терапевтически средств для лечения и/или

профилактики заболеваний, в частности для лечения и/или профилактики почечных или сердечнососудистых заболеваний.

Как применяется в настоящем документе, термин "антагонист рецептора вазопрессина V1a" относится к соединению, которое действует посредством ингибирования (частичного или полного) или блокирования рецептор вазопрессина V1a, таким образом предотвращая активацию рецептора вазопрессином.

Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения лежащие в основе соответствующие лекарственные средства соединений, описанных в настоящем документе, активны в отношении рецептора V1a. Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения лежащие в основе соответствующие лекарственные средства соединений, описанных в настоящем документе, ингибируют рецептор V1a согласно исследованию, приведенному в В-4, с $IC_{50} < 100$ нМ. Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения лежащие в основе соответствующие лекарственные средства соединений, описанных в настоящем документе, ингибируют рецептор V1a согласно исследованию, приведенному в В-4, с $IC_{50} < 20$ нМ. Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения лежащие в основе соответствующие лекарственные средства соединений, описанных в настоящем документе, ингибируют рецептор V1a согласно исследованию, приведенному в В-4, с $IC_{50} < 10$ нМ. Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения лежащие в основе соответствующие лекарственные средства соединений, описанных в настоящем документе, ингибируют рецептор V1a согласно исследованию, приведенному в В-4, с $IC_{50} < 5$ нМ.

Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения лежащие в основе соответствующие лекарственные средства соединений, описанных в настоящем документе, селективно действуют на рецептор V1a, и менее активны, существенно менее активны и/или неактивны в отношении других рецепторов вазопрессина, таких как подтипы V1b и/или V2. Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения, лежащие в основе соответствующие

лекарственные средства соединений, описанных в настоящем документе, имеют по меньшей мере 10-кратную селективность в отношении рецептора V1a по сравнению с рецептором V2, как определено согласно исследованию В-4. Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения, лежащие в основе соответствующие лекарственные средства соединений, описанных в настоящем документе, имеют по меньшей мере 15-кратную селективность в отношении рецептора V1a по сравнению с рецептором V2, как определено согласно исследованию В-4. Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения, лежащие в основе соответствующие лекарственные средства соединений, описанных в настоящем документе, имеют по меньшей мере 20-кратную селективность в отношении рецептора V1a по сравнению с рецептором V2, как определено согласно исследованию В-4. Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения, лежащие в основе соответствующие лекарственные средства соединений, описанных в настоящем документе, имеют по меньшей мере 30-кратную селективность в отношении рецептора V1a по сравнению с рецептором V2, как определено согласно исследованию В-4.

Соединения согласно настоящему изобретению являются подходящими для лечения и/или профилактики заболеваний почек, в частности острых и хронических заболеваний почек, диабетических заболеваний почек и острой и хронической почечной недостаточности. Общие термины «почечное заболевание» или «заболевание почек» описывают класс состояний, при которых почки не могут фильтровать и удалять продукты жизнедеятельности из крови. Существуют две основные формы заболевания почек: острое заболевание почек (острое повреждение почек, АКГ) и хроническое заболевание почек (СКД). Соединения согласно настоящему изобретению могут, кроме того, применяться для лечения и/или профилактики осложнений острого повреждения почек, возникающего в результате множества повреждающих факторов, таких как ишемически-реперфузионное повреждение, введение радиоконтрастного вещества, операция в условиях искусственного кровообращения, шок и сепсис. В контексте настоящего изобретения под термином почечная недостаточность или недостаточность почек понимаются как острые, так и хронические проявления почечной недостаточности, а также лежащие в основе или связанные с ними

заболевания почек, такие как гипоперфузия почек, интрадиализная гипотония, обструктивная уропатия, гломерулопатия, первичная нефропатия IgA-типа, гломерулонефрит, острый гломерулонефрит, гломерулосклероз, тубулоинтерстициальные заболевания, нефропатические заболевания, такие как первичное и врожденное заболевание почек, нефрит, наследственный геморрагический нефрит, воспаление почек, иммунологические заболевания почек, такие как отказ от трансплантированной почки, индуцированные иммунным комплексом заболевания почек, нефропатия, вызванная токсическими веществами, нефропатия, вызванная контрастными веществами; болезнь минимальных изменений (липоидная); мембранозный гломерулонефрит; фокально-сегментарный гломерулосклероз (FSGS); гемолитический уремический синдром (HUS), амилоидоз, синдром Гудпасчера, синдром Вегенера, синдром Шенлейна-Геноха, диабетическая и недиабетическая нефропатия, пиелонефрит, почечная киста, нефросклероз, гипертонический нефросклероз и нефротический синдром, которые могут быть диагностированы, например, аномально сниженной экскрецией креатинина и/или воды, аномально повышенными концентрациями мочевины, азота, калия и/или креатинина в крови, измененной активностью почечных ферментов, таких как, например, глутамилсинтетаза, или измененной осмоляльностью и объемом мочи, повышенной микроальбуминурией, макроальбуминурией, поражениями клубочков и артериол, дилатацией трубчатых органов, гиперфосфатемией и/или необходимостью диализа. Настоящее изобретение также охватывает применение соединений согласно настоящему изобретению для лечения и/или профилактики последствий почечной недостаточности, например, отека легких, сердечной недостаточности, уремии, анемии, нарушений электролитного баланса (*например*, гиперкалиемия, гипонатриемия) и нарушений метаболизма костной ткани и углеводов. Соединения согласно настоящему изобретению являются подходящими для лечения и/или профилактики поликистозной болезни почек (PCKD) и синдрома неадекватной секреции антидиуретического гормона (SIADH).

Сердечнососудистые заболевания в контексте настоящего изобретения, которые подлежат лечению и/или профилактике соединениями согласно настоящему изобретению, включают без ограничения следующие: острая и хроническая сердечная недостаточность, включая ухудшающуюся хроническую сердечную

недостаточность (или госпитализацию в результате сердечной недостаточности) и включая сердечную недостаточность с застойными явлениями, артериальная гипертензия, резистентная гипертензия, артериальная лёгочная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, стабильная и нестабильная стенокардия, артериальная и желудочковая аритмия, нарушения артериального и желудочкового ритма и нарушения проводимости, например атриовентрикулярная блокада степени I-III (AVB I-III), наджелудочковая тахикардия, предсердная фибрилляция, флаттер предсердий, желудочковое мерцание, трепетание желудочков, желудочковая тахикардия, двунаправленная веретенообразная желудочковая тахикардия, артериальная и желудочковая экстрасистола, AV-узловые экстрасистолы, синдром воспаления околоносовых пазух, обмороки, АВ узловая реципрокная тахикардия и синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта, острый коронарный синдром (ACS), аутоиммунные заболевания сердца (перикардит, эндокардит, вальвулит, аортит, кардиомиопатии), шок, такой как кардиогенный шок, септический шок и анафилактический шок, аневризмы, кардиомиопатия у боксеров (преждевременное желудочковое сокращение), другие тромбоэмболические заболевания и ишемии, такие как нарушения периферической перфузии, реперфузионное повреждение, артериальные и венозные тромбозы, миокардиальная недостаточность, эндотелиальная дисфункция, микро- и макрососудистое повреждение (васкулит), и для профилактики рестенозов, таких как после тромболизисных терапий, чрескожной транслюминальной ангиопластики (РТА), перкутанной транслюминальной коронарной ангиопластики (РТСА), трансплантации сердца и операций биопсии, артериосклероза, нарушений липидного обмена, гиполиппротеинемий, дислипидемий, гипертриглицеридемий, гиперлипидемий и комбинированных гиперлипидемий, гиперхолестеринемий, абеталипопротеинемии, ситостеролемии, ксантоматоза, танжерской болезни, ожирения, тучности, метаболического синдрома, кратковременных и ишемических атак, инсульта, воспалительных сердечнососудистых заболеваний, заболеваний периферических и сердечных сосудов, нарушений периферического кровообращения, спазмов коронарных артерий и периферических артерий и отека, такого как, например, отек легких, отек мозга, отек почек и отек, связанный с сердечной недостаточностью.

В контексте настоящего изобретения термин «сердечная недостаточность» также включает более специфические или связанные формы заболевания, такие как правосторонняя сердечная недостаточность, левосторонняя сердечная недостаточность, общая недостаточность, ишемическая кардиомиопатия, дилатационная кардиомиопатия, врождённые пороки сердца, пороки клапанов сердца, сердечная недостаточность при пороках клапанов сердца, стеноз митрального клапана, недостаточность митрального клапана, стеноз аортального клапана, недостаточность клапана аорты, трикуспидальный стеноз, трикуспидальная недостаточность, легочный стеноз, недостаточность клапана легочной артерии, комбинированные недостаточности сердечного клапана, воспаление сердечной мышцы (миокардит), хронический миокардит, острый миокардит, вирусный миокардит, диабетическая сердечная недостаточность, алкогольная кардиомиопатия, сердечный тизауризмоз, сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса (HFpEF или диастолическая сердечная недостаточность), а также сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса (HFrEF или систолическая сердечная недостаточность).

Соединения согласно настоящему изобретению могут быть особенно подходящими для лечения и/или профилактики кардиоренального синдрома (CRS) и его различных подтипов. Этот термин охватывает определенные заболевания сердца и почек, в результате которых острая или хроническая дисфункция в одном органе может вызывать острую или хроническую дисфункцию другого органа.

Более того, соединения согласно настоящему изобретению могут применяться для лечения и/или профилактики заболеваний периферических артерий (PAD), включая хромоту и включая критическую ишемию конечностей, а также коронарной микрососудистой дисфункции (CMD), включая CMD типа 1-4, первичного и вторичного феномена Рейно, нарушений капиллярного кровообращения, хромоты, периферической и вегетативной невропатий, диабетических микроангиопатий, диабетической ретинопатии, диабетических язв конечностей, гангрены, CRES-синдрома, эритемных нарушений, ревматических заболеваний и для промотирования заживления ран.

Кроме того, соединения согласно настоящему изобретению являются подходящими для лечения урологических заболеваний и заболеваний мочеполовой системы у мужчин и женщин, таких как, например, доброкачественный простатический синдром (BPS), доброкачественная гиперплазия предстательной железы (BPH), доброкачественное увеличение предстательной железы (BPE), синдром инфравезикальной обструкции (BOO), синдромы нижних мочевыводящих путей (LUTS), неврогенная гиперактивность мочевого пузыря (OAB), интерстициальный цистит (IC), недержание мочи (UI), такое как, например, смешанное, императивное недержание, недержание мочи при напряжении и недержание мочи вследствие переполнения мочевого пузыря (MUI, UUI, SUI, OUI), тазовые боли, эректильная дисфункция, дисменорея и эндометриоз.

Соединения согласно настоящему изобретению также могут применяться для лечения и/или профилактики воспалительных заболеваний, асматических заболеваний, хронического обструктивного заболевания легких (COPD), острого респираторного синдрома (ARDS), острого повреждения легких (ALI), дефицита альфа-1-антитрипсина (AATD), фиброза легких, эмфиземы легких (например, вызванной табачным дымом эмфиземы легких) и кистозного фиброза (CF). Кроме того, соединения согласно настоящему изобретению могут применяться для лечения и/или профилактики легочной артериальной гипертензии (PAH) и других форм легочной гипертензии (PH), включая легочную гипертензию, связанную с заболеванием левого желудочка, ВИЧ инфекцией, серповидно-клеточной анемией, тромбозом, саркоидозом, хроническим обструктивным заболеванием легких (COPD) или фиброзом легких.

Кроме того, соединения согласно настоящему изобретению могут применяться для лечения и/или профилактики цирроза печени, асцита, сахарного диабета и связанных с диабетом осложнений, таких как, например, невропатия и нефропатия.

Кроме того, соединения согласно настоящему изобретению являются подходящими для лечения и/или профилактики нарушений центральной нервной

системы, таких как состояния беспокойства, депрессивный синдром, глаукомы, рака, такого как, в частности, опухоли легкого, и нарушения циркадного ритма, такого как синдром смены часовых поясов и сдвиг в работе.

Кроме того, соединения согласно настоящему изобретению могут быть полезными для лечения и/или профилактики болевых состояний, заболеваний надпочечника, таких как, например, феохромобластома и кровоизлияние в надпочечник, заболеваний кишечника, таких как, например, болезнь Крона и диарея, менструальных нарушений, таких как, например, дисменорея, эндометриоз, преждевременные роды и токолиз.

Благодаря их профилю активности и селективности соединения согласно настоящему изобретению, как полагают, являются особенно подходящими для лечения и/или профилактики острых и хронических заболеваний почек, включающих диабетическую нефропатию, острую и хроническую сердечную недостаточность, преэклампсию, заболевание периферических артерий (PAD), коронарную микрососудистую дисфункцию (CMD), синдром Рейно и дисменорею.

Заболевания, упомянутые выше, были хорошо охарактеризованы у людей, но также существуют с сопоставимой этиологией у других млекопитающих, и их можно лечить с помощью соединений и способов согласно настоящему изобретению.

Таким образом, кроме того, настоящее изобретение относится к применению соединений согласно настоящему изобретению для лечения и/или профилактики заболеваний, особенно вышеуказанных заболеваний.

Кроме того, настоящее изобретение относится к применению соединения согласно настоящему изобретению для получения фармацевтической композиции для лечения и/или профилактики заболеваний, особенно вышеуказанных заболеваний.

Кроме того, настоящее изобретение относится к применению соединения согласно настоящему изобретению в способе лечения и/или профилактики заболеваний, особенно вышеуказанных заболеваний.

Кроме того, настоящее изобретение относится к способу для лечения и/или профилактики заболеваний, особенно вышеуказанных заболеваний, посредством применения эффективного количества по меньшей мере одного из соединений согласно настоящему изобретению.

В соответствии с другим аспектом настоящее изобретение охватывает фармацевтические комбинации, в частности медикаменты, содержащие по меньшей мере одно соединение общей формулы (I) согласно настоящему изобретению и по меньшей мере один или более дополнительные активные ингредиенты, в частности для лечения и/или профилактики заболеваний, особенно вышеуказанных заболеваний.

В частности, настоящее изобретение охватывает фармацевтическую комбинацию, которая содержит:

- один или более первых активных ингредиентов, в частности соединений общей формулы (I), как указано выше, и
- один или более дополнительных активных ингредиентов, в частности для лечения и/или профилактики заболеваний, особенно вышеуказанных заболеваний.

Термин «комбинация» в настоящем изобретении используется, как известно специалистам в данной области техники, причем указанная комбинация может быть фиксированной комбинацией, нефиксированной комбинацией или набором из частей.

«Фиксированная комбинация» в настоящем изобретении используется, как известно специалистам в данной области, и определяется как комбинация, в которой, например, первый активный ингредиент, такой как одно или более соединений общей формулы (I) согласно настоящему изобретению, и дополнительный активный ингредиент присутствуют вместе в одной единичной дозировке или в одной лекарственной форме. Одним из примеров «фиксированной комбинации» является фармацевтическая композиция, в которой первый активный ингредиент и дополнительный активный ингредиент присутствуют в смеси для одновременного введения, например, в составе. Другим примером «фиксированной комбинации» является фармацевтическая комбинация, в которой первый активный ингредиент и другой активный ингредиент присутствуют в одной единице без смешивания.

Нефиксированная комбинация или «набор из частей» в настоящем изобретении используется, как известно специалистам в данной области, и определяется как комбинация, в которой первый активный ингредиент и дополнительный активный ингредиент присутствуют в более чем одной единице. Одним из примеров нефиксированной комбинации или набора из частей является комбинация, в которой первый активный ингредиент и дополнительный активный ингредиент присутствуют отдельно. Компоненты нефиксированной комбинации или набора из частей можно вводить отдельно, последовательно, одновременно, в одно и то же время или в хронологическом порядке

Соединения согласно настоящему изобретению могут быть введены в виде единственного фармацевтического агента или в сочетании с одним или более другими фармацевтически активными ингредиентами, где комбинация не вызывает неприемлемых побочных эффектов. Настоящее изобретение также охватывает такие фармацевтические комбинации. Например, соединения согласно настоящему изобретению могут применяться в комбинации со средствами для лечения и/или профилактики заболеваний, особенно вышеуказанных заболеваний.

В частности, соединения согласно настоящему изобретению могут применяться в фиксированной или нефиксированной комбинации с

- антитромботическими средствами, в качестве примера и предпочтительно из группы ингибиторов агрегации тромбоцитов, антикоагулянтов и профибринолитических веществ;
- средствами, понижающими кровяное давление, в качестве примера и предпочтительно из группы антагонистов кальция, антагонистов ангиотензина АП, ингибиторов АСЕ, ингибиторов NEP, ингибиторов вазопептидазы, антагонистов эндотелина, ингибиторов ренина, альфа-блокаторов, бета-блокаторов, антагонистов минералокортикоидного рецептора и диуретиков;
- антидиабетическими средствами (вызывающими гипогликемию средствами или гипогликемическими средствами), такими как, в качестве примера и предпочтительно инсулин и производные, сульфонилмочевины, бигуаниды, тиазолидиндионы, акарбоза, ингибиторы DPP4, аналоги GLP-1 или ингибиторы SGLT (глифлозины);
- органическими нитратами и NO-донорами, например, нитропруссид натрия, нитроглицерин, моонитрат изосорбида, динитрат изосорбида, молсидомин или SIN-1, и ингаляционный NO;
- соединениями, которые ингибируют распад циклического гуанозинмонофосфата (сGMP), например, ингибиторами фосфодиэстераз (PDE) 1, 2, 5 и/или 9, в частности ингибиторами PDE-5, такими как силденафил, варденафил, тадалафил, уденафил, дасантафил, аванафил, мироденафил, ломенафил, СТР-499 или PF-00489791;
- средствами с положительным инотропным действием, такими как, например, глюкозиды сердечно-сосудистого действия (дигоксин) и бета-адренергические и допаминэргические агонисты, такие как изопротеренол, адреналин, норадреналин, допамин или добутамин;
- натрийуретическими пептидами, такими как, например, атриальный

натрийуретический пептид (ANP, анаритид), натрийуретический пептид В-типа или натрийуретический пептид головного мозга (BNP, несиритид), натрийуретический пептид С-типа (CNP) или уродилатин;

- кальциевыми сенсibilизаторами, такими как, в качестве примера и предпочтительно левосимендан;
- NO- и гем-независимыми активаторами растворимой гуанилатциклазы (sGC), например и предпочтительно соединения, описанные в WO 01/19355, WO 01/19776, WO 01/19778, WO 01/19780, WO 02/070462 и WO 02/070510;
- NO-независимыми, но гем-зависимыми активаторами растворимой гуанилатциклазы (sGC), например и предпочтительно соединения, описанные в WO 00/06568, WO 00/06569, WO 02/42301, WO 03/095451, WO 2011/147809, WO 2012/004258, WO 2012/028647 и WO 2012/059549;
- агентами, которые стимулируют синтез cGMP, например и предпочтительно модуляторами sGC, например предпочтительно риоцигуатом, цинацигуатом, верицигуатом или BAY 1101042;
- ингибиторами человеческой нейтроил-эластазы (HNE), такими как, например сивелестат или DX-890 (релтран);
- соединениями, ингибирующими каскад сигнальной трансдукции, в частности ингибиторами тиразин- и/или серин/треонин киназ, такими как, например, нинтеданиб, дазатиниб, нилотиниб, босутиниб, регорафениб, сорафениб, сунитиниб, цедираниб, акситиниб, телатиниб, иматиниб, бриваниб, пазопаниб, ваталаниб, гефитиниб, эрлотиниб, лапатиниб, канертиниб, лестауртиниб, пелитиниб, семаксаниб или тандутиниб;
- соединениями, влияющими на энергетический обмен сердца, такими как, в качестве примера и предпочтительно, этомоксир, дихлорацетат, ранолазин или

триметазидин, или полные или частичные агонисты рецептора аденозина A1, такие как GS-9667 (ранее известный как CVT-3619), кападеносон и неладеносон биаланат (BAY 1067197);

- соединениями, влияющими на частоту сердцебиения, такими как, в качестве примера и предпочтительно, ивабрадин;
- активаторами сердечного миозина, такими как, в качестве примера и предпочтительно, омекамтив мекарбил(СК-1827452);
- противовоспалительными лекарственными средствами, такими как нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (NSAID), включая ацетилсалициловую кислоту (аспирин), ибупрофен и напроксен, глюкокортикоиды, такие как, в качестве примера и предпочтительно преднизон, преднизолон, метилпреднизолон, триамцинолон, дексаметазон, беклометазон, бетаметазон, флунизолит, будезонид или флутиказон, или производные 5-аминосалициловой кислоты, антагонисты лейкотриена, ингибиторы TNF-альфа и антагонисты хемокинового рецептора, такие как ингибиторы CCR1, 2 и/или 5;
- средствами, изменяющими жировой обмен, в качестве примера и предпочтительно из группы агонистов тироидного рецептора, ингибиторов синтеза холестерина, таких как, в качестве примера и предпочтительно ингибиторы HMG-CoA-редуктазы или ингибиторы синтеза сквалена, ингибиторов АСАТ, ингибиторов СЕТР, ингибиторов МТР, агонистов РРАК-альфа, РРАК-гамма и/или РРАК-дельта, ингибиторов абсорбции холестерина, ингибиторов липаз, полимерных адсорбентов желчных кислот, ингибиторов всасывания желчных кислот, а также антагонисты липопротеина (а).

Антитромботические средства предпочтительно следует понимать как соединения из группы ингибиторов агрегации тромбоцитов, антикоагулянтов и профибринолитических веществ.

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению вводят в комбинации с ингибитором агрегации тромбоцитов, в качестве примера и предпочтительно с аспирином, клопидогрелем, тиклопидином или дипиридамолом.

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению вводят в комбинации с ингибитором тромбина, в качестве примера и предпочтительно ксимелагатраном, дабигатраном, мелагатраном, бивалирудином или эноксапарином.

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению вводят в комбинации с антагонистом GРIIb/IIIa, в качестве примера и предпочтительно тирофибаном или абциксимабом.

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению вводят в комбинации с ингибитором фактора Ха, в качестве примера и предпочтительно ривароксабаном, апиксабаном, отамиксабаном, фидексабаном, разаксабаном, фондапаринуксом, идрапаринуксом, DU-176b, PMD-3112, YM-150, KFA-1982, EMD-503982, MCM-17, MLN-1021, DX 9065a, DPC 906, JTV 803, SSR-126512 или SSR-128428.

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению вводят в комбинации с гепарином или низкомолекулярной (LMW) производной гепарина.

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению вводят в комбинации с антагонистом витамина К, в качестве примера и предпочтительно кумарином.

Средства, понижающие кровяное давление, предпочтительно следует понимать как соединения из группы антагонистов кальция, антагонистов ангиотензина АII, ингибиторов АСЕ, ингибиторов NER, ингибиторов вазопептидазы, антагонистов эндотелина, ингибиторов ренина, альфа-блокаторов, бета-блокаторов, антагонистов минералокортикоидного рецептора и диуретиков.

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению вводят в комбинации с антагонистом кальция, в качестве примера и предпочтительно нифедипином, амлодипином, верапамилом или дилтиаземом.

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению вводят в комбинации с блокатором альфа-1-рецептора, в качестве примера и предпочтительно празозином или тамсулозином.

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению вводят в комбинации с бета-блокатором, в качестве примера и предпочтительно пропранололом, атенололом, тимололом, пиндололом, алпренололом, окспренололом, пенбутололом, бупранололом, метипранололом, надололом, мепиндололом, каразололом, соталолом, метопрололом, бетаксололом, целипрололом, бисопрололом, картеололом, эсмололом, лабеталолом, карведилолом, адапрололом, ландилолом, небивололом, эпаноололом или буциндололом.

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению вводят в комбинации с антагонистом ангиотензинового АII рецептора, в качестве примера и предпочтительно лозартаном, кандесартаном, валсартаном, телмисартаном, ирбесартаном, олмесартаном, эпросартаном, эмбурсартаном или азилсартаном.

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению вводят в комбинации с

ингибитором вазопептидазы или ингибитором нейтральной эндопептидазы (NEP), как например и предпочтительно сакубитрилом, омапатрилатом или AVE-7688.

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению вводят в комбинации с двойным антагонистом ангиотензинового АII рецептора/ингибитором NEP (ARNI), в качестве примера и предпочтительно с LCZ696.

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению вводят в комбинации с ингибитором ACE, в качестве примера и предпочтительно с эналаприлом, каптоприлом, лизиноприлом, рамиприлом, делаприлом, фозиноприлом, квиноприлом, периндоприлом, беназеприлом или трандоприлом.

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению вводят в комбинации с антагонистом эндотелина, в качестве примера и предпочтительно с босентаном, дарусентаном, амбрисентаном, тезосентаном, ситаксентаном, авосентаном, мацитентаном или атрасентаном.

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению вводят в комбинации с ингибитором ренина, в качестве примера и предпочтительно с алискиреном, SPP-600 или SPP-800.

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению вводят в комбинации с антагонистом минералокортикоидного рецептора, в качестве примера и предпочтительно с финереноном, спиронолактоном, канреноном, калия канреноатом, эплереноном, эсаксереноном (CS-3150), или апарареноном (MT-3995), CS-3150, или MT-3995.

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению вводят в комбинации с диуретиком, таким как, в качестве примера и предпочтительно, фуросемид, буметанид, пиретанид, торсемид, бендрофлуметиазид, хлортиазид, гидрохлортиазид, ксипамид, индапамид, гидрофлуметиазид, метилклоптиазид, политиазид, трихлорметиазид, хлорталидон, метолазон, квинетазон, ацетазоламид, дихлорфенамид, метазоламид, глицерин, изосорбид, маннит, амилорид или триамтерен.

Под средствами, изменяющими жировой обмен, предпочтительно следует понимать как соединения из группы ингибиторов СЕТР, агонистов тироидного рецептора, ингибиторов синтеза холестерина, таких как ингибиторы HMG-CoA-редуктазы или ингибиторы синтеза сквалена, ингибиторы АСАТ, ингибиторы МТР, агонистов РРАК-альфа, РРАК-гамма и/или РРАК-дельта, ингибиторы абсорбции холестерина, полимерных адсорбентов желчных кислот, ингибиторы всасывания желчных кислот, ингибиторы липаз, а также антагонисты липопротеина (а).

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению вводят в комбинации с ингибитором СЕТР, в качестве примера и предпочтительно дальцетрапибом, анацетрапибом, ВАУ 60-5521 или СЕТР-вакциной (Avant).

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению вводят в комбинации с агонистом тироидного рецептора, в качестве примера и предпочтительно D-тироксинном, 3,5,3'-трийодтиронином (Т3), CGS 23425 или акситиромом (CGS 26214).

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению вводят в комбинации с ингибитором HMG-CoA-редуктазы из класса статинов, в качестве примера и предпочтительно ловастатином, симвастатином, правастатином, флувастатином, аторвастатином, розувастатином или питавастатином.

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению вводят в комбинации с ингибитором синтеза сквалена, в качестве примера и предпочтительно BMS-188494 или TAK-475.

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению вводят в комбинации с ингибитором АСАТ, в качестве примера и предпочтительно авасимибом, мелинамидом, пактимибом, эфлюцимибом или SMP-797.

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению вводят в комбинации с ингибитором МТР, в качестве примера и предпочтительно имплитапидом, R-103757, BMS-201038 или JTT-130.

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению вводят в комбинации с агонистом PPAR-гамма, в качестве примера и предпочтительно пиоглитазоном или росиглитазоном.

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению вводят в комбинации с агонистом PPAR-дельта, в качестве примера и предпочтительно GW 501516 или BAY 68-5042.

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению вводят в комбинации с ингибитором абсорбции холестерина, в качестве примера и предпочтительно эзетимибом, тиквесидом или памаквесидом.

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению вводят в комбинации с ингибитором липаз, в качестве примера и предпочтительно орлистатом.

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению вводят в комбинации с полимерным адсорбентом желчных кислот, в качестве примера и предпочтительно с холестирамином, колестиполом, колесолвамом, холестагелем или колестимидом.

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению вводят в комбинации с ингибитором всасывания желчных кислот, в качестве примера и предпочтительно с ингибиторами ASBT (= IBAT), такими как AZD-7806, S-8921, AK-105, BARI-1741, SC-435 или SC-635.

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению вводят в комбинации с антагонистом липопротеина(а), в качестве примера и предпочтительно гемкабен кальция (CI-1027) или никотиновая кислота.

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению вводят в комбинации с антагонистами TGFбета, в качестве примера и предпочтительно с пирфенидоном или фрезолимуабом.

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению вводят в комбинации с ингибиторами HIF-PH, в качестве примера и предпочтительно с молидустатом или роксадустатом.

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению вводят в комбинации с антагонистом CCR2, в качестве примера и предпочтительно с CCX-140.

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению вводят в комбинации с антагонистом TNF α , в качестве примера и предпочтительно с адалимумабом.

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению вводят в комбинации с ингибитором галектина-3, в качестве примера и предпочтительно с GCS-100.

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению вводят в комбинации с агонистом BMP-7, в качестве примера и предпочтительно с THR-184.

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению вводят в комбинации с модулятором p53, в качестве примера и предпочтительно с QPI-1002.

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению вводят в комбинации с ингибитором NOX1/4, в качестве примера и предпочтительно с GKT-137831.

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению вводят в комбинации с лекарственным средством, которое влияет на метаболизм витамина D, в качестве примера и предпочтительно с холекальциферолом или паракальцитолом.

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению вводят в комбинации с цитостатическим средством, в качестве примера и предпочтительно с циклофосфамидом.

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению вводят в комбинации с

иммунодепрессивным средством, в качестве примера и предпочтительно с циклоспорином.

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению вводят в комбинации с связующим фосфаты веществом, в качестве примера и предпочтительно с севеламером или карбонатом лантана.

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению вводят в комбинации с кальцимитетиками для лечения гиперпаратиреоза.

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению вводят в комбинации с средствами для лечения дефицита железа, в качестве примера и предпочтительно с продуктами железа.

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению вводят в комбинации с средствами для лечения гиперурикемии в качестве примера и предпочтительно с аллопуринолом или расбуриказой.

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению вводят в комбинации с гликопротеиновым гормоном для лечения анемий, в качестве примера и предпочтительно с эритропоетином.

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению вводят в комбинации с биологическими средствами для иммунотерапии, в качестве примера и предпочтительно с абатацептом, ритуксимабом, экулизумабом или белимумабом.

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению вводят в комбинации с ингибиторами Jak, в качестве примера и предпочтительно с руксолитинибом, тофацитинибом, барицитинибом, CYT387, GSK2586184, лестауртинибом, пакритинибом (SB1518) или TG101348.

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению вводят в комбинации с аналогами простаглицлина для лечения микротромбов.

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению вводят в комбинации с щелочной терапией, в качестве примера и предпочтительно с бикарбонатом натрия.

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению вводят в комбинации с ингибитором mTOR, в качестве примера и предпочтительно с эверолимусом или рапамицином.

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению вводят в комбинации с ингибитором NHE3, в качестве примера и предпочтительно с AZD1722.

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению вводят в комбинации с модулятором eNOS, в качестве примера и предпочтительно с сапроптерином.

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению вводят в комбинации с ингибитором CTGF, в качестве примера и предпочтительно с FG-3019.

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению вводят в комбинации с

антидиабетическими средствами (вызывающими гипогликемию средствами или гипогликемическими средствами), такими как, в качестве примера и предпочтительно инсулин и производные, сульфонилмочевины, такие как толбутамид, карбутамид, ацетогексамид, хлорпропамид, глипизид, гликлазид, глибенкламид, глибурид, глиборнурид, гликвидон, глизоксепид, гликлопирамид, глимепирид, JB253 и JB558, меглитиниды, такие как репаглинид и натеглинид, бигуаниды, такие как метформин и буформин, тиазолидиндионы, такие как росиглитазон и пиоглитазон, ингибиторы альфа-глюкозидазы, такие как миглитол, акарбоза и воглибоз, ингибиторы DPP4, такие как вилдаглиптин, ситаглиптин, саксаглиптин, линаглиптин, алоглиптин, септаглиптин и тенелиглиптин, аналоги GLP-1, такие как эксенатид (также эксендин-4, лираглутид, ликсисенатид и таспоглутид, или ингибиторы SGLT (глифлозины), такие как канаглифлозин, дапаглифлозин и эмпаглифлозин.

Согласно особенно предпочтительному варианту осуществления соединения согласно настоящему изобретению вводят в комбинации с одним или более дополнительными терапевтическими средствами, выбранными из группы, состоящей из диуретиков, антагонистов ангиотензина АII, ингибиторов АСЕ, блокаторов бета-рецептора, антагонистов минералокортикоидного рецептора, антидиабетических средств, органических нитратов и доноров NO, активаторов и стимуляторов растворимой гуанилатциклазы (sGC), средств с положительным инотропным действием.

Согласно другому особенно предпочтительному варианту осуществления соединения согласно настоящему изобретению вводят в комбинации с одним или более дополнительными терапевтическими средствами, выбранными из группы, состоящей из диуретиков, антагонистов ангиотензина АII, ингибиторов АСЕ, блокаторов бета-рецептора, антагонистов минералокортикоидного рецептора, антидиабетических средств, органических нитратов и доноров NO, активаторов и стимуляторов растворимой гуанилатциклазы (sGC), средств с положительным инотропным действием, противовоспалительных средств, иммунодепрессивных средств, связывающих фосфаты веществ и/или соединений, которые модулируют метаболизм витамина D.

Таким образом, согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим по меньшей мере одно из соединений согласно настоящему изобретению и одно или более дополнительных терапевтических средств для лечения и/или профилактики заболеваний, особенно вышеуказанных заболеваний.

Кроме того, соединения согласно настоящему изобретению могут использоваться как таковые или в композициях, в исследованиях и диагностике, или в качестве аналитических эталонных стандартов и тому подобного, что хорошо известно в данной области техники.

Когда соединения согласно настоящему изобретению вводятся в виде лекарственных средств людям и другим млекопитающим, они могут вводиться как таковые или в виде фармацевтической композиции, содержащей, например, от 0,1% до 99,5% (более предпочтительно, от 0,5% до 90%) активного ингредиента в комбинация с одним или более фармацевтически приемлемыми эксципиентами.

Таким образом, в другом аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей по меньшей мере одно из соединений согласно настоящему изобретению, обычно вместе с одним или несколькими инертными, нетоксичными, фармацевтически приемлемыми эксципиентами, и к их применению для лечения и/или профилактики заболеваний, особенно вышеуказанных заболеваний.

Соединения согласно настоящему изобретению могут иметь системную и/или местную активность. С этой целью их можно вводить подходящим образом, например, через пероральный, парентеральный, легочный, назальный, подъязычный, лингвальный, буккальный, ректальный, вагинальный, дермальный, трансдермальный, конъюнктивальный, ушной путь или в виде имплантата или стента.

Для этих путей введения можно вводить соединения согласно настоящему изобретению в подходящих формах введения.

Для перорального введения можно получить соединения согласно настоящему изобретению в лекарственных формах, известных в данной области техники, которые доставляют соединения согласно настоящему изобретению быстро и/или модифицированным образом, таких как, например, таблетки (таблетки без покрытия или покрытые оболочкой таблетки, например с энтеросолюбильными покрытиями или покрытиями с контролируемым высвобождением, которые растворяются с задержкой или нерастворимы), перорально-распадающиеся таблетки, пленки/пластины, пленки/лиофилизаты, капсулы (например, твердые или мягкие желатиновые капсулы), таблетки с сахарным покрытием, гранулы, pellets, порошки, эмульсии, суспензии, аэрозоли или растворы. Можно включать соединения согласно настоящему изобретению в кристаллической и/или аморфизированной и/или растворенной форме в указанные лекарственные формы.

Парентеральное введение может быть осуществлено с предотвращением стадии абсорбции (например, внутривенно, внутриартериально, внутрисердечно, внутриспинально или эндолюмбально) или с включением абсорбции (например, внутримышечно, подкожно, внутрикожно, чрескожно или внутрибрюшинно). Формы введения, которые подходят для парентерального введения, включают, среди прочего, препараты для инъекций и инфузии в виде растворов, суспензий, эмульсий, лиофилизатов или стерильных порошков.

Примерами, подходящими для других путей введения, являются фармацевтические формы для ингаляции (в том числе порошковые ингаляторы, небулайзеры), назальные капли, назальные растворы, назальные спреи; таблетки/пленки/пастилки/капсулы для лингвального, сублингвального или буккального введения; суппозитории; глазные капли, глазные мази, глазные ванны, линзы, ушные капли, ушные аэрозоли, ушные порошки, ушные протирки, ушные тампоны; вагинальные капсулы, водные суспензии (лосьоны, микстуры, требующие взбалтывания), липофильные суспензии, эмульсии, мази, кремы, трансдермальные терапевтические системы (такие как, например, пластыри), молоко, пасты, пены, пылевидные порошки, имплантаты или стенты.

Соединения согласно настоящему изобретению могут быть включены в указанные формы введения. Это может быть осуществлено известным образом путем смешивания с фармацевтически приемлемыми эксципиентами. Фармацевтически приемлемые эксципиенты включают, среди прочего,

- наполнители и носители (например, целлюлоза, микрокристаллическая целлюлоза (например, Avicel®), лактоза, маннит, крахмал, фосфат кальция (такой как, например, Di-Cafos®)),
- основания мази (например, вазелин, парафины, триглицериды, воски, шерстный воск, спирты шерстного воска, ланолин, гидрофильная мазь, полиэтиленгликоли),
- основания для суппозиторий (например, полиэтиленгликоль, кокосовое масло, твердый жир),
- растворители (например, вода, этанол, изопропанол, глицерин, пропиленгликоль, жирные масла триглицеридов средней длины цепи, жидкие полиэтиленгликоли, парафины),
- поверхностно-активные вещества, эмульгаторы, диспергирующие средства или смачивающие средства (например, натрия додецилсульфат), лецитин, фосфолипиды, жирные спирты (такие как, например, Lanette®), сложные эфиры сорбитана и жирной кислоты (такие как, например, Span®), полиоксиэтиленовые сложные эфиры сорбитана и жирной кислоты (такие как, например, Tween®), полиоксиэтиленовые глицериды жирной кислоты (такие как, например, Stenophor®), полиоксиэтиленовые сложные эфиры жирной кислоты, полиоксиэтиленовые сложные эфиры жирного спирта, глицериновые сложные эфиры жирной кислоты, полочкамеры (такие как, например, Pluronic®),

- буферы, кислоты и основания (например, фосфаты, карбонаты, лимонная кислота, уксусная кислота, соляная кислота, раствор гидроксида натрия, аммония карбонат, триметамол, триэтаноламин),
- изотонические средства (например, глюкоза, хлорид натрия),
- адсорбенты (например, высоко диспергированные диоксиды кремния),
- повышающие вязкость средства, гелеобразователи, загустители и/или связующие вещества (например, поливинилпирролидон, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза-натрий, крахмал, карбомеры, полиакриловые кислоты (такие как, например, Carbopol®); альгинаты, желатин),
- дезинтегрирующие средства (например, модифицированный крахмал, карбоксиметилцеллюлоза-натрий, натрия крахмала гликолят (как например, Explotab®), поперечно-сшитый поливинилпирролидон, кроскармеллоза-натрий (как например, AcDiSol®)),
- регуляторы скорости потока, смазывающие вещества, вещества, способствующие скольжению и смазки, облегчающие выемке изделий из форм (например, стеарат магния, стеариновая кислота, тальк, высоко диспергированные диоксиды кремния (как например, Aerosil®)),
- покрывающие вещества (например, сахара, шеллак) и пленкообразователи для пленок или диффузионные мембраны, которые растворяются быстро или модифицированным образом (например, поливинилпирролидоны (такие как, например, Kollidon®), поливиниловый спирт, гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, этилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза фталат, целлюлозы ацетат, целлюлозы ацетат фталат, полиакрилаты, полиметакрилаты, такие как, например, Eudragit®)),

- материалы капсулы (например, желатин, гидроксипропилметилцеллюлоза),
- синтетические полимеры (например, полилактиды, полигликолиды, полиакрилаты, полиметакрилаты (такие как, например, Eudragit®), поливинипирролидоны (такие как, например, Kollidon®), поливиниловые спирты, поливинилацетаты, полиэтиленоксиды, полиэтиленгликоли и их сополимеры и блок-сополимеры),
- пластификаторы (например, полиэтиленгликоли, пропиленгликоль, глицерин, триацетин, триацетилцитрат, дибутилфталат),
- усилители проникновения,
- стабилизаторы (например, антиоксиданты, такие как, например, аскорбиновая кислота, аскорбилпальмитат, натрия аскорбат, бутилгидроксианизол, бутилгидрокситолуол, пропилгаллат),
- консерванты (например, парабены, сорбиновая кислота, тиомерзал, бензалкония хлорид, хлоргексидина ацетат, натрия бензоат),
- красители (например, неорганические пигменты, такие как, например, оксиды железа, диоксид титана),
- ароматизаторы, подсластители, ароматизаторы и/или средства против запаха.

Кроме того, настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, которая содержит по меньшей мере одно соединение согласно настоящему изобретению, обычно вместе с одним или более фармацевтически приемлемыми эксципиентами и их применению согласно настоящему изобретению.

Основываясь на стандартных лабораторных методах, известных для оценки соединений, полезных для лечения сердечнососудистых и почечных нарушений, стандартными испытаниями токсичности и стандартными фармакологическими анализами для определения лечения состояний, указанных выше у млекопитающих, и путем сопоставления этих результатов с результатами для известных активных ингредиентов или медикаментов, которые используются для лечения этих состояний, эффективная доза соединений согласно настоящему описанию может быть легко определена для лечения каждого желаемого показания. Количество активного ингредиента, которое должно вводиться при лечении одного из этих состояний, может широко варьироваться в соответствии с такими условиями, как конкретное соединение и применяемая дозированная единица, способ введения, период лечения, возраст и пол подлежащего лечению пациента, и характер и степень подлежащего лечению состояния.

Общее количество вводимого активного ингредиента обычно будет составлять от около 0,001 мг/кг до около 200 мг/кг массы тела в день и предпочтительно от около 0,01 мг/кг до около 20 мг/кг массы тела в день. Клинически полезные режимы дозирования будут варьироваться от одного до трех раз в день до дозирования один раз в четыре недели. Кроме того, возможен «отдых от лекарственного средства», при котором пациент не получает дозу лекарственного средства в течение определенного периода времени, который является полезным для общего баланса между фармакологическим эффектом и переносимостью. Единица дозирования может содержать от около 0,5 мг до около 1500 мг активного ингредиента и может вводиться один или более раз в день или менее одного раза в день. Средняя суточная доза для введения путем инъекции, включая внутривенные, внутримышечные, подкожные и парентеральные инъекции, и использования инфузионных методов будет предпочтительно составлять от 0,01 до 200 мг/кг общей массы тела. В качестве иллюстрации, соединение согласно настоящему изобретению можно вводить парентерально в дозе от около 0,001 до около 10 мг/кг, предпочтительно от около 0,01 до около 1 мг/кг массы тела. При пероральном введении примерный диапазон доз составляет от около 0,01 до 100 мг/кг, предпочтительно от около 0,01 до 20 мг/кг и более предпочтительно от около 0,1 до 10 мг/кг массы тела. Диапазоны, промежуточные по отношению к вышеуказанным значениям, также должны быть частью настоящего изобретения.

Конечно, конкретный начальный и продолжающийся режим дозирования для каждого пациента будет варьироваться в зависимости от характера и тяжести состояния, определяемого лечащим диагностом, активности конкретного используемого соединения, возраста и общего состояния пациента, времени введения, пути введения, скорости экскреции лекарственного средства, комбинации лекарственных средств и тому подобного. Желаемый способ лечения и количество доз соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли или сложного эфира или композиции может быть установлен специалистами в данной области с использованием обычных тестов на лечение.

Следующие иллюстративные варианты осуществления иллюстрируют настоящее изобретение. Настоящее изобретение не ограничено примерами.

Проценты в приведенных далее исследованиях и примерах приведены, если не указано иное, по массе; части приведены по массе. Соотношения растворителей, коэффициенты разбавления и концентрации, сообщаемые для растворов жидкость/жидкость, приведены на основе объема.

Экспериментальная часть

Экспериментальная часть - общая часть

Формы пиков ЯМР указаны по мере их появления в спектрах, возможные эффекты более высокого порядка не рассматривались.

Химические названия были получены с использованием программного обеспечения ACD/Name от ACD/Labs. В некоторых случаях общепринятые названия коммерчески доступных реагентов использовались вместо названий, сгенерированных ACD/Name.

В приведенной ниже таблице 1 перечислены аббревиатуры, используемые в этом параграфе и в разделе «Примеры», поскольку они не пояснены в тексте. Другие аббревиатуры имеют свои обычные значения для специалиста.

Таблица 1: Аббревиатуры

В следующей таблице приведены аббревиатуры, применяемые в настоящем документе.

Аббревиатура	Значение
Abs	абсолютный
B _r	расширенный (¹ H-ЯМР сигнал)
конц.	концентрированный
CI	химическая ионизация
D	дублет (¹ H-ЯМР сигнал)
Д	день (дни)
DAD	детектор на диодной матрице
DCM	дихлорметан
Dd	дублет-дублет
периодинан Десса-Мартина	1,1,1-триацетокси-1,1-дигидро-1,2-бензидоксол-3(1H)-он
DMSO	диметилсульфоксид
ESI	ионизация электрораспылением (ES)
Ч	час (часы)
HATU	1-[бис(диметиламино)метиле]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния 3-оксид гексафторфосфат
HPLC	высокоэффективная жидкостная хроматография
LC-MS	жидкостная хроматография-масс-спектрометрия
M	мультиплет (¹ H-ЯМР сигнал)
Мин	минута (минуты)
MS	масс-спектрометрия
MTBE	метил-трет-бутиловый простой эфир

ЯМР	ядерная магнитно-резонансная спектроскопия: химические сдвиги (δ) приводятся в ppm. Химические сдвиги корректируются путем установки сигнала DMSO на 2.50 ppm, если не указано иное.
от теор.	от теоретического выхода
PDA	фотодиодная матрица
R _t	время удерживания (как измерено либо при ВЭЖХ, либо при UPLC) в минутах
S	синглет (¹ H-ЯМР сигнал)
SFC	суперкритическая жидкостная хроматография
SQD	одиночный квадрупольный детектор
T	триплет (¹ H-ЯМР сигнал)
Td	триплет-дублет (¹ H-ЯМР сигнал)
TFA	трифторуксусная кислота
THF	тетрагидрофуран
UPLC	ультразвук эффективная жидкостная хроматография

Различные аспекты изобретения, описанные в настоящей заявке, проиллюстрированы следующими примерами, которые не предназначены для ограничения настоящего изобретения каким-либо образом.

Эксперименты по тестированию примеров, описанные в настоящей заявке, служат для иллюстрации настоящего изобретения, и настоящее изобретение не ограничивается приведенными примерами.

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

Соединения и промежуточные соединения, полученные согласно способам согласно настоящему изобретению, могут потребовать очистки. Очистка

органических соединений хорошо известна специалисту в данной области, и может быть несколько способов очистки одного и того же соединения. В некоторых случаях очистка не требуется. В некоторых случаях соединения могут быть очищены путем кристаллизации. В некоторых случаях примеси могут быть исключены с использованием подходящего растворителя. В некоторых случаях соединения могут быть очищены с помощью хроматографии, в частности колоночной флэш-хроматографии, с использованием, например, предварительно заполненных силикагелем картриджей, например, Biotage SNAP картриджи KP-Sil® или KP-NH®, в комбинации со системой Biotage autopurifier (SP4® или Isolera Four®) и элюентами, такими как градиенты гексан/этилацетат или дихлорметан/метанол. В некоторых случаях соединения могут быть очищены препаративной ВЭЖХ с использованием, например, автоочистителя Waters, оснащенного детектором на диодной матрице и/или масс-спектрометром с ионизацией распылением в реальном времени, в сочетании с подходящей предварительно набитой обращеннофазовой колонкой и элюентами, такими как градиент воды и ацетонитрила, который может содержать добавки, такие как трифторуксусная кислота, муравьиная кислота или водный аммиак.

В некоторых случаях способы очистки, как описано выше, могут обеспечить те соединения согласно настоящему изобретению, которые обладают достаточно щелочной или кислотной функциональностью в форме соли, как например, в случае соединения согласно настоящему изобретению, которое является достаточно основным, трифторацетат или формиатную соль, например, или, в случае соединения согласно настоящему изобретению, которое является достаточно кислотным, например, аммониевая соль. Соль этого типа может быть либо превращена в ее свободное основание, либо в свободную кислотную форму, соответственно, различными способами, известными специалисту в данной области, или ее можно использовать в качестве солей в последующих биологических анализах. Следует понимать, что конкретная форма (например, соль, свободное основание и т.д.) соединения согласно настоящему изобретению, как выделено и как описано в настоящей заявке, не обязательно находятся в единственной форме, в которой указанное соединение может быть применено в биологическом анализе для количественной оценки конкретной биологической активности.

В случае промежуточных соединений синтеза и рабочих примеров настоящего изобретения, описанных ниже, любое соединение, указанное в форме соли соответствующего основания или кислоты, обычно представляет собой соль неизвестного точного стехиометрического состава, полученную соответствующим способом получения и/или очистки. Если не указано более подробно, дополнения к названиям и структурным формулам, таким как «гидрохлорид», «трифторацетат», «соль натрия», «соль калия», «соль дикалия», «гидрофосфат», «фосфат» или «x HCl» «X CF₃COOH», «x Na⁺», «x K⁺», «x Ca²⁺», «x Mg²⁺», следовательно, не должны пониматься в стехиометрическом смысле в случае таких солей, но имеют просто описательный характер в отношении солеобразующих компонентов, присутствующих в них.

Это применимо соответственно, если промежуточные соединения синтеза или рабочие примеры или их соли были получены в форме сольватов, например, гидратов, неизвестного стехиометрического состава (если они определенного типа) описанными способами получения и/или очистки.

ВЭЖХ и LC-MS способы:

Способ 1 (LC-MS)

Устройство: Waters ACQUITY SQD UPLC System; Колонка: Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8 мкм 50 x 1 мм; элюент А: 1 л воды + 0.25 мл 99% муравьиной кислоты, элюент В: 1 л ацетонитрила + 0.25 мл 99% муравьиной кислоты; градиент: 0.0 мин 90% А → 1.2 мин 5% А → 2.0 мин 5% А; печь: 50°C; скорость потока: 0.40 мл/мин; УФ-обнаружение: 208-400 нм.

Способ 2 (LC-MS):

Устройство MS: Thermo Scientific FT-MS; Тип устройства UHPLC+: Thermo Scientific UltiMate 3000; Колонка: Waters, HSST3, 2.1 x 75 мм, C18 1.8 мкм; элюент А: 1 л воды + 0.01% муравьиной кислоты; элюент В: 1 л ацетонитрила + 0.01% муравьиной кислоты; градиент: 0.0 мин 10% В → 2.5 мин 95% В → 3.5 мин

95% В; печь: 50°C; скорость потока: 0.90 мл/мин; УФ-обнаружение: 210 нм/
оптимальный путь интеграции 210-300 нм.

Способ 3 (LC-MS):

Устройство: Agilent MS Quad 6150; ВЭЖХ: Agilent 1290; Колонка: Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8 мкм 50 x 2.1 мм; элюент А: 1 л воды + 0.25 мл 99% муравьиной кислоты, элюент В: 1 л ацетонитрил + 0.25 мл 99% муравьиной кислоты; градиент: 0.0 мин 90% А → 0.3 мин 90% А → 1.7 мин 5% А → 3.0 мин 5% А; печь: 50°C; поток: 1.20 мл/мин; УФ- обнаружение: 205 – 305 нм.

Способ 4 (препаративная ВЭЖХ):

Колонка: Chromatorex или Reprosil C18 10 мкм, 125 x 30 мм; элюент А: вода + 0.1% муравьиной кислоты, элюент В: ацетонитрил + 0.1% муравьиной кислоты; градиент: 3 мин 10% В, 17.5 мин 95% В, 19.5 мин 100% В, 20 мин 10% В; поток: 75 мл/мин; время прохода: 20 мин; обнаружение при 210 нм.

Способ 5 (LC-MS):

Устройство: Waters Single Quad MS System; Устройство Waters UPLC Acquity; Колонка: Waters BEH C18 1.7 мкм 50 x 2.1 мм; элюент А: 1 л воды + 1.0 мл (водный раствор аммиака, 25%)/л, элюент В: 1 л ацетонитрила; градиент: 0.0 мин 92% А → 0.1 мин 92% А → 1.8 мин 5% А → 3.5 мин 5% А; печь: 50°C; поток: 0.45 мл/мин; Уф-обнаружение: 210 нм (208-400 нм).

Микроволны

Применяемым микроволновым реактором была микроволновая система Initiator⁺ с robot sixty от Biotage[®].

Рентгеновская дифрактометрия

Пропускающий дифрактометр PANalytical X'Pert PRO со PIXcel счетчиком (многоканальный):

облучение: медь, К альфа

первичный монохроматор: фокусировка зеркала рентгеновского лазера

длина волны (K1): 1.5406 Å

длина волны (K2): 1.5444 Å

параметры генератора: 40 кВ, 40 мА

диапазон измерения: 2-38°

температурно-влажностный режим камеры: 25°C, 40 – 60% относительная влажность

Термогравиметрия

термогравиметрический анализатор *TGA 7*; производитель: Perkin-Elmer; скорость нагревания: 10 Кмин⁻¹; продуваемый газ: азот, 20-30 мл/мин; плавильник: открытый алюминиевый плавильник; получение образца: нет.

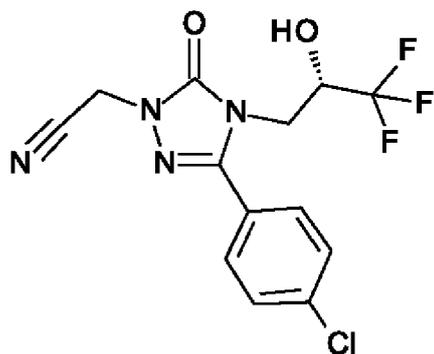
Инфракрасный спектр

Спектрометр *Bruker Tensor 37*; спектральное разрешение 2 см⁻¹; число индивидуальных измерений 64; диапазон длин волн 4000-550 см⁻¹; получение образца: нет.

Экспериментальная часть – исходные вещества и промежуточные соединения

Пример 1А

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



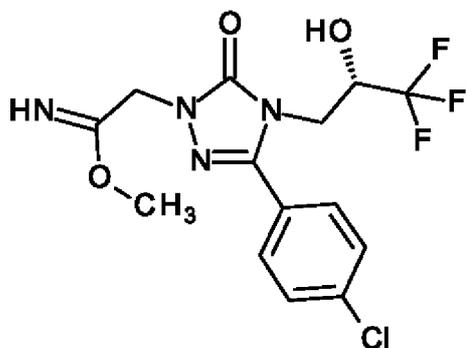
В реакционном сосуде объемом 2 л 100 г (273 ммоль) {3-(4-хлорфенил)-5-оксо-4-[(2S)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил]-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил}уксусной кислоты (синтез описан в Примере 8А в WO 2010/105770-A1), 43.3 г (547 ммоль) пиридина и 33 мг (0.3 ммоль) 4-диметиламинопиридина растворили в 300 мл THF. Полученный раствор обрабатывали при 5°C с 52.8 г (438 ммоль) 2,2-диметилпропаноилхлорида в течение 15 минут, и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2.5 часов. После охлаждения до 0°C, 183 мл 28% водного раствора аммиака добавляли в течение 1 часа, при этом поддерживали температуру раствора от 10°C до 20°C, и полученную смесь затем перемешивали при 5°C в течение дополнительного периода, равного 1 час. 500 мл метил-трет-бутилового простого эфира и 300 мл 20% водной лимонной кислоты затем добавляли, при поддержании внутренней температуры от 10°C до 20°C. Фазы разделяли, и органическую фазу промывали 300 мл 20% водной лимонной кислоты, затем 300 мл насыщенного водного раствора гидрокарбоната натрия и, наконец, 300 мл 10% водного раствора хлорида натрия. Органическую фазу выпаривали при 60 °C при пониженном давлении до тех пор, пока не был получен маслянистый остаток. Затем добавляли 300 мл THF, и раствор снова

выпаривали до получения масляного раствора. Эта операция была повторена второй раз. Масляный остаток повторно отбирали в 360 мл THF и обрабатывали с 172 г (820 ммоль) ангидрида трифторуксусной кислоты в течение 20 мин при температуре от 10°C до 20°C. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. 720 мл 4-метил-2-пентанона и 650 мл 7.5% водного раствора гидроксида натрия добавляли при температуре от 10°C до 20°C. Наконец, значение pH доводили до pH = 9.5 с применением 7.5% водного раствора гидроксида натрия. После разделения фаз органическую фазу дважды промывали с 450 мл 10% водного раствора хлорида натрия. Органическую фазу выпаривали при 80°C при пониженном давлении при добавлении 1200 мл н-гептана. Образовавшуюся суспензию охлаждали до 20°C, и образовавшееся твердое вещество отфильтровывали и промывали с 200 мл н-гептана и затем сушили при пониженном давлении (50°C, 30 мбар) с получением 88 г (93% от теоретического выхода) {3-(4-хлорфенил)-5-оксо-4-[(2S)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил]-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил}ацетонитрила в виде твердого вещества.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ [ppm] = 7.78 (d, 2H), 7.55 (d, 2H), 6.91 (d, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.34-4.23 (m, 1H), 3.98 (dd, 1H), 3.81 (dd, 1H).

Пример 2А

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

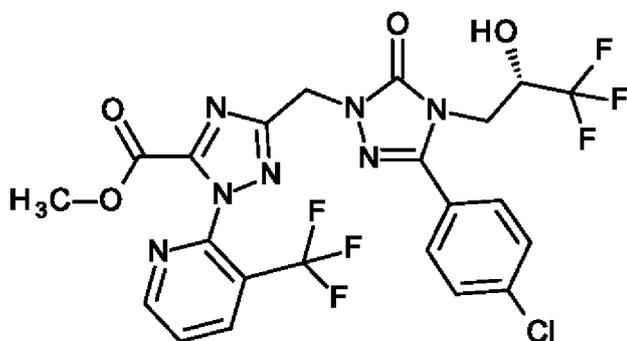


В реакционном сосуде, объемом 4 л, 200 г (576.9 ммоль) {3-(4-хлорфенил)-5-оксо-4-[(2*S*)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил]-4,5-дигидро-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил}ацетонитрила (Пример 1А) в 1600 мл метанола обрабатывали с 5.2 г (28 ммоль) натрия метанолата (30% в метаноле), и полученную смесь перемешивали при 50°C в течение 2.5 часов. Раствор затем выпаривали при 50°C при пониженном давлении до получения масляного раствора. 2000 мл метил-трет—бутилового простого эфира добавляли, и раствор концентрировали до достижения объема 800 мл. 3000 мл н-гептана затем добавляли, и образовывалась суспензия. После охлаждения при 20°C, твердое вещество отфильтровывали и промывали с 500 мл н-гептана, и затем сушили при пониженном давлении (50°C, 30 мбар) с получением 175 г (80% от теоретического выхода) метил 2-{3-(4-хлорфенил)-5-оксо-4-[(2*S*)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил]-4,5-дигидро-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил}этанамидата в виде твердого вещества.

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

Пример 3А

Метил 3-({3-(4-хлорфенил)-5-оксо-4-[(2*S*)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил]-4,5-дигидро-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил}метил)-1-[3-(трифторметил)пиридин-2-ил]-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоксилат



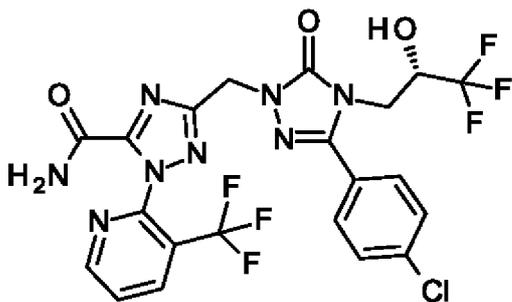
Раствор 1.0 г метил 2-{3-(4-хлорфенил)-5-оксо-4-[(2S)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил]-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил}этанимидата (Пример 2А, 2.64 ммоль) в 20 мл 1,4-диоксана охлаждали до 10°C и затем обрабатывали с 388 мг (3.17 ммоль) метилхлороксоацетата и 0.55 мл (3.18 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина. Полученную смесь затем перемешивали в течение 30 мин. Предварительно перемешанный раствор 1.10 г (3.17 ммоль) 2-гидразино-3-(трифторметил)пиридина 4-метилбензолсульфонатной соли (1:1), 0.65 мл (3.72 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина и 506 мг (3.19 ммоль) безводного сульфата меди(II) в 10 мл 1,4-диоксана добавляли в реакционную смесь, и полученную смесь затем перемешивали всю ночь при комнатной температуре. Воду затем добавляли, и водную фазу экстрагировали этилацетатом, объединенные органические фазы промывали водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом магния и выпаривали в вакууме с получением 777 мг (50% от теоретического выхода) указанного в названии соединения в виде твердого вещества.

LC-MS (Способ 1): $R_t = 1.00$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 592.6$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, DMSO-d₆): δ [ppm] = 8.93 (d, 1H), 8.60 (dd, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.67-7.57 (m, 2H), 6.91 (d, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.37-4.22 (m, 1H), 4.10-3.97 (m, 1H), 3.85 (dd, 1H), 3.77 (s, 3H).

Пример 4А

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



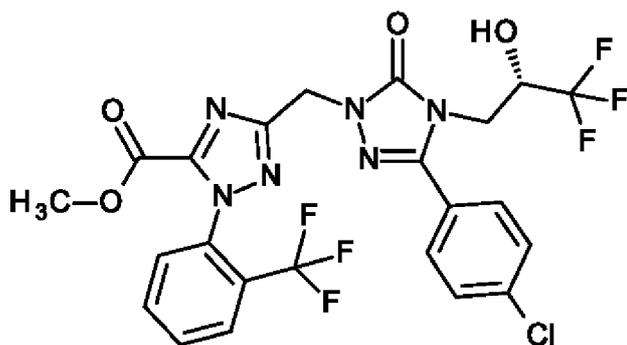
1.80 г метил 3-({3-(4-хлорфенил)-5-оксо-4-[(2S)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил]-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил}метил)-1-[3-(трифторметил)пиридин-2-ил]-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксилата (Пример 3А, 3.04 ммоль) растворяли в 10.0 мл раствора аммиака (7Нв метаноле, 70.0 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Растворитель удаляли в вакууме, и неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ (Способ 4). Посредством лиофилизации содержащих продукт фракций получили 1.49 г (85% от теоретического выхода) указанного в названии соединения в виде твердого вещества.

LC-MS (Способ 3): $R_t = 1.20$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 577 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, DMSO- d_6): δ [ppm] = 8.87 (d, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.90 (dd, 1H), 7.82-7.68 (m, 2H), 7.63 (d, 2H), 6.90 (s, 1H), 5.22-5.07 (m, 2H), 4.29 (br s, 1H), 4.16-3.94 (m, 1H), 3.85 (dd, 1H).

Пример 5А

Метил 3-({3-(4-хлорфенил)-5-оксо-4-[(2S)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил]-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил}метил)-1-[2-(трифторметил)фенил]-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксилат



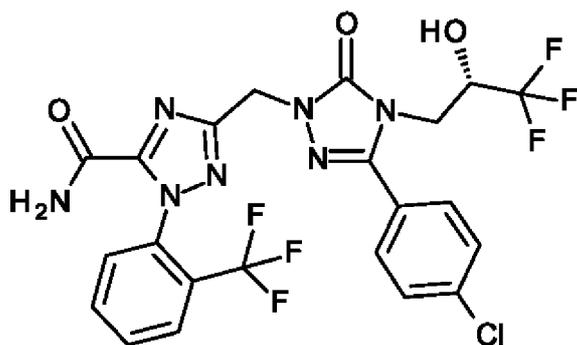
В атмосфере аргона, раствор 150 мг (0.40 ммоль) метил-2-{3-(4-хлорфенил)-5-оксо-4-[(2S)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил]-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил}этанимидата (Пример 2А) в 3 мл безводного THF обрабатывали при 0°C с 75 мкл (0.44 ммоль) *N,N*-диизопропилэтиламина и 40 мкл (0.44 ммоль) метилхлороксоацетата, и смесь затем перемешивали при 0°C в течение 30 мин. 93 мг (0.44 ммоль) [2-(трифторметил)фенил]гидразина добавляли, а затем 145 мкл (0.83 ммоль) *N,N*-диизопропилэтиламина. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре, а затем 1 ч при 120°C при микроволновом облучении и затем выпаривали. Полученный остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (Способ 4) с получением 75 мг (32% от теоретического выхода) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 2): $R_t = 2.01$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 591.1 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, DMSO- d_6): δ [ppm] = 8.07-7.56 (m, 8H), 6.91 (d, 1H), 5.17 (d, 2H), 4.37-4.21 (m, 1H), 4.09-3.80 (m, 2H), 3.74 (s, 3H).

Пример 6А

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



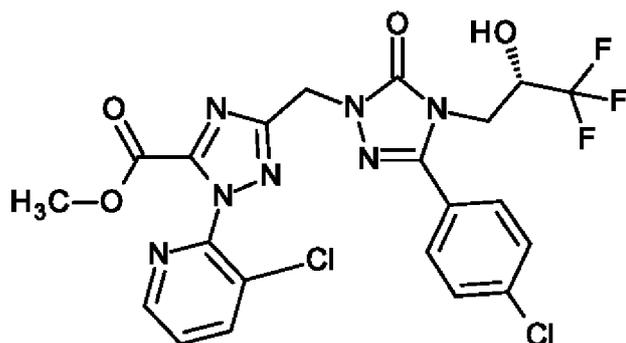
Смесь 55 мг (0.093 ммоль) метил 3-({3-(4-хлорфенил)-5-оксо-4-[(2S)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил]-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил}метил)-1-[2-(трифторметил)фенил]-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксилата (Пример 5A) в растворе аммиака (7Н в метаноле, 0.8 мл, 5.6 ммоль) перемешивали всю ночь при комнатной температуре, и смесь затем выпаривали. Полученный остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (Способ 4) с получением 55 мг (колич.) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 2): $R_t = 1.77$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 576.1$ $[M+H]^+$

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ [ppm] = 8.23 (s, 1H), 8.00-7.55 (m, 9H), 6.90 (d, 1H), 5.22-5.01 (m, 2H), 4.40-4.18 (m, 1H), 4.10-3.76 (m, 2H).

Пример 7A

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



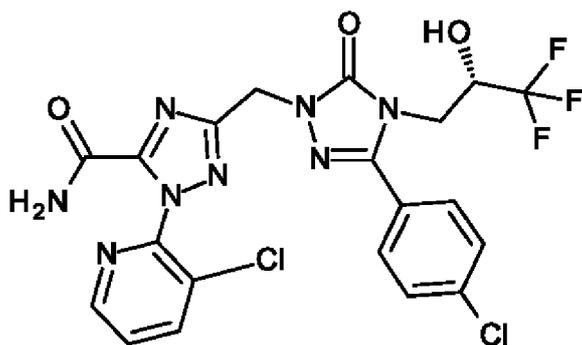
Раствор 150 мг метил-2-{3-(4-хлорфенил)-5-оксо-4-[(2S)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил]-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил}этанимидата (Пример 2А, 26.4 ммоль) в 3 мл THF охлаждали до 0°C и затем обрабатывали с 58.2 мг (0.48 ммоль) метилхлоркоацетата и 275 мкл (1.58 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина. Полученную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч и снова охлаждали до 0°C. 62.6 мг (0.436 ммоль) 3-хлор-2-гидразинопиридина затем добавляли, и реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и затем перемешивали в течение 1 ч, а затем 1 ч при 120°C в запаянной пробирке при микроволновом облучении. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ (Способ 4). Посредством лиофилизации содержащих продукт фракций получили 25.3 мг (11% от теоретического выхода) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 2): $R_t = 1.82$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 558.1[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, DMSO- d_6): δ [ppm] = 8.70-8.24 (m, 2H), 7.89-7.56 (m, 5H), 6.92 (d, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.46-4.20 (m, 1H), 3.79 (s, 5H).

Пример 8А

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



5.1 г метил 3-({3-(4-хлорфенил)-5-оксо-4-[(2S)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил]-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил}метил)-1-(3-хлорпиридин-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксилата (Пример 7А, 9.134 ммоль) растворяли в 42.5 мл раствора аммиака (7Н в метаноле, 297 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Раствор затем переливали на лед, и смесь перемешивали в течение 10 мин. Осадок отфильтровывали и промывали водой с получением 3.5 г неочищенного продукта. Водную фазу экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу сушили над сульфатом магния, отфильтровывали, и растворитель удаляли в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (силикагель, дихлорметан/метанол, 97/3), с получением 4.00 г (81% от теоретического выхода) указанного в названии соединения в виде твердого вещества.

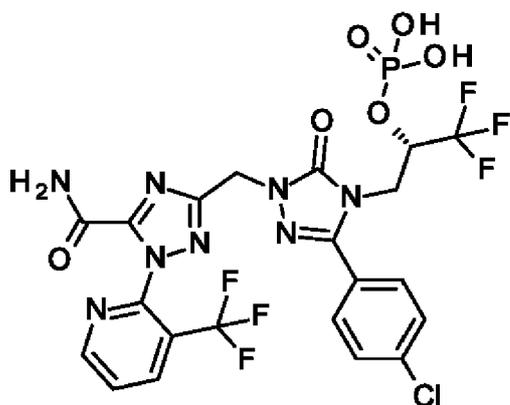
LC-MS (Способ 2): $R_t = 1.62$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 543.1$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, DMSO- d_6): δ [ppm] = 8.55 (dd, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.25 (dd, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.76 (d, 2H), 7.69 (dd, 1H), 7.62 (d, 2H), 6.90 (d, 1H), 5.18 (d, 2H), 4.36-4.23 (m, 1H), 4.06-3.97 (m, 1H), 3.85 (dd, 1H).

Экспериментальная часть – Примеры

Пример 1

(2S)-3-[1-({5-Карбамоил-1-[3-(трифторметил)пиридин-2-ил]-1H-1,2,4-триазол-3-ил}метил)-3-(4-хлорфенил)-5-оксо-1,5-дигидро-4H-1,2,4-триазол-4-ил]-1,1,1-трифторпропан-2-ил дигидрофосфат



При 0°C, раствор 3-({3-(4-хлорфенил)-5-оксо-4-[(2S)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил]-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил}метил)-1-[3-(трифторметил)пиридин-2-ил]-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксамида (Пример 4А, 2.00 г, 3.47 ммоль) в тетрагидрофуране (40 мл, 490 ммоль) обрабатывали 4-N,N-диметиламинопиридином (635 мг, 5.20 ммоль) и триэтиламино (720 мкл, 5.2 ммоль). Оксихлорид фосфора (480 мкл, 5.2 ммоль) затем добавляли по каплям. Полученную смесь перемешивали в течение 40 мин при 0°C и затем в течение 50 мин при комнатной температуре. После этого воду (4.0 мл) и насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия (24 мл) добавляли, и полученную смесь перемешивали всю ночь при комнатной температуре. Тетрагидрофуран затем выпаривали при комнатной температуре. Полученный раствор разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Водную фазу доводили до значения pH = 1 с помощью раствора соляной кислоты (1N), разбавляли насыщенным водным раствором хлорида натрия и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом магния и выпаривали. Остаток очищали посредством

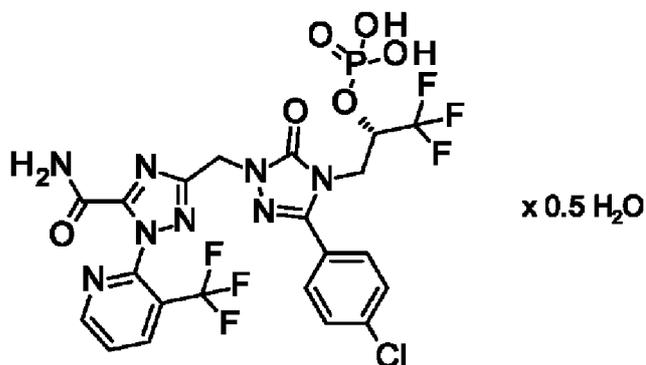
препаративной ВЭЖХ (Способ 4) с получением 1.32 г (58% от теоретического выхода) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 3): $R_t = 0.94$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 657.0$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, DMSO- d_6): δ [ppm] = 8.86 (d, 1H), 8.58-8.29 (m, 2H), 8.07-7.82 (m, 2H), 7.79-7.45 (m, 4H), 5.33-5.00 (m, 2H), 4.95 – 4.77 (br m, 1H), 4.29-3.89 (m, 2H), 3.36 (br s, 2H, перекрывается с пиком H₂O).

Пример 1-1

(2S)-3-[1-({5-Карбамоил-1-[3-(трифторметил)пиридин-2-ил]-1H-1,2,4-триазол-3-ил}метил)-3-(4-хлорфенил)-5-оксо-1,5-дигидро-4H-1,2,4-триазол-4-ил]-1,1,1-трифторпропан-2-ил дигидрофосфат полугидрат



Суспензию (2S)-3-[1-({5-карбамоил-1-[3-(трифторметил)пиридин-2-ил]-1H-1,2,4-триазол-3-ил}метил)-3-(4-хлорфенил)-5-оксо-1,5-дигидро-4H-1,2,4-триазол-4-ил]-1,1,1-трифторпропан-2-ил дигидрофосфата (4.46 г, 6.79 ммоль) в 446 мл толуола перемешивали при 25°C в течение семи дней. Твердое вещество отфильтровывали, и фильтрат выпаривали. Твердое вещество и остаток, полученный из фильтрата, смешивали вместе и суспендировали в смеси дихлорметана/н-гептана (200 мл, 55:45). Полученную смесь перемешивали при 40°C в течение восьми дней. Твердое вещество отфильтровывали и исследовали

посредством рентгеновской дифрактометрии, и оно соответствовало указанному в названии соединению в виде кристаллического вещества (форма полугидрата).

Таблица 2: Рентгеновская порошковая дифрактометрия соединения, полученного в виде кристаллического вещества в примере 1-1

Рефлексы [2 θ] (максимумы пиков)	
6.2	20.4
7.5	20.6
11.0	21.3
12.8	21.6
13.0	22.4
13.3	23.3
14.6	23.5
14.7	23.8
14.8	23.9
16.0	24.2
16.3	24.6
16.5	25.1
16.9	25.8
17.3	30.2
19.5	

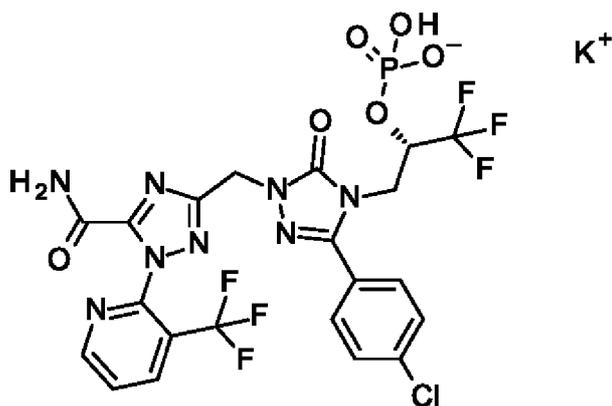
Таблица 3: Инфракрасный спектр соединения, полученного в виде кристаллического вещества в примере 1-1

Полосы [максимумы пиков в см ⁻¹]	
569*	1100
619	1131
642	1137
656	1163*
678	1175
703	1191*
710	1237*
723	1273
727	1321
746	1334
762*	1354
781	1374
810	1398*
823	1405
853*	1423
860*	1450
888	1495
944	1582
976	1605
1014	1699
1031	3188
1036	3253*
1045	3305*
1091	3392

Связи, обозначенные с помощью *, являются специфическими для свободной кислоты.

Пример 2

Калия (2S)-3-[1-({5-карбамоил-1-[3-(трифторметил)пиридин-2-ил]-1H-1,2,4-триазол-3-ил}-метил)-3-(4-хлорфенил)-5-оксо-1,5-дигидро-4H-1,2,4-триазол-4-ил]-1,1,1-трифторпропан-2-ил гидрофосфат



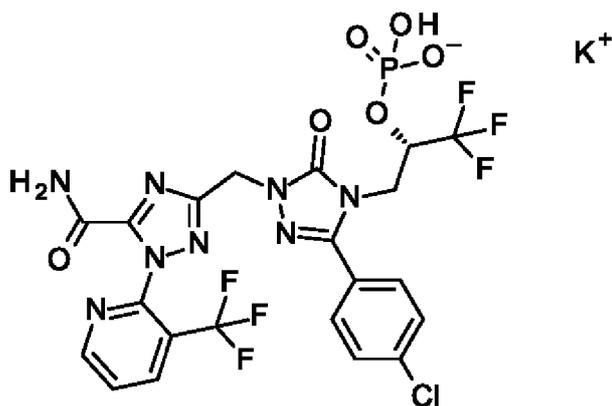
Раствор (2S)-3-[1-({5-карбамоил-1-[3-(трифторметил)пиридин-2-ил]-1H-1,2,4-триазол-3-ил}-метил)-3-(4-хлорфенил)-5-оксо-1,5-дигидро-4H-1,2,4-триазол-4-ил]-1,1,1-трифторпропан-2-ил дигидрофосфата (Пример 1, 104 мг, 158 мкмоль) в воде (3.0 мл) обрабатывали гидрокарбонатом калия (31.6 мг, 316 мкмоль), затем перемешивали в течение 15 мин при комнатной температуре и лиофилизировали с получением 124 мг (колич.) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 1): $R_t = 0.67$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 657.0$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, D_2O): δ [ppm] = 8.87-8.80 (m, 1H), 8.52 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 7.72-7.57 (m, 4H), 5.45-5.36 (m, 1H), 5.35-5.26 (m, 1H), 4.99-4.55 (m, 1H, перекрывается с пиком HDO), 4.20-4.07 (m, 2H).

Пример 3

Калия (2S)-3-[1-({5-карбамоил-1-[3-(трифторметил)пиридин-2-ил]-1H-1,2,4-триазол-3-ил}-метил)-3-(4-хлорфенил)-5-оксо-1,5-дигидро-4H-1,2,4-триазол-4-ил]-1,1,1-трифторпропан-2-ил гидрофосфат



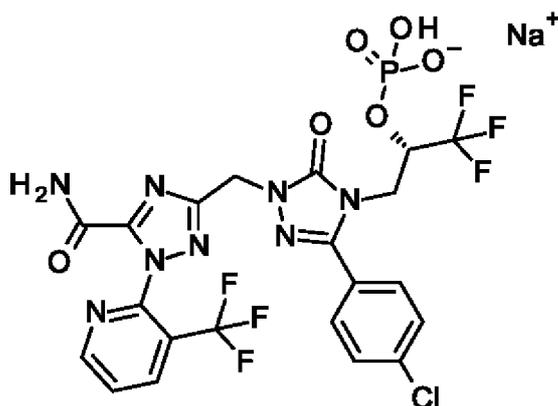
Раствор (2S)-3-[1-({5-карбамоил-1-[3-(трифторметил)пиридин-2-ил]-1H-1,2,4-триазол-3-ил}-метил)-3-(4-хлорфенил)-5-оксо-1,5-дигидро-4H-1,2,4-триазол-4-ил]-1,1,1-трифторпропан-2-ил дигидрофосфата (Пример 1, 35.0 мг, 53.3 мкмоль) в воде (1.0 мл) обрабатывали гидрокарбонатом калия (5.33 мг, 53.3 мкмоль), затем перемешивали в течение 15 мин при комнатной температуре и лиофилизировали с получением 39.5 мг (колич.) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 1): $R_t = 0.67$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 657.0$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, D_2O): δ [ppm] = 8.87-8.80 (m, 1H), 8.54-8.48 (m, 1H), 7.97-7.91 (m, 1H), 7.71-7.57 (m, 4H), 5.43-5.37 (m, 1H), 5.35-5.28 (m, 1H), 4.90-4.64 (m, 1H, перекрывается с пиком HDO), 4.23-4.10 (m, 2H).

Пример 4

Натрия (2S)-3-[1-({5-карбамоил-1-[3-(трифторметил)пиридин-2-ил]-1H-1,2,4-триазол-3-ил}-метил)-3-(4-хлорфенил)-5-оксо-1,5-дигидро-4H-1,2,4-триазол-4-ил]-1,1,1-трифторпропан-2-ил гидрофосфат



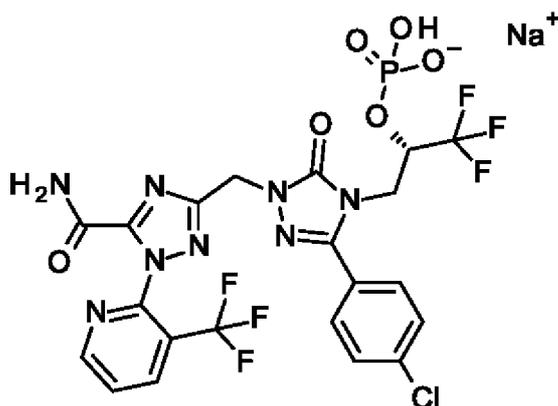
Раствор (2S)-3-[1-({5-карбамоил-1-[3-(трифторметил)пиридин-2-ил]-1H-1,2,4-триазол-3-ил}метил)-3-(4-хлорфенил)-5-оксо-1,5-дигидро-4H-1,2,4-триазол-4-ил]-1,1,1-трифторпропан-2-ил дигидрофосфата (Пример 1, 35.0 мг, 53.3 мкмоль) в воде (1.0 мл) обрабатывали карбонатом динатрия (5.65 мг, 53.3 мкмоль), затем перемешивали в течение 15 мин при комнатной температуре и лиофилизировали с получением 41.2 мг (колич.) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 1): $R_t = 0.68$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 657.0 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, D_2O): δ [ppm] = 8.86-8.82 (m, 1H), 8.54-8.49 (m, 1H), 7.98-7.92 (m, 1H), 7.72-7.58 (m, 4H), 5.43-5.37 (m, 1H), 5.34-5.28 (m, 1H), 4.88-4.65 (m, 1H, перекрывается с пиком HDO), 4.20-4.06 (m, 2H).

Пример 5

Натрия (2S)-3-[1-({5-карбамоил-1-[3-(трифторметил)пиридин-2-ил]-1H-1,2,4-триазол-3-ил}-метил)-3-(4-хлорфенил)-5-оксо-1,5-дигидро-4H-1,2,4-триазол-4-ил]-1,1,1-трифторпропан-2-ил гидрофосфат



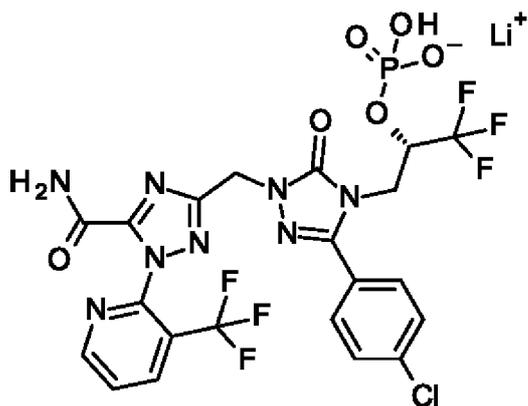
Раствор (2S)-3-[1-({5-карбамоил-1-[3-(трифторметил)пиридин-2-ил]-1H-1,2,4-триазол-3-ил}метил)-3-(4-хлорфенил)-5-оксо-1,5-дигидро-4H-1,2,4-триазол-4-ил]-1,1,1-трифторпропан-2-ил дигидрофосфата (Пример 1, 35.0 мг, 53.3 мкмоль) в воде (1.0 мл) обрабатывали гидрокарбонатом натрия (4.48 мг, 53.3 мкмоль), затем перемешивали в течение 15 мин при комнатной температуре и лиофилизировали с получением 38.6 мг (колич.) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 1): $R_t = 0.68$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 657 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, D_2O): δ [ppm] = 8.86-8.81 (m, 1H), 8.53-8.48 (m, 1H), 7.97-7.92 (m, 1H), 7.71-7.58 (m, 4H), 5.42-5.36 (m, 1H), 5.34-5.27 (m, 1H), 4.68 (s, 1H, перекрывается с пиком HDO), 4.22-4.10 (m, 2H).

Пример 6

Лития (2S)-3-[1-({5-карбамоил-1-[3-(трифторметил)пиридин-2-ил]-1H-1,2,4-триазол-3-ил}-метил)-3-(4-хлорфенил)-5-оксо-1,5-дигидро-4H-1,2,4-триазол-4-ил]-1,1,1-трифторпропан-2-ил гидрофосфат



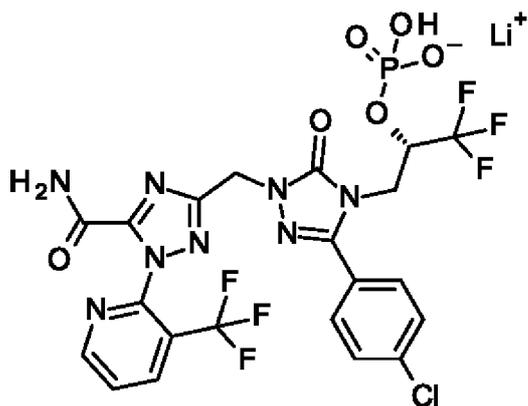
Раствор (2S)-3-[1-({5-карбамоил-1-[3-(трифторметил)пиридин-2-ил]-1H-1,2,4-триазол-3-ил}метил)-3-(4-хлорфенил)-5-оксо-1,5-дигидро-4H-1,2,4-триазол-4-ил]-1,1,1-трифторпропан-2-ил дигидрофосфата (Пример 1, 35.0 мг, 53.3 мкмоль) в воде (1.0 мл) обрабатывали гидратом гидроксида лития (1:1) (4.47 мг, 107 мкмоль), затем перемешивали в течение 15 мин при комнатной температуре и лиофилизировали с получением 38.7 мг (колич) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 1): $R_t = 0.67$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 657.0$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, D_2O): δ [ppm] = 8.86-8.82 (m, 1H), 8.54-8.49 (m, 1H), 7.98-7.91 (m, 1H), 7.72-7.58 (m, 4H), 5.43-5.37 (m, 1H), 5.34-5.28 (m, 1H), 4.90-4.68 (m, 1H, перекрывается с пиком HDO), 4.21-4.06 (m, 2H).

Пример 7

Лития (2S)-3-[1-({5-карбамоил-1-[3-(трифторметил)пиридин-2-ил]-1H-1,2,4-триазол-3-ил}-метил)-3-(4-хлорфенил)-5-оксо-1,5-дигидро-4H-1,2,4-триазол-4-ил]-1,1,1-трифторпропан-2-ил гидрофосфат



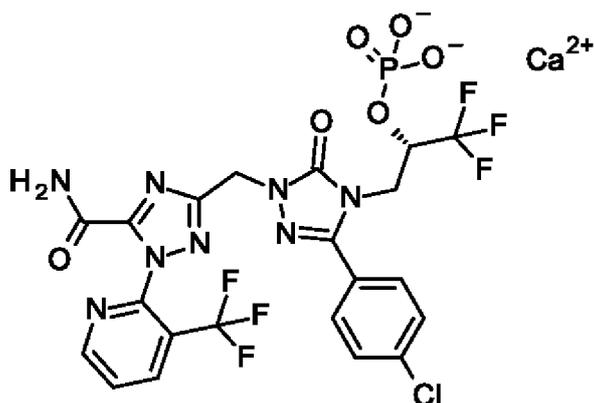
Раствор (2S)-3-[1-({5-карбамоил-1-[3-(трифторметил)пиридин-2-ил]-1H-1,2,4-триазол-3-ил}метил)-3-(4-хлорфенил)-5-оксо-1,5-дигидро-4H-1,2,4-триазол-4-ил]-1,1,1-трифторпропан-2-ил дигидрофосфата (Пример 1, 35.0 мг, 53.3 мкмоль) в воде (1.0 мл) обрабатывали гидратом гидроксида лития (1:1) (2.24 мг, 53.3 мкмоль), затем перемешивали в течение 15 мин при комнатной температуре и лиофилизировали с получением 38.3 мг (колич.) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 1): $R_t = 0.67$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 657.0$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, D_2O): δ [ppm] = 8.83 (d, 1H), 8.51 (d, 1H), 7.94 (dd, 1H), 7.71-7.58 (m, 4H), 5.42-5.37 (m, 1H), 5.34-5.28 (m, 1H), 4.89-4.65 (m, 1H, перекрывается с пиком HDO), 4.22-4.10 (m, 2H).

Пример 8

Кальция (2S)-3-[1-({5-карбамоил-1-[3-(трифторметил)пиридин-2-ил]-1H-1,2,4-триазол-3-ил}-метил)-3-(4-хлорфенил)-5-оксо-1,5-дигидро-4H-1,2,4-триазол-4-ил]-1,1,1-трифторпропан-2-ил фосфат



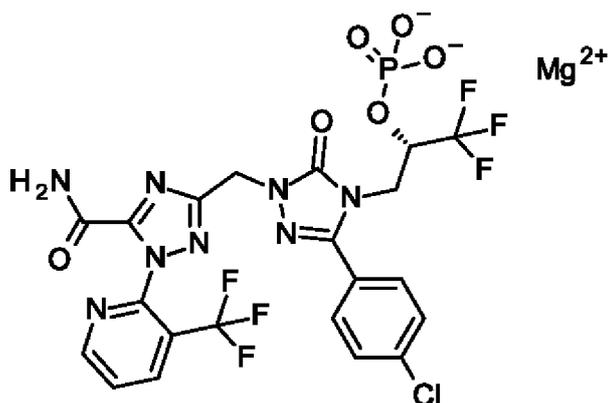
Раствор (2S)-3-[1-({5-карбамоил-1-[3-(трифторметил)пиридин-2-ил]-1H-1,2,4-триазол-3-ил}метил)-3-(4-хлорфенил)-5-оксо-1,5-дигидро-4H-1,2,4-триазол-4-ил]-1,1,1-трифторпропан-2-ил дигидрофосфата (Пример 1, 100 мг, 152 мкмоль) в воде (1 л) обрабатывали карбонатом кальция (15.2 мг, 152 мкмоль), затем перемешивали в течение 15 мин при комнатной температуре и лиофилизировали с получением 93.9 мг (колич.) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 1): $R_t = 0.69$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 657.1$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, D_2O): δ [ppm] = 8.86-8.82 (m, 1H), 8.54-8.49 (m, 1H), 7.98-7.92 (m, 1H), 7.72-7.57 (m, 4H), 5.45-5.37 (m, 1H), 5.35-5.28 (m, 1H), 4.91-4.66 (m, 1H, перекрывается с пиком HDO), 4.21-4.09 (m, 2H).

Пример 9

Магния (2S)-3-[1-({5-карбамоил-1-[3-(трифторметил)пиридин-2-ил]-1H-1,2,4-триазол-3-ил}-метил)-3-(4-хлорфенил)-5-оксо-1,5-дигидро-4H-1,2,4-триазол-4-ил]-1,1,1-трифторпропан-2-ил фосфат



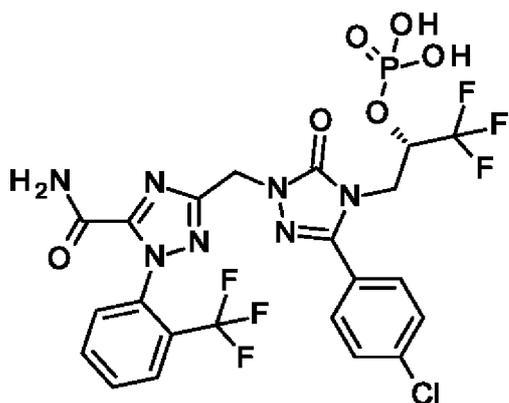
Раствор (2S)-3-[1-({5-карбамоил-1-[3-(трифторметил)пиридин-2-ил]-1H-1,2,4-триазол-3-ил}метил)-3-(4-хлорфенил)-5-оксо-1,5-дигидро-4H-1,2,4-триазол-4-ил]-1,1,1-трифторпропан-2-ил дигидрофосфата (Пример 1, 35.0 мг, 53.3 мкмоль) в воде (1.0 мл) обрабатывали карбонатом магния (4.49 мг, 53.3 мкмоль), затем перемешивали в течение 15 мин при комнатной температуре и лиофилизировали с получением 40.1 мг (колич.) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 1): $R_t = 0.68$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 657.0$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, D_2O): δ [ppm] = 8.87-8.81 (m, 1H), 8.54-8.48 (m, 1H), 7.98-7.91 (m, 1H), 7.73-7.58 (m, 4H), 5.43-5.37 (m, 1H), 5.35-5.27 (m, 1H), 4.92-4.60 (m, 1H, перекрывается с пиком HDO), 4.20-4.06 (m, 2H).

Пример 10

(2S)-3-[1-({5-Карбамоил-1-[2-(трифторметил)фенил]-1H-1,2,4-триазол-3-ил}метил)-3-(4-хлорфенил)-5-оксо-1,5-дигидро-4H-1,2,4-триазол-4-ил]-1,1,1-трифторпропан-2-ил дигидрофосфат



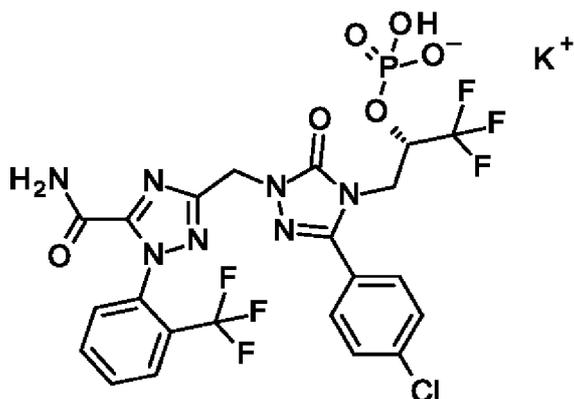
При 0°C, раствор 3-({3-(4-хлорфенил)-5-оксо-4-[(2S)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил]-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил}метил)-1-[2-(трифторметил)фенил]-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксамида (Пример 6А, 1000 мг, 1.74 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл, 250 ммоль) обрабатывали 4-N,N-диметиламинопиридином (318 мг, 2.60 ммоль) и триэтиламино (360 мкл, 2.6 ммоль). Оксихлорид фосфора (240 мкл, 2.6 ммоль) добавляли по каплям. Полученную смесь перемешивали в течение 40 мин при 0°C и затем в течение 50 мин при комнатной температуре. После этого воду (2.0 мл) и насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия (12 мл) добавляли, и полученную смесь перемешивали всю ночь при комнатной температуре. Тетрагидрофуран затем выпаривали при комнатной температуре. Полученный раствор разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Водную фазу доводили до значения pH = 1 с помощью раствора соляной кислоты (1N), разбавляли насыщенным водным раствором хлорида натрия и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом магния и выпаривали. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (Способ 4) с получением 876 мг (77% от теоретического выхода) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 1): $R_t = 0.74$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 656.0$ $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ [ppm] = 8.30 (br s, 1H), 7.96-7.50 (m, 8H), 5.25-4.96 (m, 2H), 4.97 – 4.74 (br m, 1H), 4.26-3.91 (m, 2H), 3.57 (br s, 2H, перекрывается с пиком H₂O).

Пример 11

Калия (2S)-3-[1-({5-карбамоил-1-[2-(трифторметил)фенил]-1H-1,2,4-триазол-3-ил}метил)-3-(4-хлорфенил)-5-оксо-1,5-дигидро-4H-1,2,4-триазол-4-ил]-1,1,1-трифторпропан-2-ил гидрофосфат



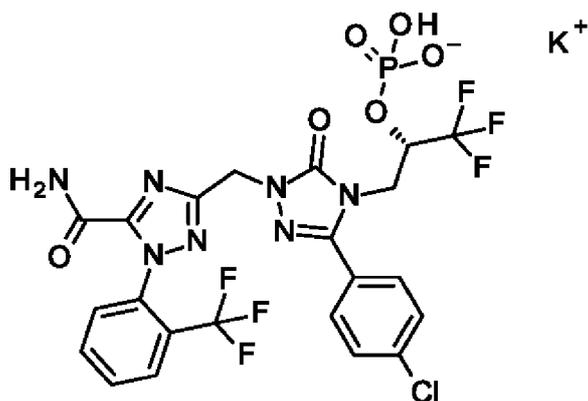
Раствор (2S)-3-[1-({5-карбамоил-1-[2-(трифторметил)фенил]-1H-1,2,4-триазол-3-ил}метил)-3-(4-хлорфенил)-5-оксо-1,5-дигидро-4H-1,2,4-триазол-4-ил]-1,1,1-трифторпропан-2-ил дигидрофосфата (Пример 10, 35.0 мг, 53.4 мкмоль) в воде (1.0 мл) обрабатывали гидрокарбонатом калия (10.7 мг, 107 мкмоль), затем перемешивали в течение 15 мин при комнатной температуре и лиофилизировали с получением 40.4 мг (колич.) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 1): $R_t = 0.73$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 656.0$ $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (500 МГц, D₂O): δ [ppm] = 7.97-7.93 (m, 1H), 7.87-7.79 (m, 2H), 7.73-7.59 (m, 5H), 5.38-5.33 (m, 1H), 5.30-5.24 (m, 1H), 4.88-4.66 (m, 1H, перекрывается с пиком H₂O), 4.20-4.06 (m, 2H).

Пример 12

Калия (2S)-3-[1-({5-карбамоил-1-[2-(трифторметил)фенил]-1H-1,2,4-триазол-3-ил}метил)-3-(4-хлорфенил)-5-оксо-1,5-дигидро-4H-1,2,4-триазол-4-ил]-1,1,1-трифторпропан-2-ил гидрофосфат



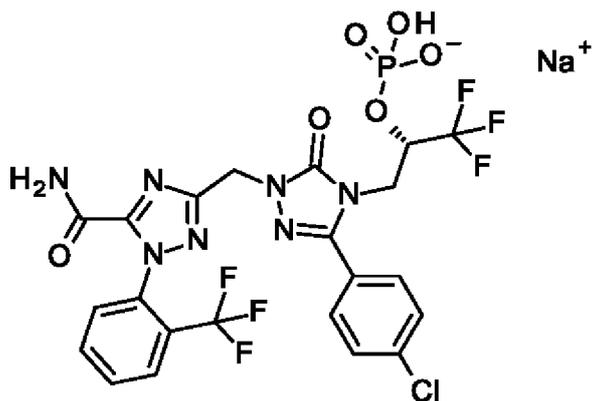
Раствор (2S)-3-[1-({5-карбамоил-1-[2-(трифторметил)фенил]-1H-1,2,4-триазол-3-ил}метил)-3-(4-хлорфенил)-5-оксо-1,5-дигидро-4H-1,2,4-триазол-4-ил]-1,1,1-трифторпропан-2-ил дигидрофосфата (Пример 10, 35.0 мг, 53.4 мкмоль) в воде (1.0 мл) обрабатывали гидрокарбонатом калия (5.34 мг, 53.4 мкмоль), затем перемешивали в течение 15 мин при комнатной температуре и лиофилизировали с получением 36.3 мг (колич.) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 1): $R_t = 0.73$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 656.0$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, D_2O): δ [ppm] = 7.97-7.93 (m, 1H), 7.88-7.79 (m, 2H), 7.71-7.58 (m, 5H), 5.39-5.24 (m, 2H), 4.90-4.67 (m, 1H, перекрывается с пиком HDO), 4.19-4.09 (m, 2H).

Пример 13

Натрия (2S)-3-[1-({5-карбамоил-1-[2-(трифторметил)фенил]-1H-1,2,4-триазол-3-ил}метил)-3-(4-хлорфенил)-5-оксо-1,5-дигидро-4H-1,2,4-триазол-4-ил]-1,1,1-трифторпропан-2-ил гидрофосфат



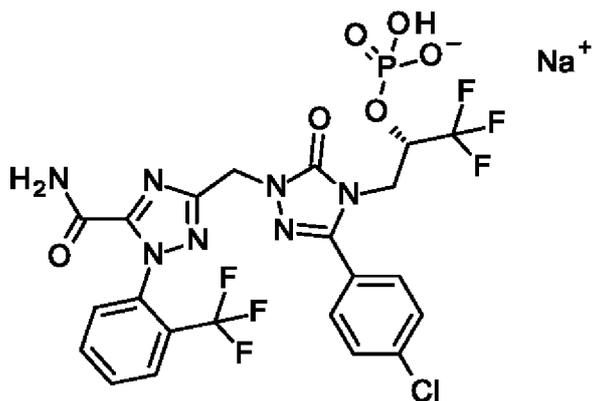
Раствор (2S)-3-[1-({5-карбамоил-1-[2-(трифторметил)фенил]-1H-1,2,4-триазол-3-ил}метил)-3-(4-хлорфенил)-5-оксо-1,5-дигидро-4H-1,2,4-триазол-4-ил]-1,1,1-трифторпропан-2-ил дигидрофосфата (Пример 10, 35.0 мг, 53.4 мкмоль) в воде (1.0 мл) обрабатывали карбонатом динатрия (5.66 мг, 53.4 мкмоль), затем перемешивали в течение 15 мин при комнатной температуре и лиофилизировали с получением 37.9 мг (колич.) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 1): $R_t = 0.74$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 656.1$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, D_2O): δ [ppm] = 7.97-7.93 (m, 1H), 7.89-7.78 (m, 2H), 7.74-7.57 (m, 5H), 5.40-5.22 (m, 2H), 4.92-4.64 (m, 1H, перекрывается с пиком HDO), 4.22-4.04 (m, 2H).

Пример 14

Натрия (2S)-3-[1-({5-карбамоил-1-[2-(трифторметил)фенил]-1H-1,2,4-триазол-3-ил}метил)-3-(4-хлорфенил)-5-оксо-1,5-дигидро-4H-1,2,4-триазол-4-ил]-1,1,1-трифторпропан-2-ил гидрофосфат



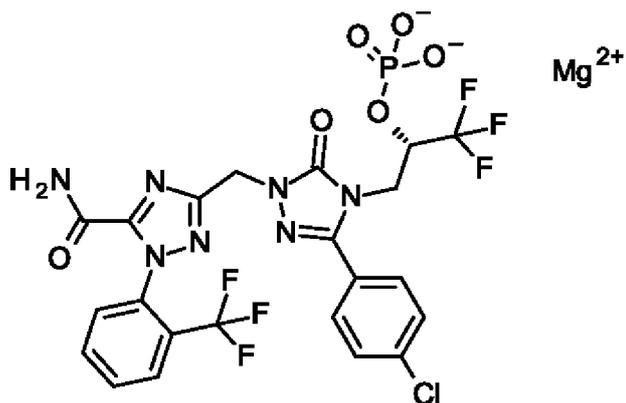
Раствор (2S)-3-[1-({5-карбамоил-1-[2-(трифторметил)фенил]-1H-1,2,4-триазол-3-ил}метил)-3-(4-хлорфенил)-5-оксо-1,5-дигидро-4H-1,2,4-триазол-4-ил]-1,1,1-трифторпропан-2-ил дигидрофосфата (Пример 10, 35.0 мг, 53.4 мкмоль) в воде (1.0 мл) обрабатывали гидрокарбонатом натрия (4.48 мг, 53.4 мкмоль), затем перемешивали в течение 15 мин при комнатной температуре и лиофилизировали с получением 36.2 мг (колич.) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 1): $R_t = 0.47$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 656.0$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, D_2O): δ [ppm] = 7.97-7.93 (m, 1H), 7.87-7.79 (m, 2H), 7.72-7.59 (m, 5H), 5.39-5.24 (m, 2H), 4.90-4.65 (m, 1H, перекрывается с пиком HDO), 4.20-4.09 (m, 2H).

Пример 15

Магния (2S)-3-[1-({5-карбамоил-1-[2-(трифторметил)фенил]-1H-1,2,4-триазол-3-ил}метил)-3-(4-хлорфенил)-5-оксо-1,5-дигидро-4H-1,2,4-триазол-4-ил]-1,1,1-трифторпропан-2-ил фосфат



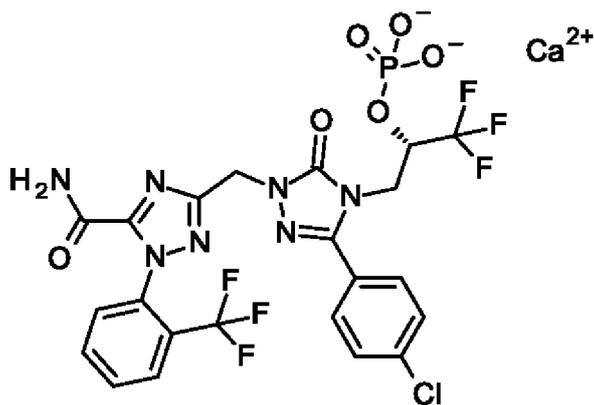
Раствор (2S)-3-[1-({5-карбамоил-1-[2-(трифторметил)фенил]-1H-1,2,4-триазол-3-ил}метил)-3-(4-хлорфенил)-5-оксо-1,5-дигидро-4H-1,2,4-триазол-4-ил]-1,1,1-трифторпропан-2-ил дигидрофосфата (Пример 10, 35.0 мг, 53.4 мкмоль) в воде (50 мл) обрабатывали карбонатом магния (4.50 мг, 53.4 мкмоль), затем перемешивали в течение 15 мин при комнатной температуре и лиофилизировали с получением 37.3 мг (колич.) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 2): $R_t = 1.34$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 656.1$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, D_2O): δ [ppm] = 7.97-7.93 (m, 1H), 7.88-7.79 (m, 2H), 7.72-7.58 (m, 5H), 5.39-5.24 (m, 2H), 4.92-4.63 (m, 1H, перекрывается с пиком HDO), 4.20-4.09 (m, 2H).

Пример 16

Кальция (2S)-3-[1-({5-карбамоил-1-[2-(трифторметил)фенил]-1H-1,2,4-триазол-3-ил}метил)-3-(4-хлорфенил)-5-оксо-1,5-дигидро-4H-1,2,4-триазол-4-ил]-1,1,1-трифторпропан-2-ил фосфат



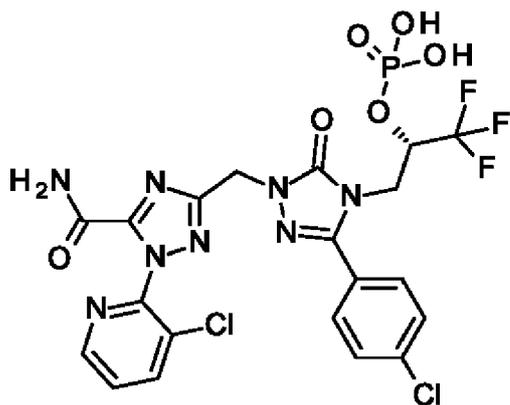
Раствор (2S)-3-[1-({5-карбамоил-1-[2-(трифторметил)фенил]-1H-1,2,4-триазол-3-ил}метил)-3-(4-хлорфенил)-5-оксо-1,5-дигидро-4H-1,2,4-триазол-4-ил]-1,1,1-трифторпропан-2-ил дигидрофосфата (Пример 10, 35.0 мг, 53.4 мкмоль) в воде (15 мл) обрабатывали моногидратом ацетата кальция (9.40 мг, 53.4 мкмоль), затем перемешивали в течение 15 мин при комнатной температуре и лиофилизировали с получением 37.9 мг (колич.) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 2): $R_t = 1.33$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 656.1$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, D_2O): δ [ppm] = 8.00-7.91 (m, 1H), 7.89-7.77 (m, 2H), 7.73-7.55 (m, 5H), 5.42-5.22 (m, 2H), 4.99-4.50 (m, 1H, перекрывается с пиком HDO), 4.27-3.99 (m, 2H).

Пример 17

(2S)-3-[1-{{5-Карбамоил-1-(3-хлорпиридин-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил}метил}-3-(4-хлор-фенил)-5-оксо-1,5-дигидро-4H-1,2,4-триазол-4-ил]-1,1,1-трифторпропан-2-ил дигидрофосфат



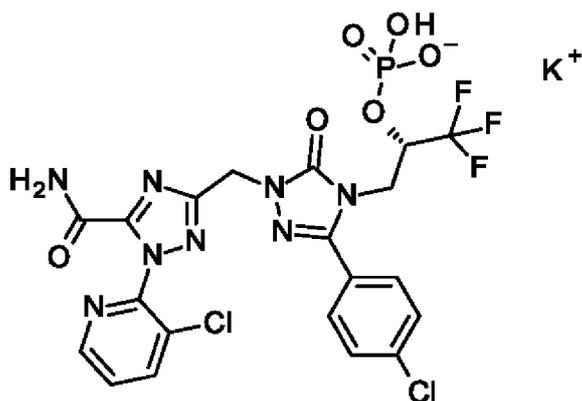
При 0°C, раствор 3-({3-(4-хлорфенил)-5-оксо-4-[(2S)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил]-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил}метил)-1-(3-хлорпиридин-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-5-карбоксамид (Пример 8А, 200 мг, 368 мкмоль) в тетрагидрофуране (4.2 мл, 52 ммоль) обрабатывали 4-*N,N*-диметиламинопиридином (67.5 мг, 552 мкмоль) и триэтиламино (77 мкл, 550 мкмоль). Оксихлорид фосфора (52 мкл, 0.55 ммоль) затем добавляли по каплям. Полученную смесь перемешивали в течение 40 мин при 0°C и затем в течение 50 мин при комнатной температуре. После этого воду (420 мкл) и насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия (2.5 мл) добавляли, и полученную смесь перемешивали всю ночь при комнатной температуре. Тетрагидрофуран затем выпаривали при комнатной температуре. Полученный раствор разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Водную фазу доводили до значения рН = 1 с помощью раствора соляной кислоты (1Н), разбавляли насыщенным водным раствором хлорида натрия и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом магния и выпаривали. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (Способ 4) с получением 126 мг (55% от теоретического выхода) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 2): $R_t = 1.22$ мин; MS (ESI^{neg}): $m/z = 621.0$ [M-H]⁻

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ [ppm] = 8.64-8.34 (m, 2H), 8.24 (dd, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.80-7.48 (m, 5H), 5.25-5.00 (m, 2H), 4.93 – 4.76 (br m, 1H), 4.20-3.87 (m, 2H), 3.34 (br s, 2H, перекрывается с пиком H₂O).

Пример 18

Калия (2S)-3-[1-{{5-карбамоил-1-(3-хлорпиридин-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил}метил}-3-(4-хлорфенил)-5-оксо-1,5-дигидро-4H-1,2,4-триазол-4-ил]-1,1,1-трифторпропан-2-ил гидрофосфат



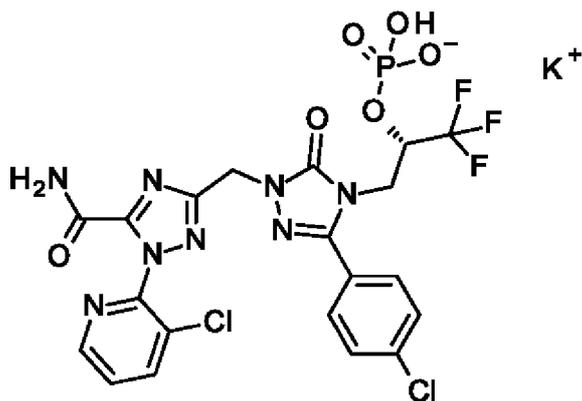
Раствор (2S)-3-[1-{{5-карбамоил-1-(3-хлорпиридин-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил}метил}-3-(4-хлорфенил)-5-оксо-1,5-дигидро-4H-1,2,4-триазол-4-ил]-1,1,1-трифторпропан-2-ил дигидрофосфата (Пример 17, 35.0 мг, 56.2 мкмоль) в воде (2.0 мл) обрабатывали гидрокарбонатом калия (11.2 мг, 112 мкмоль), затем перемешивали в течение 15 мин при комнатной температуре и лиофилизировали с получением 40.2 мг (колич.) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 1): $R_t = 0.64$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 623.0$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, D_2O): δ [ppm] = 8.54 (dd, 1H), 8.22 (dd, 1H), 7.76-7.58 (m, 5H), 5.42 - 5.29 (m, 2H), 4.92-4.63 (m, 1H, перекрывается с пиком HDO), 4.20-4.07 (m, 2H).

Пример 19

Калия (2S)-3-[1-{{5-карбамоил-1-(3-хлорпиридин-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил}метил}-3-(4-хлорфенил)-5-оксо-1,5-дигидро-4H-1,2,4-триазол-4-ил]-1,1,1-трифторпропан-2-ил гидрофосфат



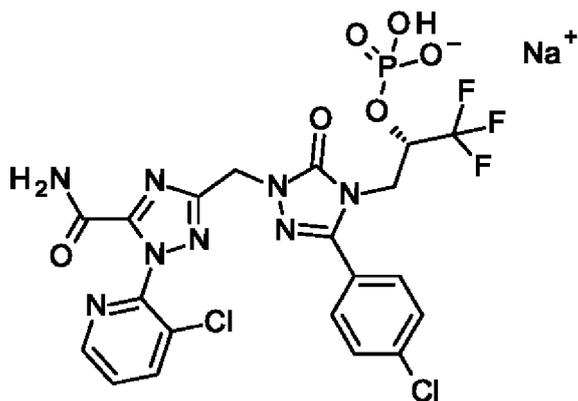
Раствор (2S)-3-[1-([5-карбамоил-1-(3-хлорпиридин-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил]метил)-3-(4-хлорфенил)-5-оксо-1,5-дигидро-4H-1,2,4-триазол-4-ил]-1,1,1-трифторпропан-2-ил дигидрофосфата (Пример 17, 35.0 мг, 56.2 мкмоль) в воде (2.0 мл) обрабатывали гидрокарбонатом калия (5.62 мг, 56.2 мкмоль), затем перемешивали в течение 15 мин при комнатной температуре и лиофилизировали с получением 37.1 мг (колич.) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 1): $R_t = 0.65$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 623.0$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, D_2O): δ [ppm] = 8.55-8.51 (m, 1H), 8.23-8.18 (m, 1H), 7.75-7.57 (m, 5H), 5.35 (q, 2H), 4.90-4.63 (m, 1H, перекрывается с пиком HDO), 4.22-4.10 (m, 2H).

Пример 20

Натрия (2S)-3-[1-([5-карбамоил-1-(3-хлорпиридин-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил]метил)-3-(4-хлорфенил)-5-оксо-1,5-дигидро-4H-1,2,4-триазол-4-ил]-1,1,1-трифторпропан-2-ил гидрофосфат



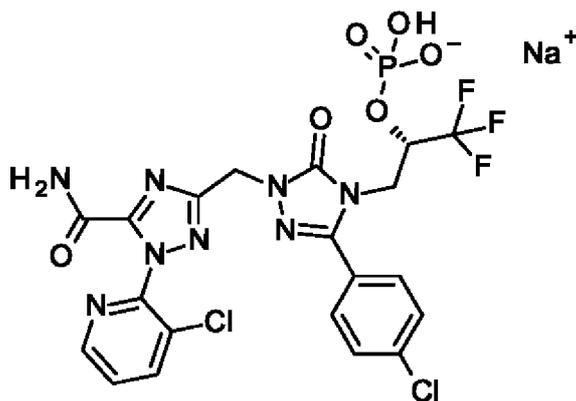
Раствор (2S)-3-[1-([5-карбамоил-1-(3-хлорпиридин-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил]метил)-3-(4-хлорфенил)-5-оксо-1,5-дигидро-4H-1,2,4-триазол-4-ил]-1,1,1-трифторпропан-2-ил дигидрофосфата (Пример 17, 35.0 мг, 56.2 мкмоль) в воде (2.0 мл) обрабатывали карбонатом динатрия (5.95 мг, 56.2 мкмоль), затем перемешивали в течение 15 мин при комнатной температуре и лиофилизировали с получением 38.9 мг (колич.) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 1): $R_t = 0.65$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 623.0$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, D_2O): δ [ppm] = 8.56-8.53 (m, 1H), 8.25-8.20 (m, 1H), 7.75-7.58 (m, 5H), 5.42-5.28 (m, 2H), 4.90-4.64 (m, 1H, перекрывается с пиком HDO), 4.21-4.06 (m, 2H).

Пример 21

Натрия (2S)-3-[1-([5-карбамоил-1-(3-хлорпиридин-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил]метил)-3-(4-хлорфенил)-5-оксо-1,5-дигидро-4H-1,2,4-триазол-4-ил]-1,1,1-трифторпропан-2-ил гидрофосфат



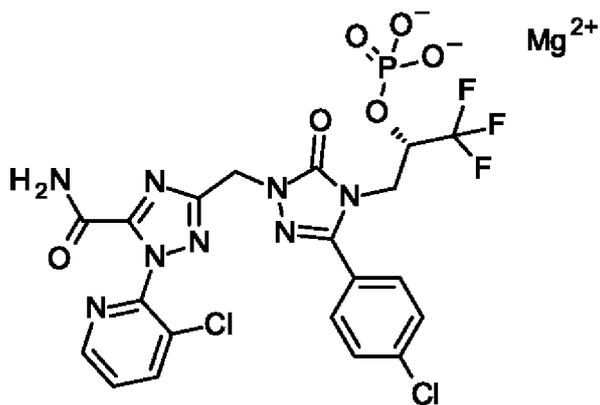
Раствор (2S)-3-[1-{{5-карбамоил-1-(3-хлорпиридин-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил}метил}-3-(4-хлорфенил)-5-оксо-1,5-дигидро-4H-1,2,4-триазол-4-ил]-1,1,1-трифторпропан-2-ил дигидрофосфата (Пример 17, 35.0 мг, 56.2 мкмоль) в воде (2.0 мл) обрабатывали гидрокарбонатом натрия (4.72 мг, 56.2 мкмоль), затем перемешивали в течение 15 мин при комнатной температуре и лиофилизировали с получением 36.4 мг (колич.) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 1): $R_t = 0.64$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 623.1$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, D_2O): δ [ppm] = 8.56-8.51 (m, 1H), 8.24-8.18 (m, 1H), 7.75-7.56 (m, 5H), 5.43-5.28 (m, 2H), 4.92-4.59 (m, 1H, перекрывается с пиком HDO), 4.25-4.09 (m, 2H).

Пример 22

Магния (2S)-3-[1-{{5-карбамоил-1-(3-хлорпиридин-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил}метил}-3-(4-хлорфенил)-5-оксо-1,5-дигидро-4H-1,2,4-триазол-4-ил]-1,1,1-трифторпропан-2-ил фосфат



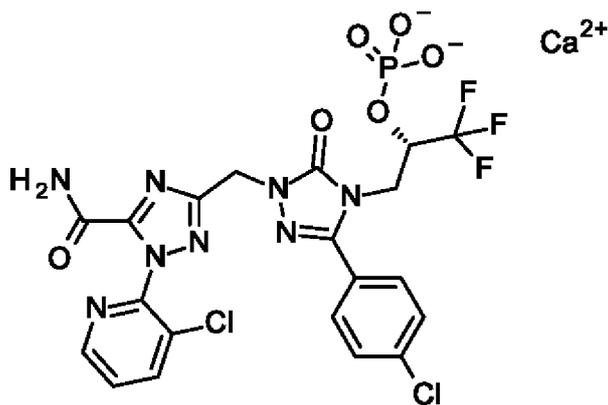
Раствор (2S)-3-[1-{{5-карбамоил-1-(3-хлорпиридин-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил}метил}-3-(4-хлорфенил)-5-оксо-1,5-дигидро-4H-1,2,4-триазол-4-ил]-1,1,1-трифторпропан-2-ил дигидрофосфата (Пример 17, 35.0 мг, 56.2 мкмоль) в воде (53 мл) обрабатывали карбонатом магния (4.74 мг, 56.2 мкмоль), затем перемешивали в течение 15 мин при комнатной температуре и лиофилизировали с получением 37.8 мг (колич.) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 2): $R_t = 1.13$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 623.0$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, D_2O): δ [ppm] = 8.57-8.52 (m, 1H), 8.26-8.19 (m, 1H), 7.77-7.58 (m, 5H), 5.43-5.28 (m, 2H), 4.95-4.58 (m, 1H, перекрывается с пиком HDO), 4.07 (s, 2H).

Пример 23

Кальция (2S)-3-[1-{{5-карбамоил-1-(3-хлорпиридин-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил}метил}-3-(4-хлорфенил)-5-оксо-1,5-дигидро-4H-1,2,4-триазол-4-ил]-1,1,1-трифторпропан-2-ил фосфат



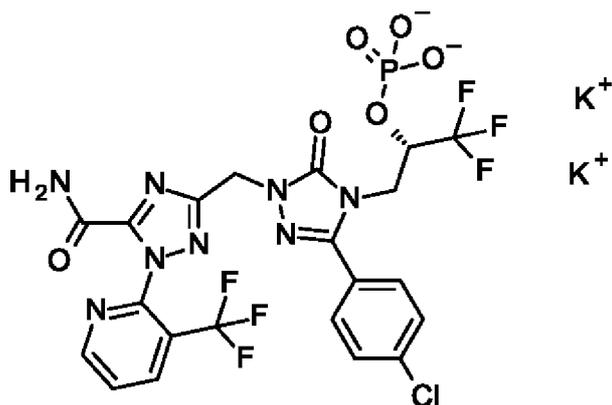
Раствор (2S)-3-[1-{{5-карбамоил-1-(3-хлорпиридин-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил}метил}-3-(4-хлорфенил)-5-оксо-1,5-дигидро-4H-1,2,4-триазол-4-ил]-1,1,1-трифторпропан-2-ил дигидрофосфата (Пример 17, 35.0 мг, 56.2 мкмоль) в воде (2.0 мл) обрабатывали моногидратом ацетата кальция (1:1) (9.89 мг, 56.2 мкмоль), затем перемешивали в течение 15 мин при комнатной температуре и лиофилизировали с получением 38.5 мг (колич.) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 1): $R_t = 0.65$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 623.0$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, D_2O): δ [ppm] = 8.56-8.52 (m, 1H), 8.25-8.19 (m, 1H), 7.76-7.58 (m, 5H), 5.42-5.29 (m, 2H), 4.68 (s, 1H, перекрывается с пиком HDO), 4.23-4.10 (m, 2H).

Пример 24

Дикалия (2S)-3-[1-{{5-карбамоил-1-[3-(трифторметил)пиридин-2-ил]-1H-1,2,4-триазол-3-ил}метил}-3-(4-хлорфенил)-5-оксо-1,5-дигидро-4H-1,2,4-триазол-4-ил]-1,1,1-трифторпропан-2-ил фосфат



При 0°C, раствор (2S)-3-[1-({5-карбамоил-1-[3-(трифторметил)пиридин-2-ил]-1H-1,2,4-триазол-3-ил}метил)-3-(4-хлорфенил)-5-оксо-1,5-дигидро-4H-1,2,4-триазол-4-ил]-1,1,1-трифторпропан-2-ил дигидрофосфата (Пример 1, 400 мг, 0.609 ммоль) в ацетонитриле (12 мл) обрабатывали раствором гидрокарбоната калия (1.2 мл, 1 М, 1.2 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 5 мин при 0°C, 5 мин при комнатной температуре и лиофилизировали.

50 мг лиофилизированного соединения растворяли в 2-пропаноле (3 мл). Полученный раствор медленно концентрировали при перемешивании при комнатной температуре. Через 3 недели растворитель полностью испарялся. Полученное твердое вещество исследовали методом рентгеновской дифрактометрии, и оно соответствует указанному в названии соединению в виде мезоморфного вещества. Стехиометрия калия $1,9 \pm 0,2$ была рассчитана на основе анализа TGA (9,9% остаточного растворителя по массе) и ионной хроматографии (9,1% калия по массе) по следующей формуле:

$$\text{Стехиометрия} = [(\%_{\text{калия}}) / (1 - \%_{\text{остаточного растворителя}} - \%_{\text{калия}})] \times [(M_{\text{свободной кислоты}}) / (M_{\text{калия}})]$$

LC-MS (Способ 5): $R_t = 0.67$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 657.1$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, D₂O): δ [ppm] = 8.84 (d, 1H), 8.51 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 7.74-7.56 (m, 4H), 5.47-5.23 (m, 2H), 4.23-4.03 (m, 2H).

Таблица 4: Рентгеновская порошковая дифрактометрия соединения, полученного в Примере 24

Рефлексы [2 θ] (максимумы пиков)	
3.6	20.3
7.3	20.7
11.1	21.4
12.1	21.8
12.5	22.2
12.7	22.9
14.2	25.3
14.5	25.6
15.6	25.9
17.8	26.3
18.1	

Таблица 5: Инфракрасный спектр соединения, полученного в примере 24

Полосы [максимумы пиков в см ⁻¹]	
567	1031
578	1046
591*	1089
623	1123*
639	1142*
655	1227*
687*	1258
708*	1266
722	1287
727	1320

Полосы [максимумы пиков в см ⁻¹]	
747	1349*
757*	1373
782	1403
808	1431*
821	1449
835*	1496
883	1579
974	1601
1015	1699

Связи, обозначенные с помощью *, являются специфическими для соли калия.

Экспериментальная часть – биологические анализы

Аббревиатуры и сокращения:

Асс. №	номер доступа
AP	щелочная фосфатаза
AVP	аргинин-вазопрессин
V_{\max}	максимальная способность связывания лигандов
BSA	бычий сывороточный альбумин
cAMP	циклический аденозинмонофосфат
Cat. №	номер по каталогу
кДНК	комплементарная дезоксирибонуклеиновая кислота
CHO	яичник китайского хомяка
CRE	cAMP-ответный элемент
Ct	значения порогового цикла
DMEM/F12	среда Игла в модификации Дульбекко / среда Хэма F12 (1:1)
ДНК	дезоксирибонуклеиновая кислота
DMSO	диметилсульфоксид
DTT	дитиотреитол
EC ₅₀	полумаксимальная эффективная концентрация
EDTA	этилендиаминтетрауксусная кислота
FAM	сукцинимидиловый сложный эфир карбоксифлуоресцеина
f.c.	конечная концентрация
FCS	фетальная телячья сыворотка
HEPES	4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-этансульфоновая кислота
IC ₅₀	полумаксимальная ингибирующая концентрация
K _d	константа диссоциации
K _i	константа диссоциации ингибитора
мРНК	рибонуклеиновая информационная кислота
PBS	фосфатно-солевой буферный раствор

PEG	Полиэтиленгликоль
p.o.	<i>per os</i> , перорально
PHK	рибонуклеиновая кислота
RTPCR	полимеразная цепная реакция в режиме реального времени
SPA	сцинтилляционный анализ сближения
TAMRA	Карбокситетраметилродамин
TRIS; Трис об/об	2-амино-2-гидроксиметилпропан-1,3-диол объем/объем; концентрация, процентный раствор

Демонстрация активности соединений согласно настоящему изобретению может быть выполнена с помощью анализов *in vitro*, *ex vivo*, и *in vivo*, которые хорошо известны в данной области техники. Например, для демонстрации активности соединений согласно настоящему изобретению могут использоваться следующие анализы.

В-1. Клеточный *in vitro* анализ для определения активности рецептора вазопрессина

Идентификацию агонистов и антагонистов рецепторов вазопрессина V1a и V2 людей, крыс и собак, а также количественную оценку активности соединений согласно настоящему изобретению проводят с использованием линий рекомбинантных клеток. Эти клеточные линии первоначально происходят из эпителиальной клетки яичника хомяка (яичник китайского хомяка, CHO K1, ATCC: Американская коллекция типовых культур, Manassas, VA 20108, США). Тестируемые клеточные линии конститутивно экспрессируют рецепторы V1a или V2 человека, крысы или собаки. В случае $G_{\alpha q}$ -связанного рецептора V1a клетки также стабильно трансфицируются модифицированной формой чувствительных к кальцию фотопротеинов акворина (V1a человека и крысы) или обелина (V1a собаки), которые после восстановления с кофактором коэлектрантином испускают свет при увеличении концентрации свободного кальция [Rizzuto R, Simpson AW, Brini M, Pozzan T, *Nature* 358, 325-327 (1992); Illarionov BA, Bondar VS, Illarionova

VA, Vysotski ES, *Gene* 153 (2), 273-274 (1995)]. Полученные клетки рецептора вазопрессина реагируют на стимуляцию рекомбинантно экспрессированного рецептора V1a путем внутриклеточного высвобождения ионов кальция, которые можно количественно определить с помощью полученной люминесценции фотопротеинов. G_s-связанные рецепторы V2 стабильно трансфицируются в клеточные линии, экспрессирующие ген люциферазы светлячка, под контролем CRE-ответственного промотора. Активация рецепторов V2 индуцирует активацию CRE-чувствительного промотора посредством увеличения cAMP, тем самым индуцируя экспрессию люциферазы светлячка. Свет, испускаемый фотопротеинами клеточных линий V1a, а также свет, испускаемый люциферазой светлячка клеточных линий V2, соответствует активации или ингибированию соответствующего рецептора вазопрессина. Биолюминесценция клеточных линий определяется с помощью подходящего люминометра [Milligan G, Marshall F, Rees S, *Trends in Pharmacological Sciences* 17, 235-237 (1996)].

Методика тестирования:

Клеточные линии рецептора вазопрессин V1a:

За один день до анализа клетки высевали в культуральную среду (DMEM/F12, 2% FCS, 2 mM глутамина, 10 mM HEPES, 5 мкг/мл коэлентеразина) в 384-луночные микротитровальные планшеты и хранили в инкубаторе клеток (96% влажность, 5% об./об. CO₂, 37°C). В день анализа тестируемые соединения при различных концентрациях помещали на 10 минут в лунки микротитровального планшета перед добавлением агониста [Arg⁸]-вазопрессин при концентрации EC₅₀. Полученный световой сигнал немедленно измеряли в люминометре.

Клеточные линии рецептора вазопрессина V2:

За один день до анализа клетки высевали в культуральную среду (DMEM/F12, 2% FCS, 2 mM глутамина, 10 mM HEPES) в 384-луночные микротитровальные планшеты и хранили в инкубаторе клеток (96% влажность, 5% об./об. CO₂, 37°C). В день анализа тестируемые соединения при различных концентрациях и агонист

[Arg⁸]-вазопрессин при концентрации EC₅₀ добавляли вместе в лунки, и планшеты инкубировали в течение 3 часов в инкубаторе клеток. При добавлении реагента клеточного лизиса Triton[™] и субстрата люциферин, люминесценция люциферазы светлячка измеряли в люминометре.

В приведенной ниже таблице 1А приведены отдельные значения IC₅₀ для соединений согласно настоящему изобретению (включая рацемические смеси, а также отдельные энантиомеры), которые были получены для клеточных линий, трансфицированных рецептором V1a или V2 человека. Это означает, что эти значения IC₅₀ являются значениями для пролекарства, а не для лежащего в основе соответствующего лекарственного средства, поскольку пролекарство в основном стабильно в условиях анализа. Данные для соответствующего лекарственного средства показаны в экспериментах, упомянутых ниже.

Таблица 1А:

Пример №	IC₅₀ hV1a [мкМ]	IC₅₀ hV2 [мкМ]	соотношение IC₅₀ hV2/hV1a
4А	0.00120	0.16966	141.0
6А	0.00058	0.02390	41.4
8А	0.00102	0.03900	38.2
1	0.01572	0.19333	12.3
2	0.03950	0.62000	15.7
3	0.00615	0.12300	20.0
4	0.01110	0.15000	13.5
5	0.00505	0.08500	16.8
6	0.01550	0.22000	14.2
7	0.00885	0.16000	18.1
8	0.01700	0.14500	8.5
9	0.01400	0.22500	16.1
10	0.01063	0.04700	4.4

Пример №	IC ₅₀ hV1a [мкМ]	IC ₅₀ hV2 [мкМ]	соотношение IC ₅₀ hV2/hV1a
11	0.04050	0.03700	0.9
12	0.01650	0.02400	1.5
13	0.01900	0.02650	1.4
14	0.01900	0.01850	1.0
15	0.01950	0.02100	1.1
16	0.02900	0.03050	1.1
17	0.00980	0.13000	13.3
18	0.03350	0.08400	2.5
19	0.02400	0.05100	2.1
20	0.03950	0.08550	2.2
21	0.02100	0.03800	1.8
22	0.04500	0.09000	2.0
23	0.02700	0.07350	2.7

В-2. Радиоактивный анализ связывания

Значения IC₅₀ и K_i могут быть определены в радиоактивных анализах связывания с использованием мембранных фракций рекомбинантной клеточной линии эмбриональных клеток почек человека 293 (НЕК293) или клеточных линий СНО-К1, экспрессирующих соответствующие человеческие рецепторы вазопрессина V1a и V2.

Человеческий рекомбинантный рецептор вазопрессина V1a, экспрессированный в клетках НЕК293, использовали в 50 мМ Трис-НСl буфера, рН 7,4, 5 мМ MgCl₂, 0,1% BSA, используя стандартные методики. Аликвоты приготовленных мембран инкубировали с тестируемыми соединениями при различных концентрациях в дубликатах и 0,03 нМ [¹²⁵I]фенилацетил-D-Тур(Ме)-Phe-Gln-Asn-Arg-Pro-Arg-Тур-NH₂ в течение 120 минут при 25 °С. Неспецифическое связывание оценивали в

присутствии 1 мкМ [Arg⁸]вазопрессина. Рецепторы фильтровали и промывали, затем фильтры подсчитывали для определения специфически связанного [¹²⁵I]фенилацетил-D-Тыг(Me)-Phe-Gln-Asn-Arg-Pro-Arg-Тыг-NH₂.

Клетки CHO-K1, стабильно трансфицированные плазмидой, кодирующей человеческий рецептор вазопрессина V2, использовали для приготовления мембран в 50 мМ Трис-НСl буфере, рН 7,4, 10 мМ MgCl₂, 0,1% BSA с использованием стандартных методик. Аликвоты приготовленной мембраны инкубировали с тестируемыми соединениями при различных концентрациях в дубликатах и 4 нМ [³H](Arg⁸)-вазопрессине в течение 120 минут при 25 °С. Неспецифическое связывание оценивали в присутствии 1 мМ (Arg⁸)-вазопрессина. Мембраны фильтровали и промывали 3 раза, и фильтры подсчитывали для определения специфически связанного [³H](Arg⁸)-вазопрессина.

Значения IC₅₀ определяли с помощью нелинейного регрессионного анализа методом наименьших квадратов с использованием MathIQ™ (ID Business Solutions Ltd., UK). Константу ингибирования K_i рассчитывали по уравнению Ченга-Пруссофа (Cheng Y., Prusoff W.H., *Biochem. Pharmacol.* 22: 3099-3108, 1973).

Для подтверждения превращения пролекарств в соответствующие лекарственные средства пролекарства инкубировали с щелочной фосфатазой и без нее. Расщепление фосфатного фрагмента щелочной фосфатазой превращает пролекарство в соответствующее лежащее в основе лекарственное средство [Coleman J. E., *Annu. Rev. Biophys. Biomol. Struct.* 1992, 21, 441-483]. Поскольку пролекарство и соответствующее лежащее в основе лекарственное средство показывают разные значения IC₅₀, значение пролекарства после обработки щелочной фосфатазой подобно значению IC₅₀ соответствующего лекарственного средства.

В-3. Клеточный *in vitro* анализ для обнаружения эффекта антагониста рецептора вазопрессина V1a на регуляцию профибротических генов

Клеточная линия H9C2 (Американская коллекция типовых культур ATCC № CRL-1446), описанная как тип кардиомиоцитов, выделенных из сердечной ткани крысы, эндогенно экспрессирует рецептор вазопрессин V1a AVPR1A в большом количестве копий, тогда как экспрессия AVPR2 не может быть обнаружена. Аналогично, клеточная линия NRK49F (ATCC № CRL1570), выделенная из ткани почки крысы, демонстрирует сходную картину экспрессии высокой экспрессии мРНК AVPR1A и сниженной экспрессии AVPR2. Для клеточных анализов, обнаруживающих ингибирование зависимой от рецептора AVPR1A регуляции экспрессии генов антагонистами рецептора, процедура заключается в следующем:

Клетки H9C2 или клетки NRK49F высевали в 6-луночные микротитровальные планшеты для культивирования клеток при плотности клеток 50 000 клеток/лунока в 2,0 мл среды Opti-MEM (Invitrogen Corp., Carlsbad, CA, USA, Cat. № 11058-021) и хранили в инкубаторе клеток (96% влажность, 8% об./об. CO₂, 37°C). Через 24 часа в наборы из трех лунок (трипликат) загружали раствор среды (отрицательный контроль) и раствор вазопрессина ([Arg8]-вазопрессин ацетат, Sigma, Cat. № V9879) или тестируемое соединение (растворенное в среде: вода с 20% об./об. этанола) и раствор вазопрессина. В клеточной культуре конечная концентрация вазопрессина составляла 1 нМ. Раствор тестируемого соединения добавляли к клеточной культуре в небольших объемах, так чтобы конечная концентрация 0,03% этанола в клеточном анализе не превышалась. Через 5 часов инкубации культуральный супернатант отсасывали, прикрепленные клетки лизировали в 350 мкл буфера RLT (Qiagen, Cat. № 79216) и выделяли РНК из лизата с использованием набора RNeasy. (Qiagen, Cat. № 74104). Затем следовало расщепление ДНКазой (Invitrogen, Cat. № 18068-015), синтез кДНК (Promega, ImProm-II Reverse Transcription System, Cat. № A3800) и полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией (RT-PCR) (pPCR MasterMix RT-QP2X-03-075, Eurogentec, Seraing, Belgium). Все методики проводили в соответствии с рабочими протоколами производителей реагентов для анализа. Наборы праймеров для RT-PCR отбирали на основе последовательностей генов мРНК (NCBI GenBank

Entrez Nucleotide Data Base) с использованием программы Primer3Plus с 6-FAM TAMRA-меченными зондами. RTPCR для определения относительной экспрессии мРНК в клетках различных партий анализа проводили с использованием детектора последовательности Applied Biosystems ABI Prism 7700 в формате 384-луночного микротитровального планшета в соответствии с инструкцией по эксплуатации устройства. Относительная экспрессия гена представлена значением дельта-дельта Ct [Applied Biosystems, User Bulletin No. 2 ABI Prism 7700 SDS, 11 декабря 1997 (обновление 10/2001)] со ссылкой на уровень экспрессии гена L-32 рибосомального (GenBank Acc. № NM_013226) и пороговое значение Ct, равное Ct = 35.

Для подтверждения превращения пролекарств в соответствующие лекарственные средства пролекарства инкубировали с щелочной фосфатазой и без нее. Расщепление фосфатного фрагмента щелочной фосфатазой превращает пролекарство в соответствующее лежащее в основе лекарственное средство [Coleman J. E., *Annu. Rev. Biophys. Biomol. Struct.* **1992**, 21, 441-483]. Поскольку пролекарство и соответствующее лежащее в основе лекарственное средство показывают разные значения IC₅₀, значение пролекарства после обработки щелочной фосфатазой подобно значению IC₅₀ соответствующего лекарственного средства.

В-4. Клеточный *in vitro* анализ для подтверждения превращения пролекарства в лекарственное средство

Для подтверждения превращения пролекарств в соответствующие лекарственные средства пролекарства инкубировали с щелочной фосфатазой и без нее. Расщепление фосфатного фрагмента щелочной фосфатазой превращает пролекарство в соответствующее лежащее в основе лекарственное средство [Coleman J. E., *Annu. Rev. Biophys. Biomol. Struct.* **1992**, 21, 441-483]. Поскольку пролекарство и соответствующее лежащее в основе лекарственное средство показывают разные значения IC₅₀, значение пролекарства после обработки щелочной фосфатазой подобно значению IC₅₀ соответствующего лекарственного средства. Определение значений IC₅₀ соединений согласно настоящему

изобретению в отношении рецептора V1a человека проводят с использованием рекомбинантной клеточной линии. Клеточная линия первоначально происходит из эпителиальных клеток яичника хомяка (яичник китайского хомяка, CHO K1, ATCC: Американская коллекция типовых культур, Manassas, VA 20108, USA). Тестируемая клеточная линия конститутивно экспрессирует рецептор V1a человека. Клетки также стабильно трансфицируются модифицированной формой чувствительного к кальцию фотопротейна акворина, который после восстановления с кофактором коэленстеразином испускает свет при увеличении концентрации свободного кальция [Rizzuto R, Simpson AW, Brini M, Pozzan T, *Nature* 358, 325-327 (1992); Illarionov BA, Bondar VS, Illarionova VA, Vysotski ES, *Gene* 153 (2), 273-274 (1995)]. Полученная клетка рецептора вазопрессина реагирует на стимуляцию рекомбинантно экспрессированного рецептора V1a путем внутриклеточного высвобождения ионов кальция, что можно количественно определить с помощью результирующей люминесценции фотопротейна. Биолюминесценция клеточной линии определяется с помощью подходящего люминометра [Milligan G, Marshall F, Rees S, *Trends in Pharmacological Sciences* 17, 235-237 (1996)].

Методика тестирования:

За один день до анализа клетки высевали в культуральной среде (DMEM/F12, 2% FCS, 2 mM глутамин, 10 mM HEPES, 5 мкг/мл коэленстеразина) в 384-луночные микротитровальные планшеты и хранили в инкубаторе клеток (96% влажность, 5% об./об. CO₂, 37°C). В день анализа 100 мкл тестируемые соединения при концентрации 100 мкМ инкубировали в течение 15 минут с 500 единицами щелочной фосфатазы при 37°C в буфере Тироде (20 mM HEPES, 130 mM NaCl, 5 mM KCl, 5 mM NaHCO₃, 2 mM MgCl₂, pH 7,4). После инкубации соединения немедленно разбавляли и помещали на 10 минут при 37°C на высеянные ранее клетки V1a. Для обнаружения антагонистической активности соединений [Arg⁸]-вазопрессин при концентрации EC₅₀ добавляли, и полученный световой сигнал немедленно измеряли в люминометре.

LC-MS анализ образца соединения (Пример 4А и Пример 1) с щелочной фосфатазой (AP) и без нее был проведен.

Способ 6 (LC-MS):

Устройство MS: Waters TOF устройство; Тип устройства UPLC: Waters Acquity I-CLASS; Колонка: Waters, HSST3, 2.1 x 50 мм, C18 1.8 мкм; элюент А: 1 л воды + 0.01% муравьиной кислоты; элюент В: 1 л ацетонитрила + 0.01% муравьиной кислоты; градиент: 0.0 мин 2% В → 0.5 мин 2% В → 7.5 мин 95% В → 10.0 мин 95% В; Печь: 50°C; Поток: 1.00 мл/мин; Уф-обнаружение: 210 нм.

Пример 4А с AP

LC-MS (Способ 6): $R_t = 3.83$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 577.1 [M+H]^+$

Пример 4А без AP

LC-MS (Способ 6): $R_t = 3.84$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 577.1 [M+H]^+$

Пример 1 с AP

LC-MS (Способ 6): $R_t = 3.83$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 577.1 [M+H]^+$

Пример 1 без AP

LC-MS (Способ 6): $R_t = 3.19$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 657.1 [M+H]^+$

Таблица 2А: Значения IC_{50} лекарственных средств и их соответствующих пролекарств в присутствии и отсутствии щелочной фосфатазы (AP)

Пример №	лекарственное средство	IC ₅₀ с AP [мкМ]	IC ₅₀ без AP [мкМ]
1	Пролекарство	0.00145	0.01310
4A	лекарственное средство	0.00135	0.00125
10	Пролекарство	0.00130	0.01100
6A	лекарственное средство	0.00135	0.00135
17	Пролекарство	0.00103	0.00945
8A	лекарственное средство	0.00110	0.00170

В-5. Ингибирование индуцированной вазопрессином агрегации тромбоцитов человека с целью подтверждения превращения пролекарства в лекарственное средство

Тромбоциты человека эндогенно экспрессируют рецептор V1a. Было обнаружено, что относительно высокие концентрации аргинин-вазопрессина (AVP) (около 50-100 нМ) стимулируют агрегацию тромбоцитов *ex vivo*. Следовательно, тромбоциты, обогащенные из крови человека, могут служить в качестве ткани, экспрессирующей V1a, для фармакологических исследований с антагонистами вазопрессина.

Для подтверждения превращения пролекарств в соответствующие лекарственные средства пролекарства инкубировали с щелочной фосфатазой и без нее. Расщепление фосфатного фрагмента щелочной фосфатазой превращает пролекарство в соответствующее лежащее в основе лекарственное средство. Поскольку пролекарство и соответствующее лежащее в основе лекарственное средство показывают разные значения IC₅₀, значение пролекарства после

обработки щелочной фосфатазой подобно значению IC_{50} соответствующего лекарственного средства.

100 мкл тестируемого соединения при концентрации 100 мкМ инкубировали в течение 15 мин с 500 единицами щелочной фосфатазы при 37°C в модифицированном буфере Тироде (134 мМ NaCl, 12 мМ $NaH_2PO_4 \cdot H_2O$, 0.34 мМ $NaH_2PO_4 \cdot H_2O$, 2.9 мМ KCl, 5 мМ HEPES, 5 мМ глюкозы) и хранили при 4°C до дальнейшего применения в анализе агрегации тромбоцитов.

Человеческую кровь собирали в пластиковые пробирки, содержащие 1/10 объема 0,106 М тринатрия цитрата, путем венозной пункции у здоровых не курящих добровольцев ($n = 4$ на группу), которые не принимали лекарственное средство по меньшей мере 1 неделю. Обогащенную тромбоцитами плазму (PRP) получали путем центрифугирования образца крови массой 140 г в течение 20 мин при комнатной температуре. Полученный осадок откидывали, и PRP дополнительно центрифугировали (11000 оборотов в минуту, 1 мин) с получением плазмы с низким содержанием тромбоцитов (PPP). Агрегацию тромбоцитов измеряли турбидиметрически с использованием агрегометра (АРАСТ 4). За реакцией следили путем контроля изменений светопропускания на аликвотах PRP 178 мкл при непрерывном перемешивании при 37 ° С против контроля PPP. Различные концентрации антагонистов вазопрессина (в 2 мкл) добавляли к PRP за 5 мин до добавления 20 мкл AVP (конечная концентрация 100 нМ). Ингибирующее действие соединений определяли путем измерения максимальной амплитуды кривой агрегации по сравнению с контрольной реакцией. Значения IC_{50} вычисляли на основе кривой ингибирования концентрация-реакция с помощью итерационной программы нелинейной регрессии. Все значения выражены в виде средних значений (Таблица 3А).

Таблица 3А: Эффекты тестируемых соединений на агрегацию в плазме человека, обогащенной тромбоцитами.

Пример №	лекарственное средство	IC ₅₀ с AP [мкМ]	IC ₅₀ без AP [мкМ]
1	Пролекарство	0.01274	0.14460
4А	лекарственное средство	0.01020	0.02115

В-6. Эффекты на сокращение выделенных сосудистых колец крыс

Выделенная аорта

Тестируемые соединения могут быть исследованы на изолированных кольцах аорты самцов крыс линии Вистар, эндогенно экспрессирующих рецептор V1a. Самцов крыс линии Вистар умерщвляли с помощью диоксида углерода. Аорту удаляли и помещали в ледяной буфер Кребса-Хенселейта следующего состава (в ммоль/л): NaCl 112, KCl 5,9, CaCl₂ 2,0, MgCl₂ 1,2, NaH₂PO₄ 1,2, NaHCO₃ 25, глюкоза 11,5. Аорту разрезали на кольца диаметром 3 мм и переносили в инкубаторы органов объемом 20 мл, содержащие раствор Кребса-Хенселейта, уравновешенный 95% O₂, 5% CO₂ при 37 ° C. Для регистрации изометрического напряжения кольца устанавливали между двумя крючками. Напряжение в покое устанавливали до 3 г. После периода уравнивания каждый эксперимент начинали, воздействуя на препарат раствором Кребса-Хенселейта K⁺ (50 мМ). Кольца аорты предварительно сокращали с использованием 1 нмоль/л Arg-вазопрессина. После установления стабильного сокращения строили кривую зависимости ответа от кумулятивной дозы для тестируемого соединения. Стабилизированное сокращение, вызванное Arg-вазопрессином, определяли как 100% напряжение. Релаксация выражается в процентах напряжения.

Выделенная почечная артерия

Самцов крыс линии Вистар (200-250 г) умерщвляли с использованием диоксида углерода. Почечную аорту удаляли и помещали в ледяной буфер Кребса-Хенселейта следующего состава (в ммоль/л): NaCl 112, KCl 5,9, CaCl₂ 2,0, MgCl₂ 1,2, NaH₂PO₄ 1,2, NaHCO₃ 25, глюкоза 11,5. Для измерения изометрического напряжения кольцевые сегменты длиной 2 мм устанавливали в камере миографа малого сосуда (Danish Myo Technology A/S, Denmar) с использованием двух вольфрамовых нитей, прикрепленных к захватам для крепления. Один крепежный захват прикреплен к микрометру, что позволяет контролировать окружность сосуда. Другой крепежный захват прикреплен к датчику силы для измерения развития напряжения. Весь препарат хранили в камере с физиологическим раствором при 37 °С, барботируемой кислородом. После 30-минутного периода уравнивания сосуда растягиваются до оптимального диаметра просвета для развития активного напряжения, которое определяли на основе соотношения натяжения внутренней окружности и напряжения в стенке. Внутреннюю окружность устанавливали на 90% от той, которую имели бы сосуды, если бы они подвергались пассивному напряжению, эквивалентному тому, которое создается трансмуральным давлением 100 ммHg.

После этого сосуды трижды промывали буфером Кребса-Хенселейта и оставляли для уравнивания на 30 минут. Затем сократительную способность проверяли двукратным воздействием раствора с высоким содержанием K⁺ (50 ммоль/л KCl). После промывки буфером Кребса-Хенселейта сосуды предварительно сокращали с использованием 1 нмоль/л Arg-вазопрессина. После установления стабильного сокращения строили кривую зависимости ответа от кумулятивной дозы для тестируемого соединения. Стабилизированное сокращение, вызванное Arg-вазопрессином, определяли как 100% напряжение. Релаксация выражается в процентах напряжения.

Для подтверждения превращения пролекарств в соответствующие лекарственные средства пролекарства инкубировали с щелочной фосфатазой и без нее. Расщепление фосфатного фрагмента щелочной фосфатазой превращает пролекарство в соответствующее лежащее в основе лекарственное средство [Coleman J. E., *Annu. Rev. Biophys. Biomol. Struct.* **1992**, 21, 441-483]. Поскольку

пролекарство и соответствующее лежащее в основе лекарственное средство показывают разные значения IC_{50} , значение пролекарства после обработки щелочной фосфатазой подобно значению IC_{50} соответствующего лекарственного средства.

В-7. In vivo анализ для обнаружения кардиоваскулярных эффектов: измерение кровяного давления у анестезированных крыс (модель вазопрессинового «стимула»)

Самцов крыс линии Спрег-Доули (250-350 г масса тела) использовали под наркозом кетамин/ксилазин/пентобарбитал. Полиэтиленовые трубки (PE-50, Intramedic®), предварительно заполненные гепаринсодержащим (500 МЕ/мл) изотоническим раствором хлорида натрия, вводили в яремную вену и бедренную вену и затем соединяли. Arg-вазопрессин (SIGMA) вводили через один венозный доступ с помощью шприца; тестируемое вещество вводится через второй венозный доступ. Для определения систолического кровяного давления в сонную артерию подключают катетер давления (Millar SPR-320 2F). Артериальный катетер подключен к датчику давления, который подает свои сигналы на записывающий компьютер, оснащенный соответствующим программным обеспечением для записи. В типичном эксперименте экспериментальному животному вводили 34 последовательных болюсных инъекции с интервалами 1015 минут с определенным количеством Arg-вазопрессина (30 нг/кг) в изотоническом растворе хлорида натрия. Когда артериальное давление снова достигало начальных уровней, исследуемое вещество вводили в виде болюса с последующей непрерывной инфузией в подходящем растворителе. После этого через определенные интервалы (1015 мин) снова вводили такое же количество Arg-вазопрессина, что и в начале. На основе значений кровяного давления определяли степень, в которой исследуемое вещество противодействует гипертоническому действию Arg-вазопрессина. Контрольные животные получали только растворитель вместо тестируемого вещества.

После внутривенного введения соединения согласно настоящему изобретению, по сравнению с контролями растворителя, способствовали ингибированию увеличения кровяного давления, вызванного Arg-вазопрессином.

В-8. *In vivo* анализ для определения опосредованных рецептором вазопрессина V2 эффектов: исследования диуреза у крыс в сознании, содержащихся в клетках для исследования метаболизма

Крыс линии Вистар (400 - 500 г масса тела) содержали со свободным доступом к корму (Altromin) и питьевой воде. Во время эксперимента животных содержали в свободном доступе к питьевой воде в течение 7 часов, индивидуально, в клетках для исследования метаболизма, подходящих для крыс этого весового класса (Tecniplast Deutschland GmbH, D-82383 Hohenpeißenberg). В начале эксперимента животным вводили тестируемое вещество в объеме 1 мл/кг массы тела подходящего растворителя (2-гидроксипропил-бета-циклодекстрин) путем внутривенного введения. Контрольные животные получали только растворитель. Испытания контролей и веществ проводили параллельно в один и тот же день. Контрольные группы и группы доз вещества каждая включала от 6 до 8 животных. Во время эксперимента моча, выделяемая животными, непрерывно собиралась в приемник у основания клетки. Объем мочи определяли отдельно для каждого животного. Перед началом эксперимента определяли массу тела отдельных животных.

После внутривенного введения, по сравнению с контрольными растворами, соединение, блокирующее рецептор вазопрессина V2, может вызывать повышенную экскрецию с мочой, которая основана, по существу, на повышенной экскреции воды (aquaresis).

В таблице 4А ниже показаны наблюдаемые изменения экскреции с мочой относительно контроля растворителя (= 100%) для иллюстративных соединений согласно настоящему изобретению и соединений сравнения в трех разных дозах:

Таблица 4А:

Пример №	Доза [мг/кг]	Объем мочи [% по сравнению с контролем]	Доза [мг/кг]	Объем мочи [% по сравнению с контролем]	Доза [мг/кг]	Объем мочи [% по сравнению с контролем]
WO2016/07121 2 (Пример 82)	0.3	413	1.0	848	3.0	1416
4А	0.3	95	1.0	154	3.0	134
1	0.3	127	1.0	117	3.0	108

Результаты, показанные в Таблице 4А, демонстрируют, что соединения согласно настоящему изобретению не обладают какой-либо значительной дозозависимой блокирующей активностью в отношении V2 при указанных дозах *in vivo*. Это противоречит Примеру 82 из WO2016/071212, который привел к зависимому от дозы увеличению до 14 раз объема мочи по сравнению с контрольной группой среды в дозе 3 мг/кг, внутривенно.

В-9. In vivo анализ для определения защитных эффектов в отношении почек: модель острой ишемии/реперфузионного повреждения грызунов

Самцов мышей C57Bl/6J лабораторного происхождения в возрасте 6-8 недель получали у Taconic Biosciences, а самцов крыс Sprague Dawley® в возрасте 6-8 недель получали у Charles River. И крыс, и мышей содержали в стандартных лабораторных условиях, при 12-часовых циклах свет-темнота с доступом к нормальному корму и питьевой воде по желанию. Для модели реперфузионного повреждения ишемии в общей сложности 10-12 крыс или мышей использовали в каждой контрольной и экспериментальной группе.

Животных анестезировали непрерывно ингалируемым изофлураном. Правую нефрэктомия проводили через разрез на правом боку за 7 дней до ишемических

процедур в контралатеральных почках. При почечной ишемии делали разрез на левом боку. Почечные сосуды обнажали при рассечении левой почечной ножки. Нетравматические сосудистые зажимы использовали для остановки кровотока (артерия и вена) в течение 45 мин (у крыс) или 25 мин (у мышей) ишемии. Реперфузию устанавливали путем снятия зажимов. Брюшную стенку (мышечный слой и кожа) закрывали с помощью 5,0 полипропиленовых швов. Temgesic® (бупренорфин, 0,025 мг/кг, подкожно) применяли в качестве анальгетика.

Мочу каждого животного собирали в клетках для исследования метаболизма в течение ночи перед умерщвлением через 24 часа после ишемии. При умерщвлении образцы крови получали под временной анестезией. После центрифугирования образцов крови выделяли сыворотку. Как креатинин сыворотки, так и мочевины сыворотки измеряли с помощью клинического биохимического анализатора (Pentra 400). Для оценки сывороточных и мочевых биомаркеров поражений почек (липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов [NGAL], молекула-1 повреждения почек [KIM-1] и остеопонтин) проводили анализы ELISA в соответствии с протоколом производителей. Как креатинин, так и альбумин мочи измеряли для определения соотношения альбумин/креатинин.

Общую РНК выделяли из почек. После умерщвления левые почки быстро замораживали в жидком азоте. Затем почечную ткань гомогенизировали и получали РНК. Общая РНК транскрибируется в кДНК. С помощью ПЦР в режиме реального времени TaqMan анализировали экспрессию мРНК NGAL, остеопонтина, KIM-1, нефрина и подоцина почек в цельной ткани почки.

Различия между группами анализировали с помощью однофакторного анализа ANOVA с поправками Даннета для множественных сравнений. Статистическая значимость определяется как $p < 0,05$. Все статистические анализы выполняли с использованием GraphPad Prism 7.

В-10. In vivo анализ для определения кардиоваскулярных эффектов: гемодинамические исследования на анестезированных собаках

Самцов собак- породы бигль (Beagle, Marshall BioResources, USA) весом от 10 до 15 кг анестезировали пентобарбиталом (30 мг/кг, внутривенно, Narcoren®, Merial, Germany) для хирургических вмешательств и окончания гемодинамических и функциональных исследований. Панкурония бромид (Pancuronium Inresa, Inresa, Germany, 2-4 мг/животное, внутривенно) дополнительно служит в качестве мышечного релаксанта. Собак интубировали и вентилировали смесью кислород/окружающий воздух (30/70%), примерно 2,5-4 л/мин. Вентиляцию осуществляли с помощью вентилятора от GE Healthcare (Avance, Germany) и контролировали с помощью анализатора углекислого газа (-Datex Ohmeda). Анестезию поддерживали постоянной инфузией пентобарбитала (50 мкг/кг/мин); фентанил использовали в качестве анальгетика (10 мкг/кг/ч).

При подготовительных вмешательствах собакам вводили кардиостимулятор. В начале эксперимента кардиостимулятор от Biotronik (Logos®, Germany) имплантировали в подкожный кожный карман и вводили в контакт с сердцем с помощью электрокардиостимулятора (Siello S60®, Biotronik, Germany), который продвигали через внешнюю яремную вену, с подсветкой, в правый желудочек.

После этого доступ прекращали, и собака самопроизвольно просыпалась от наркоза. Еще через 7 дней вышеописанный кардиостимулятор активировали, и сердце стимулировали с частотой 220 ударов в минуту.

Фактические эксперименты по тестированию лекарственных средств проводятся через 28 дней после начала стимуляции кардиостимулятора с использованием следующих процедур:

- введение катетера для облегчения мочевого пузыря и для измерения потока мочи

- присоединение проводов электрокардиографии (ЭКГ) приводит к конечностям для измерения ЭКГ
- ввод интродьюсера, наполненного раствором хлорида натрия, в бедренную артерию. Эта трубка подсоединена к датчику давления (Braun Melsungen, Melsungen, Germany) для измерения системного кровяного давления
- ввод катетера типа Millar (тип 350 PC, Millar Instruments, Хьюстон, США) через вход, сделанный в сонной артерии, для измерения гемодинамических параметров сердца
- ввод катетера Swan-Ganz (CCOmbo 7.5F, Edwards, Irvine, USA) через яремную вену в легочную артерию для измерения минутного объема сердца, насыщения кислородом, давления в легочной артерии и центрального венозного давления
- расположение венозного катетера в головной вене для инфузии пентобарбитала для замены жидкости и для забора крови (определение уровня вещества в плазме или других клинических показателей крови)
- расположение венозного катетера в подкожной вене для введения фентанила и для введения вещества
- инфузия вазопрессина (Sigma) в увеличивающейся дозировке до дозы 4 мЕд/кг/мин. Фармакологические вещества затем тестируют с этой дозировкой.

Первичные сигналы усиливались при необходимости (ACQ7700, Data Sciences International, USA или Edwards-Vigilance-Monitor, Edwards, Irvine, USA) и затем поступали в систему Ponemah (Data Sciences International, USA) для оценки. Сигналы записывали непрерывно в течение всего периода эксперимента, а затем обрабатывали цифровым программным обеспечением и усредняли за 30 секунд.

В-11. Острые эффекты на вазопрессин-опосредованные изменения системных гемодинамических параметров, почечного кровотока и оксигенации у анестезированных крыс

Эксперименты проводили на самцах крыс линии Спрег-Доули (Charles River, Deutschland; масса тела 350-450 г). При подготовке к хирургическим процедурам крыс анестезировали изофлураном и помещали на нагретый стол, чтобы поддерживать температуру тела на уровне 37 °С, оцениваемую с помощью вставленного ректального термометра. Ингаляционную анестезию изофлураном применяли с помощью калиброванного парового ингалятора, чтобы вызвать и поддерживать анестезию при 5 об.% и 2 об.% изофлурана, соответственно. Канюлю PE50 помещали в правую бедренную артерию для контроля среднего артериального давления (МАР). Еще один катетер PE50 вводили в бедренную вену для внутривенного вливания. Левую почку обнажали боковым разрезом и отделяли от периренальных прикреплений. Почечная капсула почки остается неповрежденной. Во время операции и последующих периодов уравнивания и контроля крысам вводили внутривенную инфузию физиологического раствора (0,9% NaCl) со скоростью 100 мкл/мин. Измерения почечного кровотока (RBF) регистрировали с помощью лазерного зонда кровотока Допплера (Oxford Optronix, UK), который прикреплен и стабилизирован к поверхности почки. Зонд вводили в почечное корковое вещество на глубину 2 мм, а другой - в мозговое вещество почки на 4 мм. Почечный кровоток, кислород и температуру измеряли с помощью комбинированного зонда датчика (Oxford Optronix, UK). МАР, частоту сердцебиения (HR), RBF, температуру и кислород непрерывно регистрировали. После операции и уравнивания базальные измерения определяли в течение 20 минут. Затем крысам внутривенно вводили вазопрессин со скоростью 50 нг/кг/мин в дозе 100 мкл/кг в течение 20 минут. В третьем периоде определяли эффект комбинированной инфузии вазопрессина и двойного антагониста рецептора вазопрессина (Пример 82 из WO 2016/071212) или селективного антагониста V1a (Пример 1) или среды, которая применяется в виде болюса в различной концентрации.

Таблица 5А: Эффекты двойного антагониста рецептора вазопрессина согласно Примеру 82 из WO2016/071212 на опосредованные вазопрессином (AVP) изменения системной и почечной гемодинамики у крыс.

Пример 82 из WO 2016/071212	Базальное среднее значение \pm SD	AVP 50 [нг/кг/мин] среднее значение \pm SD	AVP + среда 1 [мл/кг] среднее значение \pm SD	AVP + Пример 82 из WO 2016/071212 30 [мкг/кг] среднее значение \pm SD
MAP [ммHg]	96.69 \pm 1.18	135.20 \pm 12.87	129.90 \pm 0.76	100.40 \pm 3.22
HR [BPM]	330.4 \pm 2.33	276.90 \pm 18.85	263.30 \pm 0.27	309.60 \pm 10.79
RBF [U]	822.2 \pm 14.22	668.20 \pm 62.58	614.50 \pm 7.94	820.90 \pm 20.28
pO ₂ [ммHg]	39.05 \pm 0.98	20.56 \pm 10.27	7.86 \pm 2.21	23.71 \pm 0.34
<p>n = 8 животных/группа. Данные приведены в виде среднего значения \pm SD. MAP = среднее артериальное кровяное давление. HR = частота сердцебиения. RBF = почечный кровоток. pO₂ = парциальное давление почечного кислорода</p>				

Таблица 6А: Эффекты селективного антагониста рецептора вазопрессина V1a согласно Примеру 4А на опосредованные вазопрессином (AVP) изменения системной и почечной гемодинамики у крыс.

Пример 4А	Базальное среднее значение \pm SD	AVP 50 [нг/кг/мин] среднее значение \pm SD	AVP + среда 1 [мл/кг] среднее значение \pm SD	AVP + Пример 4А 30 [мкг/кг] среднее значение \pm SD
MAP [ммHg]	97.44 \pm 0.57	135.40 \pm 12.9	130.50 \pm 1.09	114.80 \pm 7.42
HR [BPM]	334.10 \pm 1.12	283.40 \pm 16.69	268.60 \pm 2.68	270.50 \pm 2.89

RBF [U]	1060.00 ± 8.89	758.30 ± 107.40	698.60 ± 18.83	878.10 ± 96.92
pO ₂ [ммHg]	27.86 ± 0.96	17.04 ± 4.42	11.32 ± 0.87	15.86 ± 4.01
<p>n = 8 животных/группа. Данные приведены в виде среднего значения ± SD. МАР = среднее артериальное кровяное давление. HR = частота сердцебиения. RBF = почечный кровоток. pO₂ = парциальное давление почечного кислорода</p>				

Таблица 7А: Эффекты антагониста рецептора вазопрессина V1a согласно Примеру 1 на опосредованные вазопрессином (AVP) изменения системной и почечной гемодинамики у крыс.

Пример 1	Базальное среднее значение ± SD	AVP 50 [нг/кг/мин] среднее значение ± SD	AVP + среда 1 [мл/кг] среднее значение ± SD	AVP + Пример 1 30 [мкг/кг] среднее значение ± SD
МАР [ммHg]	97.93 ± 1.09	124.60 ± 10.04	117.70 ± 2.27	103.50 ± 4.97
HR [BPM]	371.20 ± 1.73	292.30 ± 25.25	272.20 ± 1.56	276.20 ± 4.46
RBF [U]	924.60 ± 16.72	791.90 ± 46.47	780.30 ± 13.35	877.00 ± 43.01
pO ₂ [ммHg]	20.70 ± 0.39	10.54 ± 3.391	11.20 ± 0.61	14.32 ± 1.13
<p>n = 8 животных/группа. Данные приведены в виде среднего значения ± SD. МАР = среднее артериальное кровяное давление. HR = частота сердцебиения. RBF = почечный кровоток. pO₂ = парциальное давление почечного кислорода</p>				

В-12. Стабильность значения рН

0,15 мг тестируемого соединения растворяли в 0,1 мл диметилсульфоксида и 0,4 мл ацетонитрила. Для полного растворения пробирку для ВЭЖХ с раствором образца встряхивали и обрабатывали ультразвуковым излучением. Затем добавляли 1,0 мл соответствующего буферного раствора, и образец встряхивали. Раствор образца анализировали с помощью ВЭЖХ, чтобы определить количество тестируемого соединения в конкретный момент времени в течение 24 часов при 37 °С. Площади пиков в процентах использовали для количественной оценки.

Буферы

рН 4.0: буфер Fluka, серийный номер 33643 (11.76 г лимонной кислоты, 2.57 г хлорида натрия и 2.72 г гидроксида натрия).

рН 7.4: 90 г хлорида натрия, 13.61 г дигидрофосфат калия и 83.35 г 1 М гидроксида натрия доводили до 1 литра водой Millipore и затем разбавляли 1:10. С помощью фосфорной кислоты доводили до рН = 7.4.

рН 10: буфер Fluka, серийный номер 33649 (4.77 г Вогах, 0.73 г гидроксида натрия).

Порции по 15 мкл раствора образца анализировали с помощью ВЭЖХ в различные моменты времени (0 ч, 1 ч, 2 ч, 4 ч и 24 ч) при 37°С. Площади пиков в процентах использовали для количественной оценки.

ВЭЖХ способ

Элюент: А = 1 мл трифторуксусной кислоты /л в воде; В = 1 мл трифторуксусной кислоты/л в ацетонитриле

Колонка: Nucleodur 100 C18ec, 3мкм, 50 x 2 мм

Температура: 37°С

Обнаружение: 214 нм

Впрыск: 15 мкл

Градиент: Время (мин) А (%) В (%) Поток (мл/мин)

0.0	98	2	0.75
1.0	98	2	0.75
15.0	5	95	0.75
17.5	5	95	0.75
17.7	98	2	1.50
18.2	98	2	1.50
18.5	98	2	1.00
19.0	98	2	0.75

Соотношения площади пика (F) в разные моменты времени и площади пика в начальной точке показаны в Таблице 8А для иллюстративных примеров:

Таблица 8А:

Пример №	Буфер рН	% тестируемого соединения через 4 ч [F(t=4ч)x100/F(t=0ч)]	% тестируемого соединения через 24 ч [F(t=24ч)x100/F(t=0ч)]
1	4	100	100
1	7.4	99	99
1	10	99	98
10	4	100	100
10	7.4	100	100
17	4	100	100
17	7.4	100	100

В-13. Растворимость

Экспериментальная методика

Для каждого вещества точно взвешивали 0,5 - 0,6 мг. В каждом случае достаточное количество среды добавляли к образцу таким образом, чтобы получить концентрацию $c = 500$ мкг/мл. Этот раствор образца встряхивали в течение 24 ч при комнатной температуре и 1400 оборотах в минуту.

Для калибровочного раствора DMSO требуется еще 0,5-0,6 мг образца. Этот образец заполняли DMSO до концентрации $c = 600$ мкг/мл. Из этого сток-раствора готовили два калибровочных раствора. В пробирку для ВЭЖХ объемом 2 мл первоначально вводили 1000 мкл DMSO и пипетировали 34,4 мкл сток-раствора ($c = 20$ мкг/мл). 71,4 мкл этого раствора ($c = 20$ мкг/мл) помещали в дополнительные пробирки для ВЭЖХ объемом 2 мл, содержащие 500 мкл DMSO ($c = 2,5$ мкг/мл).

После встряхивания тестируемых растворов 230 мкл супернатанта переносили в центрифужную пробирку и центрифугировали при 42 000 оборотах в минуту (223 000 г) в течение 30 мин. Затем отбирали 180 мкл супернатанта, и каждый разбавляли DMSO (1:5 образец 1; 1:100 образец 2), и переносили в пробирки для ВЭЖХ. Два калибровочных раствора и растворы разбавленных образцов анализировали с помощью ВЭЖХ. Количественную оценку выполняли по соответствующим площадям пиков.

Растворитель

Дистиллированная вода; трифторуксусная кислота (Merck; 1.08262.0100); ацетонитрил (ВЭЖХ качество); DMSO (Merck; 8.02912.2500).

Среда

Цитратный буфер, рН4: буфер Fluka, номер по каталогу 33643 (11.76 г лимонной кислоты, 2.57 г хлорида натрия и 2.72 г гидроксида натрия).

Буфер рН7: буфер Fluka, серийный номер 33646 (3.52 г дигидрофосфата калия, 7.26 г гидрофосфата натрия).

PBS-буфер рН7.4: Раствор 6.18 г хлорида натрия и 3.96 г дигидрофосфата натрия в 1 л дистиллированной воды, доводили с помощью 1М водного раствора гидроксида натрия до рН 7.4.

Трис-буфер рН8.5: 0.6057 г TRIS растворяли в 95 мл воды, доводили до рН 8.5 с помощью водной соляной кислоты, наполняли водой до достижения объема 100 мл.

ВЭЖХ устройства

Agilent 1100 или сопоставимое устройство с Уф-обнаружением, переменная длина волны (например, диодно-матричное детектирование); ультразвуковая баня; вибросмеситель от Janke & Kunkel; термомиксер от Eppendorf

ВЭЖХ-Способ

Элюент А: 1 мл трифторуксусной кислоты/л воды; Элюент В: 1 мл трифторуксусной кислоты/л ацетонитрила

Градиент: Время (мин)	А (%)	В (%)	Поток (мл/мин)
0.0	98	2	1.5
0.2	98	2	1.5
3.3	10	90	1.5
4.0	10	90	1.5
4.1	98	2	2.5

4.7	98	2	2.5
5.0	98	2	1.5

Колонка: Zorbax Extend-c18, 50 x 3.0 мм, 3.5 мкм; температура колонки: 30°C;
Поток: 1.5 мл/мин; детектор: 214 / 254 нм; объем впрыска: 20мкл.

Растворимость для соответствующих примеров показана в Таблице 9А.

Таблица 9А:

Пример №	Растворимость [мг/л]			
	pH = 4	pH = 7.0	pH = 7.4	pH = 8.5
4А	8.7	не подлежит определению	-	6.7
6А	не подлежит определению	не подлежит определению	-	4.3
8А	5.9	2.8	-	4.0
1	> 500	> 500	-	> 500
4	> 500	-	> 500	> 500
6	> 500	-	464	464
7	> 500	-	> 500	> 500
9	> 500	-	> 500	447
10	454	> 500	-	479
17	> 500	> 500	-	> 500
20	> 500	-	> 500	> 500
22	> 500	-	> 500	> 500

В-14. Определение фармакокинетических параметров после внутривенного и перорального введения

Фармакокинетические параметры соединений согласно настоящему изобретению определяли у самцов крыс Вистар, самок собак породы бигль и самок яванских макак. Внутривенное введение проводили с помощью подходящей среды состава для соответствующих видов, такой как состав плазма/DMSO или физиологический раствор (рН 4 или выше) для крыс, или состав вода/ПЭГ400/этанол или физиологический раствор (рН 4 или выше) для собак и макак. У всех видов пероральное введение растворенного вещества проводили через зонд, используя подходящую среду состава, такую как состав вода/ПЭГ400/этанол или физиологический раствор. Взятие крови у крыс упрощается путем введения подходящего катетера в правую наружную яремную вену перед введением вещества. Операцию проводили по меньшей мере за один день до эксперимента с анестезией изофлураном и введением анальгетика (атропин/римадил (3/1) 0,1 мл подкожно). Кровь брали (в общем по меньшей мере 6 временных точек) в течение временного интервала, включая конечные временные точки по меньшей мере 7 часов до максимум 72 часов после введения вещества. При заборе крови ее отбирали в пробирки, содержащие подходящий антикоагулянт, предпочтительно К-EDTA. Затем плазму крови получали центрифугированием и при необходимости хранили при -20°C до дальнейшей обработки.

Внутренний стандарт (который также может быть химически не связанным веществом) добавляли к образцам соединений согласно настоящему изобретению, калибровочным образцам и классификаторам, и за этим следовало осаждение белка с помощью избытка ацетонитрила. Альтернативно, внутренний стандарт добавляли к ацетонитрилу, а затем смесь добавляли в избытке к образцам соединений согласно настоящему изобретению, калибровочным образцам и классификаторам для осаждения белка. После добавления буферного раствора, соответствующего условиям LC, и последующего встряхивания следовало центрифугирование при 2800g. Надосадочную жидкость анализировали методом LC-MS/MS с использованием C18 колонки или бифенил обращенофазной колонки и смесей с переменной подвижной фазой. Вещества количественно оценивали по высоте пиков или площадям из хроматограмм ионной экстракции конкретных экспериментов по регистрации выбранных ионов.

Определенные графики концентрации в плазме/времени применяли для расчета фармакокинетических параметров, таких как AUC (площадь под кривой), C_{max} (максимальная концентрация), $t_{1/2}$ (конечное время полувыведения), F (биодоступность), MRT (среднее время пребывания) и CL (выведение), используя утвержденную программу расчета фармакокинетики.

Поскольку количественное определение вещества проводили в плазме, необходимо определить распределение вещества в крови/плазме, чтобы иметь возможность соответствующим образом регулировать фармакокинетические параметры. Для этой цели определенное количество вещества инкубировали в цельной крови рассматриваемого вида в смеси с качающимися роликами в течение 20 мин. После центрифугирования при 2800g измеряли концентрацию в плазме (с помощью LC-MS/MS с использованием C18 колонки или бифенил обращенофазной колонки и смесей с переменной подвижной фазой) и определяли путем расчета соотношения концентрации в цельной крови и концентрации в плазме (значение Скровь/Сплазма).

C) Рабочие примеры фармацевтических композиций

Вещества согласно настоящему изобретению могут быть преобразованы в фармацевтические препараты следующим образом:

Таблетка:

Состав:

100 мг соединения согласно Примеру 1, 50 мг лактозы (моногидрат), 50 мг кукурузного крахмала, 10 мг поливинилпирролидона (PVP 25) (от BASF, Germany) и 2 мг стеарата магния.

Масса таблетки 212 мг. Диаметр 8 мм, радиус кривизны 12 мм.

Получение:

Смесь соединения согласно Примеру 1, лактозы и крахмала гранулируют с 5%-ным раствором (мас/мас) PVP в воде. После сушки гранулы смешивают со стеаратом магния в течение 5 мин. Эту смесь прессуют в обычном прессе для таблетирования (формат таблетки указан выше).

Пероральная суспензия:**Состав:**

1000 мг соединения согласно Примеру 1, 1000 мг этанола (96%), 400 мг родигеля (ксантановая камедь) (от FMC, USA) и 99 г воды.

10 мл пероральной суспензии соответствует одной дозе 100 мг соединения согласно настоящему изобретению.

Получение:

Родигель суспендируют в этаноле, и соединение согласно Примеру 1 добавляют к суспензии. Воду добавляют при перемешивании. Смесь перемешивают в течение около 6 ч до завершения набухания родигеля.

Стерильный внутривенный раствор:

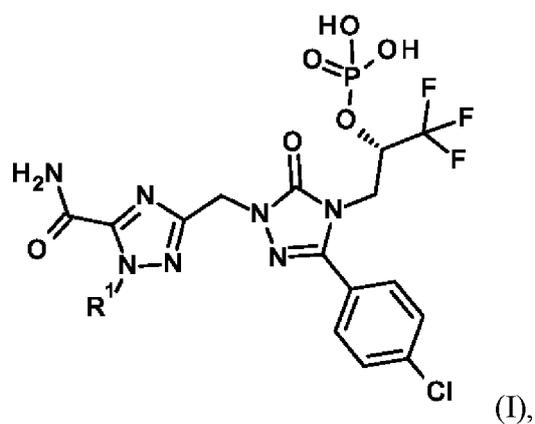
Соединение согласно настоящему изобретению растворяли при концентрации ниже растворимости при насыщении в физиологически приемлемом растворителе (например, изотонический раствор хлорида натрия, раствор глюкозы 5% и/или

раствор ПЭГ 400 30%). Раствор стерилизовали посредством фильтрации и помещали в стерильные апиrogenные контейнеры для инъекций.

Хотя настоящее изобретение было раскрыто со ссылкой на конкретные варианты осуществления, очевидно, что другие варианты осуществления и изменения изобретения могут быть разработаны другими специалистами в данной области техники без отклонения от истинной сущности и объема настоящего изобретения. Предполагается, что формула изобретения включает все такие варианты осуществления и эквивалентные варианты.

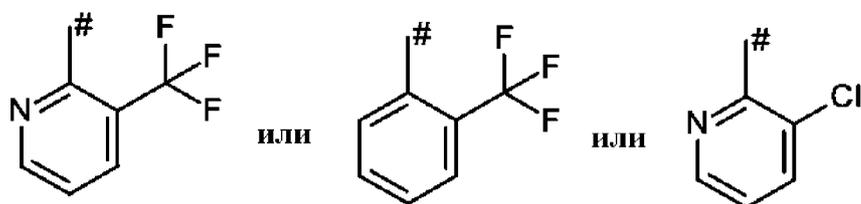
Формула изобретения

1. Соединение общей формулы (I)



в которой

R^1 представляет собой группу формулы



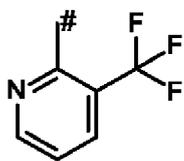
в которой

представляет собой точку присоединения к 1,2,4-триазолильному кольцу,

или одно из его фармацевтически приемлемых солей, его сольватов или его сольватов солей.

2. Соединение общей формулы (I) по п. 1, отличающееся тем, что

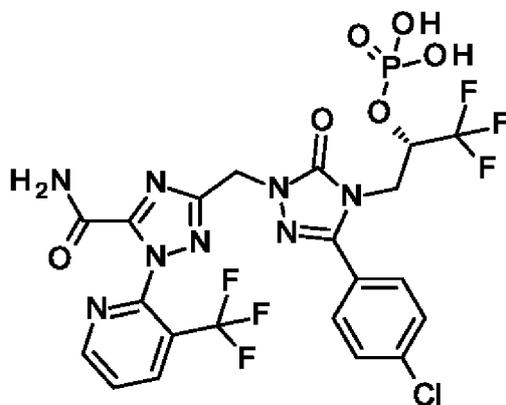
R¹ представляет собой группу формулы



в которой

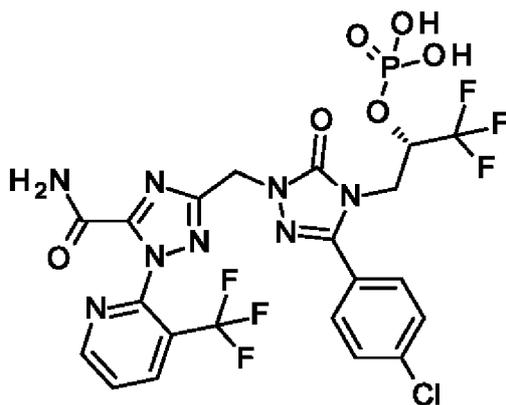
представляет собой точку присоединения к 1,2,4-триазолильному кольцу.

3. (2S)-3-[1-({5-Карбамоил-1-[3-(трифторметил)пиридин-2-ил]-1H-1,2,4-триазол-3-ил}метил)-3-(4-хлорфенил)-5-оксо-1,5-дигидро-4H-1,2,4-триазол-4-ил]-1,1,1-трифторпропан-2-ил дигидрофосфат по п. 1 формулы ниже



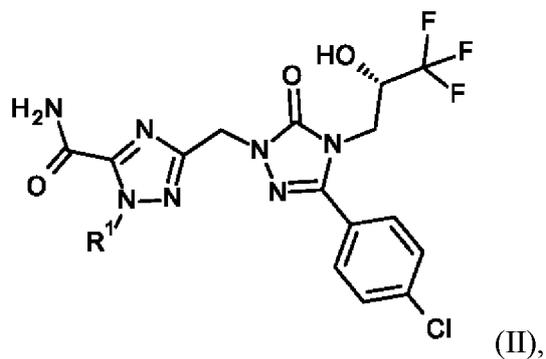
или одно из его фармацевтически приемлемых солей, его сольватов или его сольватов солей.

4. (2S)-3-[1-({5-Карбамоил-1-[3-(трифторметил)пиридин-2-ил]-1H-1,2,4-триазол-3-ил}метил)-3-(4-хлорфенил)-5-оксо-1,5-дигидро-4H-1,2,4-триазол-4-ил]-1,1,1-трифторпропан-2-ил дигидрофосфат по п. 1 формулы ниже



5. Способ получения соединения общей формулы (I) или одного из его фармацевтически приемлемых солей, его сольватов или его сольватов солей по п. 1, отличающийся тем, что

[A] соединение формулы



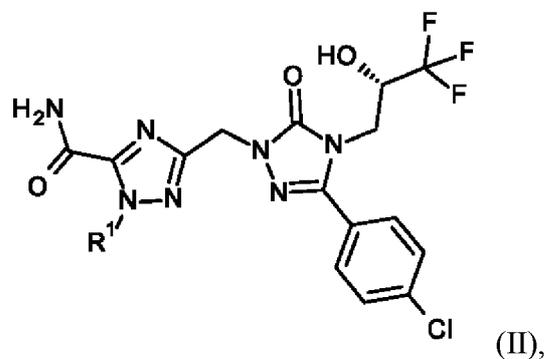
в которой

R^1 имеет значения, как определено для соединений общей формулы (I) в п. 1,

на первой стадии вводят в реакцию с оксихлоридом фосфора и на второй стадии гидролизуют с получением соединения общей формулы (I),

или

[B] соединение формулы



в которой

R^1 имеет значения, как определено для соединений общей формулы (I) в п. 1,

на первой стадии вводят в реакцию с тетрабензилдифосфатом, и на второй стадии бензильные группы удаляют в восстанавливающих условиях с получением соединения общей формулы (I),

необязательно, при необходимости, с последующим превращением соединения общей формулы (I) в его соответствующие фармацевтически приемлемые соли, его сольваты или его сольваты солей посредством обработки с соответствующими растворителями и/или основаниями.

6. Соединение для применения, как определено в любом из п.п. 1 - 4, для лечения и/или профилактики заболеваний.

7. Соединение, как определено в любом из п.п. 1 - 4, для применения в способе лечения и/или профилактики острых и хронических заболеваний почек, включающих диабетическую нефропатию, острую и хроническую сердечную

недостаточность, преэклампсию, заболевание периферических артерий (PAD), коронарную микрососудистую дисфункцию (CMD), синдром Рейно, дисменорею, кардиоренальный синдром, гиперволемическую и нормоводемическую гипонатриемию, цирроз печени, асцит, отек и синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (SIADH).

8. Применение соединения, как определено в любом из п.п. 1 - 4, для получения фармацевтической композиции для лечения и/или профилактики острых и хронических заболеваний почек, включающих диабетическую нефропатию, острую и хроническую сердечную недостаточность, преэклампсию, заболевание периферических артерий (PAD), коронарную микрососудистую дисфункцию (CMD), синдром Рейно, дисменорею, кардиоренальный синдром, гиперводемическую и нормоводемическую гипонатриемию, цирроз печени, асцит, отек и синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (SIADH).

9. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение, как определено в любом из п.п. 1 - 4, и один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов.

10. Фармацевтическая композиция по п. 9, содержащая один или более первых активных ингредиентов, в частности соединения общей формулы (I) по любому из п.п. 1 - 4, и один или более дополнительных активных ингредиентов, в частности одно или более дополнительных терапевтических средств, выбранных из группы, состоящей из диуретиков, антагонистов ангиотензина АП, ингибиторов АСЕ, блокаторов бета-рецептора, антагонистов минералокортикоидного рецептора, органических нитратов, доноров NO, активаторов и стимуляторов растворимой гуанилатциклазы и средств с положительным инотропным действием, противовоспалительных средств, иммунодепрессивных средств, связывающих фосфаты веществ и/или соединений, которые модулируют метаболизм витамина D.

11. Фармацевтическая композиция, как определено в п. 9 или 10, для лечения и/или профилактики острых и хронических заболеваний почек, включающих диабетическую нефропатию, острую и хроническую сердечную недостаточность, преэклампсию, заболевание периферических артерий (PAD), коронарную микрососудистую дисфункцию (CMD), синдром Рейно, дисменорею, кардиоренальный синдром, гиперволемическую и нормоводемическую гипонатриемию, цирроз печени, асцит, отек и синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (SIADH).

12. Способ лечения и/или профилактики острых и хронических заболеваний почек, включающих диабетическую нефропатию, острую и хроническую сердечную недостаточность, преэклампсию, заболевание периферических артерий (PAD) и коронарную микрососудистую дисфункцию (CMD), синдром Рейно, дисменорею, кардиоренальный синдром, гиперводемическую и нормоводемическую гипонатриемию, цирроз печени, асцит, отек и синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (SIADH), у человека или другого млекопитающего, включающий введение человеку или другому млекопитающему, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества одного или более соединений, как определено в любом из п.п. 1 - 4, или фармацевтической композиции, как определено в любом из п.п. 9 - 10.