

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202091502 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.11.12(51) Int. Cl. A61K 31/506 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07F 9/09 (2006.01)(22) Дата подачи заявки
2018.12.19

(54) СТИМУЛЯТОРЫ sGC

(31) 62/607,619

(32) 2017.12.19

(33) US

(86) PCT/US2018/066547

(87) WO 2019/126354 2019.06.27

(71) Заявитель:
САЙКЛЕРИОН ТЕРАПЬЮТИКС,
ИНК. (US)

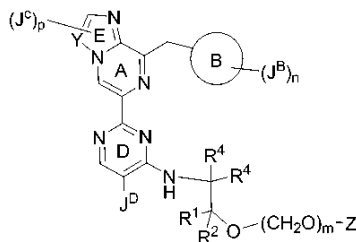
(72) Изобретатель:

Ренни Глен Роберт, Ренхауэ Пол
Аллан, Накаи Такаси, Мермериан
Ара, Камбербэтч Хелен (US)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к стимуляторам растворимой гуанилатциклазы (sGC), фармацевтически приемлемым солям, фармацевтическим препаратам, содержащим их, а также к их пролекарствам в виде эфиров фосфорной кислоты, и их применению отдельно или в комбинации с одним или более дополнительными средствами для лечения различных заболеваний, в случае которых желательным является повышение концентрации оксида азота (NO) и/или повышение концентрации циклического гуанозинмонофосфата (сGMP), или обеих концентраций, или активация пути с участием NO. Соединениями являются соединения формулы I.



Формула I

A1

202091502

202091502

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-563832EA/011

СТИМУЛЯТОРЫ sGC

РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Настоящая заявка испрашивает приоритет в соответствии с §119(e) раздела 35 Кодекса законов США по дате подачи предварительной заявки США № 62/607619, поданной 19 декабря 2017 г., содержание которой в полном объеме включено в настоящий документ посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

[0002] Настоящее изобретение относится к стимуляторам растворимой гуанилатциклазы (sGC) и их фармацевтически приемлемым солям. Оно также относится к фармацевтическим препаратам, содержащим их, и их применению, отдельно или в комбинации с одним или более дополнительных средств, для лечения различных заболеваний. Это заболевание представляет собой заболевание, на которое оказывает благоприятное действие стимуляция sGC или увеличение концентрации оксида азота (NO) и/или циклического гуанозинмонофосфата (сGMP).

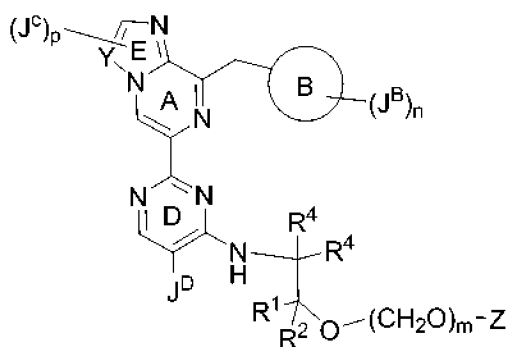
ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0003] sGC является основным рецептором NO in vivo. При связывании с sGC NO активирует ее каталитический домен и приводит к превращению гуанозин-5'-трифосфата (GTP) во вторичный посредник (мессенджер) сGMP. Повышенный уровень сGMP, в свою очередь, модулирует активность последующих эффекторов, включая протеинкиназы, фосфодиэстеразы (PDE) и ионные каналы. В организме NO синтезируется из аргинина и кислорода с помощью различных ферментов синтаз оксида азота (NOS) и путем последовательного восстановления неорганического нитрата. Экспериментальные и клинические данные указывают на то, что снижение концентрации NO, снижение биодоступности NO и/или снижение чувствительности к эндогенно продуцируемому NO способствует развитию многочисленных заболеваний. Стимуляторы sGC являются гем-зависимыми агонистами фермента sGC, которые работают синергетически с различными количествами NO для увеличения ферментативного превращения GTP в сGMP. Стимуляторы sGC четко дифференцируются и являются структурно неродственными другому классу NO-независимых, гем-независимых агонистов sGC, известных как активаторы sGC.

[0004] Терапия, которая улучшает или восстанавливает функцию sGC, дает значительные преимущества по сравнению с существующими альтернативными терапиями, которые либо нацелены на путь с участием NO-sGC, либо иным образом выигрывают от активации этого пути. Существует необходимость в разработке новых стимуляторов sGC.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0005] Настоящее изобретение относится к соединениям формулы I и их фармацевтически приемлемым солям.



Формула I.

где:

Y независимо представляет собой N или C;

кольцо B представляет собой фенил или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома в кольце, независимо выбранных из N, O или S;

n представляет собой целое число, выбранное из 0-3; и каждый J^B независимо представляет собой галоген, -CN, C_{1-6} -алифатическую группу, $-OR^B$ или C_{3-8} -циклоалифатическое кольцо;

причем каждый J^B , который представляет собой C_{1-6} -алифатическую группу, и каждый J^B , который представляет собой C_{3-8} -циклоалифатическое кольцо, необязательно и независимо замещен вплоть до 3 экземпляров R^3 ;

каждый R^B независимо представляет собой водород, C_{1-6} -алифатическую группу или C_{3-8} -циклоалифатическое кольцо; при этом указанный R^B необязательно и независимо замещен вплоть до 3 экземпляров R^{3a} ;

каждый R^3 и R^{3a} представляет собой, в каждом экземпляре, независимо галоген, -CN, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, $-O(C_{1-4}$ алкил) или $-O(C_{1-4}$ галогеналкил);

Z выбран из группы, состоящей из водорода, $-P(O)(OH)_2$, $-P(O)(OH)O^+M^+$, $-P(O)(O^-)_2(M^+)_2$, $-P(O)(O^-)_2D^{2+}$ и $-P(O)(O-Бензил)_2$; где M^+ представляет собой фармацевтически приемлемый одновалентный катион, а D^{2+} представляет собой фармацевтически приемлемый двухвалентный катион;

m равно 0 или 1;

R^1 представляет собой C_{1-4} алкил, C_{1-4} фторалкил, $-C(O)NH_2$ или водород; и

R^2 представляет собой C_{1-4} алкил, C_{1-4} фторалкил или водород;

оба экземпляра R^4 являются одновременно водородом, или оба экземпляра R^4 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют карбонильную группу;

J^D представляет собой водород, галоген, метокси или -CN,

p равно 1, 2 или 3; и

каждый J^C независимо представляет собой водород, галоген, C_{1-4} -алифатическую группу, C_{1-4} алкокси или -CN; причем каждая указанная C_{1-4} -алифатическая группа и каждый указанный C_{1-4} алкокси необязательно и независимо замещен(а) вплоть до 3 экземпляров C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси, -OH или галогена.

[0006] В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль и по крайней мере один фармацевтически приемлемый наполнитель или носитель. В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтическим лекарственным формам, содержащим указанные фармацевтические композиции.

[0007] В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания у субъекта, нуждающегося в этом, включающему введение субъекту, отдельно или в комбинированной терапии, терапевтически эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или его фармацевтическая композиция; причем заболевание представляет собой заболевание, на которое оказывает благоприятное действие стимуляция sGC или увеличение концентрации NO и/или cGMP. Настоящим изобретением также обеспечивается соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль для применения в способе лечения заболевания у субъекта, нуждающегося в этом, отдельно или в комбинированной терапии, причем заболевание представляет собой заболевание, на которое оказывает благоприятное действие стимуляция sGC или увеличение концентрации NO и/или cGMP. Также обеспечивается применение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного средства для лечения заболевания у субъекта, нуждающегося в этом, отдельно или в комбинированной терапии, причем заболевание представляет собой заболевание, на которое оказывает благоприятное действие стимуляция sGC или увеличение концентрации NO и/или cGMP.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0008] Теперь будет сделана подробная ссылка на некоторые варианты осуществления настоящего изобретения, примеры которых проиллюстрированы в прилагаемых структурах и формулах. Хотя настоящее изобретение будет описано в связи с пронумерованными вариантами осуществления, следует понимать, что они не предназначены для ограничения настоящего изобретения этими вариантами осуществления. Точнее, настоящее изобретение, как предполагается, охватывает все альтернативы, модификации и эквиваленты, которые могут быть включены в объем настоящего изобретения, определяемый формулой изобретения. Настоящее изобретение не ограничивается способами и материалами, описанными здесь, но включает любые способы и материалы, подобные или эквивалентные тем, которые здесь описаны, которые могли бы использоваться при осуществлении на практике настоящего изобретения. В случае если одна или более из включенных литературных ссылок, патентов или аналогичных материалов отличаются или противоречат этой заявке, в том числе, но без ограничения, определенным терминам, употреблению термина, описанным способам или т.п., эта заявка обладает преимуществом.

Определения и общая терминология

[0009] Для целей этого раскрытия химические элементы определяются в

соответствии с Периодической таблицей элементов, версии CAS и Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed. 1994. Кроме того, общие принципы органической химии описаны в "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, и "March's Advanced Organic Chemistry", 5th Ed., Smith, M. B. and March, J., eds. John Wiley & Sons, New York: 2001, которые в полном объеме включены сюда посредством ссылки.

[0010] Как правило, термин «замещенный» относится к замене одного или более водородных радикалов данной структуры другим указанным радикалом-заместителем, отличным от водорода (некоторыми неограничивающими примерами могут быть гидроксильный, фенил или алкильный радикал). Если структура или составляющая является «необязательно замещенной», она может быть замещенной или незамещенной. Когда одно или более положений в данной химической структуре могут быть замещены или необязательно замещены одним или более одним заместителем, выбранным из указанной группы или списка, заместитель или заместители в каждом положении могут быть «независимо выбраны», чтобы быть идентичными или одинаковыми в каждой позиции и для каждого экземпляра, если не указано иное. Например, если фенил замещен двумя экземплярами R^{100} , и каждый R^{100} независимо выбран из галогена и метила, это означает, что каждый экземпляр R^{100} отдельно выбран из галогена или метила; например, один R^{100} может быть фтором, а другой может быть метилом, или оба могут быть хлором и т.д.

[0011] Выборы заместителей и комбинаций, предусмотренных в этом раскрытии, являются только теми, которые приводят к образованию стабильных или химически возможных соединений. Такие выборы и комбинации будут очевидны специалистам со средним уровнем компетентности в данной области техники и могут быть определены без чрезмерного экспериментирования. Используемый здесь термин «стабильные» относится к соединениям, которые практически не изменяются, когда подвергаются условиям, обеспечивающим их получение, обнаружение и, в некоторых вариантах осуществления, их регенерацию, очистку и применение для одной или более раскрытых здесь целей. Химически возможное соединение представляет собой соединение, которое может быть получено специалистом в данной области техники на основании раскрытых здесь сведений, дополненных, если необходимо, соответствующими знаниями в данной области техники.

[0012] Используемое здесь выражение «вплоть до» относится к нулю или любому целому числу, которое равно или меньше числа, следующего за этим выражением. Например, «вплоть до 3» означает любое из 0, 1, 2 или 3. Как здесь описано, указанный диапазон чисел атомов или заместителей включает в себя любое целое число. Например, группа из 1-4 атомов может иметь 1, 2, 3 или 4 атома. Когда какая-либо переменная встречается более одного раза в любом положении, ее определение в каждом случае не зависит от любого другого случая. Когда группа заменяется 0 экземплярами определенной переменной, это означает, что группа является незамещенной.

[0013] Если только один из изомеров не изображен или не назван конкретно, подразумевается, что изображенные здесь структуры также включают все

стереоизомерные (например, энантиомерные, диастереомерные, атропоизомерные и цис-транс-изомерные) формы структуры; например, конфигурации R и S для каждого асимметричного центра, конфигурации R_a и S_a для каждой асимметричной оси, конфигурации двойной связи (Z) и (E), а также цис- и транс-изомеры. Следовательно, отдельные стереохимические изомеры, а также рацематы и смеси энантиомеров, диастереомеров и цис-транс-изомеров соединений настоящего изобретения входят в объем настоящего изобретения. Если не указано иное, все таутомерные формы соединений по настоящему изобретению также входят в объем настоящего изобретения.

[0014] В одном варианте осуществления настоящее изобретение может включать замену водорода дейтерием (т.е. ²H), что может дать определенные терапевтические преимущества, обусловленные большей метаболической стабильностью (например, увеличенный полупериод существования *in vivo* или сниженные требования к дозировке), и, следовательно, такая замена может быть предпочтительной в некоторых обстоятельствах. Соединения, помеченные дейтерием, по настоящему изобретению, как правило, могут быть получены с использованием следующих процедур, аналогичных тем, которые описаны на схемах и/или в приведенных ниже примерах, путем замены дейтерированным реагентом недейтерированного реагента.

[0015] Термин «алифатическая», как, например, в «алифатической группе» или «алифатической цепи», означает неразветвленную или разветвленную углеводородную (образованную только углеродом и водородом) цепь, которая является полностью насыщенной или содержит одну или более единиц ненасыщенности. Подходящие алифатические группы включают, но без ограничения этим, линейные или разветвленные, алкильные, алкенильные или алкинильные группы. Конкретные примеры алифатических групп включают, но без ограничения этим: метил, этил, пропил, бутил, изопропил, изобутил, винил, втор-бутил, трет-бутил, бутенил, пропаргил, ацетилен и т.п. Алифатическая группа будет представлена термином «C_{x-y}-алифатическая группа»; где x и y являются минимальным и максимальным числом атомов углерода, образующих алифатическую цепь.

[0016] Используемый здесь термин «алкил», например, в «алкильной цепи» или «алкильной группе», относится к насыщенному неразветвленному или разветвленному одновалентному углеводородному радикалу. C_xалкил представляет собой алкильную цепь, содержащую x атомов углерода, где x представляет собой целое число, отличное от 0. «C_{x-y}алкил», где x и y представляют собой два разных целых числа, оба отличных от 0, представляет собой алкильную цепь, содержащую число от x до y атомов углерода, включительно. Например, C₁₋₆ алкил представляет собой определенный выше алкил, содержащий любое число от 1 до 6 атомов углерода. Примеры алкильных групп включают, но без ограничения этим, метил (т.е. C₁ алкил), этил (т.е. C₂ алкил), н-пропил (C₃ алкил), изопропил (другой C₃ алкил), н-бутил, изобутил, s-бутил, трет-бутил, пентил, гексил, гептил, октил и т.п.

[0017] Термин «алкенил» (как в «алкенильной цепи» или «алкенильной группе»)

относится к неразветвленному или разветвленному одновалентному углеводородному радикалу с по крайней мере одним участком ненасыщенности, который представляет собой двойную связь углерод-углерод в состоянии sp^2 -гибридизации, причем алкенильный радикал включает радикалы, имеющие «цис»- и «транс»-ориентации или, используя альтернативную номенклатуру, ориентации «E» и «Z». Примеры алкенилов включают, но без ограничения этим, винил, аллил и т.п. C_x алкенил представляет собой алкенильную цепь, содержащую x атомов углерода, где x представляет собой целое число, отличное от 0. Альтернативно, алкенильная группа будет представлена термином « C_{x-y} алкенил»; где x и y являются минимальным и максимальным числом атомов углерода, образующих алкенильную цепь.

[0018] Термин «алкинил» (как в «алкинильной цепи» или «алкинильной группе») относится к неразветвленному или разветвленному одновалентному углеводородному радикалу с по крайней мере одним участком ненасыщенности, который представляет собой тройную связь углерод-углерод в sp -гибридизации. Примеры включают, но без ограничения этим, этинил, пропинил и т.п. C_x алкинил представляет собой алкинильную цепь, содержащую x атомов углерода, где x представляет собой целое число, отличное от 0. Альтернативно, алкинильная группа будет представлена термином « C_{x-y} алкинил»; где x и y являются минимальным и максимальным числом атомов углерода, образующих алкинильную цепь.

[0019] Термин «циклоалифатическое», как в «циклоалифатическом кольце» или «циклоалифатической группе», относится к кольцевой системе, образованной только атомами углерода и водорода, которая является полностью насыщенной или содержит одну или более единиц ненасыщенности, но не является ароматической. C_x циклоалифатическое представляет собой циклоалифатическое кольцо, содержащее x атомов углерода, где x представляет собой целое число, отличное от 0. Альтернативно, циклоалифатическое кольцо будет представлено термином « C_{x-y} циклоалифатическое»; где x и y являются минимальным и максимальным числом атомов углерода, образующих циклоалифатическое кольцо. Подходящие циклоалифатические группы включают, но без ограничения этим, циклоалкил, циклоалкенил и циклоалкинил. Примеры алифатических групп включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклопентенил, циклогексил, циклогексенил, циклогептил, циклогептенил, норборнил, циклооктил, циклононил, циклодецил, циклоундецил, циклододецил и т.п. Термин «циклоалифатическое» также включает полициклические кольцевые системы (например, бициклические, трициклические или тетрациклические)). Полициклическая кольцевая система может быть мостиковой, конденсированной или спиросистемой.

«Мостиковые» кольцевые системы содержат два кольца, которые имеют два общих несоседних кольцевых атома.

«Конденсированные» кольцевые системы содержат два кольца, которые имеют два общих соседних кольцевых атома.

«Спирокольцевые» системы содержат два кольца, которые имеют один общий

соседний кольцевой атом.

[0020] Используемый здесь термин «циклоалкил», как в «циклоалкильном кольце» или «циклоалкильной группе», относится к кольцевой системе, образованной только атомами углерода и водорода, которая является полностью насыщенной. Подходящие циклоалкильные группы включают, но без ограничения этим, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклогептенил, норборнил, циклооктил, циклононил, циклодецил, циклоундецил, циклододецил и т.п. Циклоалкильное кольцо будет представлено термином «C_{x-y}-циклоалкил»; где x и y являются минимальным и максимальным числом атомов углерода, образующих циклоалкильное кольцо. Термин «циклоалкил» также включает полициклические кольцевые системы (например, бициклические, трициклические или тетрациклические). Полициклическая кольцевая система может быть мостиковой, конденсированной или спиросистемой.

[0021] Используемый здесь термин «арил» (как в «арильном кольце» или «арильной группе») относится к кольцевой системе, образованной только атомами углерода и водорода, которая является ароматической. Термин также включает полициклические кольцевые системы (например, бициклические, трициклические, тетрациклические и т.д.). Примеры арильных колец включают, но без ограничения этим, фенил, нафтил, инденил, флуоренил и антраценил.

[0022] Термин «гетероатом» относится к одному или более из кислорода, серы, азота, фосфора или кремния, включая любую окисленную форму азота, серы, фосфора или кремния и включая кватернизованную форму любого основного азота.

[0023] Термин «кольцевой атом» относится к такому атому, как C, N, O или S, который является частью кольца (кольца включают, например, циклоалифатическое кольцо (например, циклоалкильное кольцо), гетероциклическое кольцо, арильное кольцо (например, фенильное кольцо) или гетероарильное кольцо.

[0024] Термин «кольцевой гетероатом» относится к атому, такому как N, O или S, который является частью гетероциклического кольца или гетероарильного кольца.

[0025] «Замещаемый кольцевой атом» представляет собой кольцевой атом углерода или азота, связанный с по крайней мере одним атомом водорода. Водород может быть необязательно заменен подходящей группой заместителей. «Заменяемый кольцевой атом» не включает кольцевые атомы углерода или азота, в случае которых структура показывает, что они уже присоединены к одной или более составляющих или заместителей, отличных от водорода, и нет доступных водородов для замещения. Когда определенное кольцо является необязательно замещенным, следует понимать, что оно может быть замещено в одном или нескольких или всех из его замещаемыми кольцевых атомов, в зависимости от допустимого числа заместителей.

[0026] Используемый здесь термин «гетероцикл» (или «гетероциклил»), как в «гетероциклической группе» или «гетероциклическом кольце», относится к кольцевой системе, в которой один или более кольцевых атомов представляют собой независимо выбранный гетероатом, причем указанное кольцо является полностью насыщенным или

содержит одну или более единиц ненасыщенности, но не является ароматическим. Примеры гетероциклических колец включают, но без ограничения этим, следующие моноциклы: 2-тетрагидрофуранил, 3-тетрагидрофуранил, 2-тетрагидротиофенил, 3-тетрагидротиофенил, 2-морфолино, 3-морфолино, 4-морфолино, 2-тиоморфолино, 3-тиоморфолино, 4-тиоморфолино, 1-пирролидинил, 2-пирролидинил, 3-пирролидинил, 1-тетрагидропиперазинил, 2-тетрагидропиперазинил, 3-тетрагидропиперазинил, 1-пиперидинил, 2-пиперидинил, 3-пиперидинил, 1-пиразолинил, 3-пиразолинил, 4-пиразолинил, 5-пиразолинил, 1-пиперидинил, 2-пиперидинил, 3-пиперидинил, 4-пиперидинил, 2-тиазолидинил, 3-тиазолидинил, 4-тиазолидинил, 1-имидазолидинил, 2-имидазолидинил, 4-имидазолидинил и 5-имидазолидинил. Примеры бициклических гетероциклических кольцевых систем включают, но без ограничения этим: 2-оксабицикло[2.2.2]октил, 1-аза-бицикло[2.2.2]октил. Используемый здесь термин «гетероцикл» также включает полициклические кольцевые системы (например, бициклические, трициклические или тетрациклические).

[0027] Термин «гетероарил» (или «гетероароматическое»), как в «гетероарильной группе» или «гетероарильном кольце») относится к кольцу, которое является ароматическим и содержит один или более гетероатомов. Гетероарильные кольца включают, но без ограничения этим, следующие моноциклы: 2-фуранил, 3-фуранил, N-имидазолил, 2-имидазолил, 4-имидазолил, 5-имидазолил, 3-изоксазолил, 4-изоксазолил, 5-изоксазолил, 2-оксазолил, 4-оксазолил, 5-оксазолил, N-пирролил, 2-пирролил, 3-пирролил, 2-пиридил, 3-пиридил, 4-пиридил, 2-пиримидинил, 4-пиримидинил, 5-пиримидинил, пиридазинил (например, 3-пиридазинил), 2-тиазолил, 4-тиазолил, 5-тиазолил, тетразолил (например, 5-тетразолил), триазолил (например, 2-триазолил и 5-триазолил), 2-тиенил, 3-тиенил, пиразолил (например, 2-пиразолил), изотиазолил, 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,5-оксадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,2,3-триазолил, 1,2,3-тиадиазолил, 1,3,4-тиадиазолил, 1,2,5-тиадиазолил, пиразинил, 1,3,5-триазинил. Используемый здесь термин «гетероарил» также включает полициклические кольцевые системы (например, бициклические, трициклические или тетрациклические). Примеры бициклических гетероарильных колец включают, но без ограничения этим: индазол, пиразолопиримидин, имидазопиридин и т.д.

[0028] Используемый здесь термин «алкокси» относится к алкильной группе, которая определена ранее, присоединенной к молекуле через атом кислорода. Алкоксигруппа может быть представлена $-O-(C_{x-y} \text{ алкилом})$, где x и y представляют минимальное и максимальное число атомов углерода алкильной цепи. Примеры «алкокси» включают, но без ограничения этим, метокси ($-OMe$), этокси ($-OEt$) и т.д.

[0029] Используемые здесь термины «галоген» или «галоген» означают F, Cl, Br, или I.

[0030] Термины «галогеналкил», «галогеналкенил», «галогеналифатическая» и «галогеналкокси» означают алкил, алкенил, алифатическую группу или алкокси, в зависимости от обстоятельств, замещенный одним или более атомов галогена. Например, C_{1-3} -галогеналкил может представлять собой, например, $-CFHCH_2CHF_2$, а C_{1-2}

галогеналкокси может представлять собой, например, $-\text{OC}(\text{Br})\text{HCHF}_2$.

[0031] Термин «фторалкил» означает алкил, замещенный одним или более атомов фтора. Этот термин включает перфторированные алкильные группы, такие как $-\text{CF}_3$ и $-\text{CF}_2\text{CF}_3$.

[0032] Термин «фторалкокси» означает алкокси, замещенный одним или более атомов фтора. Этот термин включает перфторированные алкоксигруппы, такие как $-\text{OCF}_3$ и $-\text{OCF}_2\text{CF}_3$.

[0033] Используемый здесь термин «циано» относится к $-\text{CN}$ или $-\text{C}\equiv\text{N}$.

[0034] Используемый здесь термин «аминогруппа» относится к $-\text{NH}_2$.

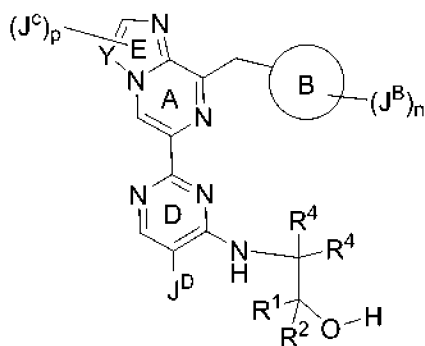
[0035] Термин «гидроксил» или «гидрокси» относится к $-\text{OH}$.

[0036] Используемый здесь термин «карбонил», используемый отдельно или в сочетании с другой группой, относится к $-\text{C}(\text{O})-$.

[0037] Соединения по настоящему изобретению определяются здесь их химическими структурами и/или химическими названиями. Если на соединение ссылаются с использованием как химической структуры, так и химического названия, а химическая структура и химическое название вступают в противоречие, химическая структура является определяющей для отождествления соединения.

[0038] Заместители, такие как, например, R^1 , R^2 и R^3 , обычно определяются, когда они вводятся, и сохраняют это определение на всем протяжении описания и во всех независимых пунктах формулы изобретения, если не указано иное.

[0039] Когда Z не является водородом, соединения формулы I представляют собой пролекарства в виде эфира фосфорной кислоты, и их фармацевтически приемлемые соли, соединений формулы II, которые применимы в качестве стимуляторов sGC. Для формулы II определения всех переменных являются такими же, как те, которые представлены для формулы I.



Формула II.

[0040] Биологическая активность *in vivo*, проявляемая соединениями формулы I при введении, главным образом обусловлена присутствием исходного соединения формулы II, которое является результатом расщепления пролекарства после введения.

[0041] Термин «пролекарство» относится к соединениям, которые являются предшественниками лекарственного средства, которые после введения и абсорбции высвобождают лекарственное средство *in vivo* в процессе некоторого метаболического,

ферментативного, гидролитического или быстрого химического превращения. Как правило, пролекарство обладает меньшей биологической активностью, чем исходное соединение, в отношении самой мишени перед расщеплением до исходного лекарственного средства. Пролекарство может улучшать физические свойства исходного лекарственного средства и/или улучшать общую эффективность лекарственного средства, например, посредством снижения токсичности и нежелательных побочных эффектов лекарственного средства путем контролирования его абсорбции, уровней в крови, метаболического распределения и поглощения клеткой. Пролекарства могут также снижать фармакокинетическую вариабельность между субъектами *in vivo*. Пролекарство может также проявлять более желательные фармацевтические свойства и, как таковое, пролекарство также может улучшать в композицию лекарственного средства или облегчать составимость лекарственного средства в композицию для определенных способов введения.

[0042] Термин «исходное лекарственное средство» или «исходное соединение» относится к биологически активному веществу, которое высвобождается в процессе метаболического, ферментативного, гидролитического или быстрого химического превращения после введения пролекарства. В некоторых вариантах осуществления исходное соединение также может быть исходным материалом, используемым для приготовления пролекарства.

[0043] Одновалентные катионы, описанные как M^+ , включают Na^+ , K^+ или одновалентный катион органического амина, такой как первичные, вторичные и третичные амины, циклические амины, аргинин, кофеин, холин, диэтиламин, 2-диэтиламиноэтанол, 2-диметиламиноэтанол, этаноламин, N-этилморфолин, N-этилпиперидин, глюкозамин, гистидин, изопропиламин, лизин, морфолин, пиперидин, триэтиламин, триметиламин, трипропиламин, диизопропилэтиламин и т.п.

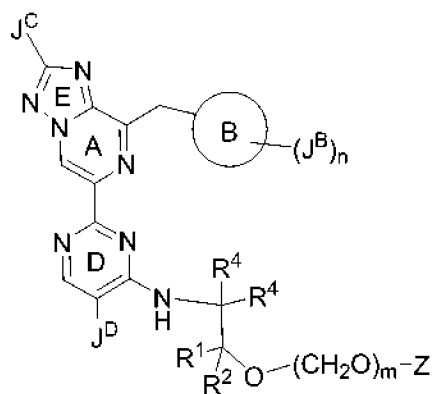
[0044] Двухвалентные катионы, описанные как D^{2+} , включают Ca^{2+} , Zn^{2+} , Cs^{2+} , Mg^{2+} или двухвалентный катион органического амина, такого как N, N1-дибензилэтилендиамин, этилендиамин, пиперазин и т.п.

Варианты осуществления соединений

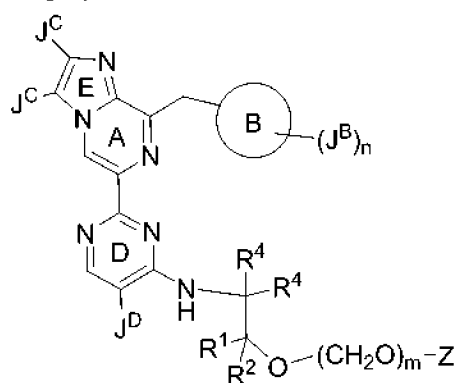
[0045] В первом варианте осуществления соединение по настоящему изобретению представлено формулой I или его фармацевтически приемлемой солью. Определения переменных формулы I являются такими же, как те, что описаны выше. В конкретном варианте осуществления для соединений формулы I кольцо В представляет собой фенил или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома в кольце, выбранных из N и S; а определения для остальных переменных являются такими же, как те, что приведены выше для формулы I. В другом конкретном варианте осуществления для соединений формулы I кольцо В представляет собой фенил или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1 или 2 кольцевых атома азота.

[0046] Во втором варианте осуществления соединение формулы I представлено формулой IA, формулой IB, формулой II, формулой IIA или формулой IIB или их

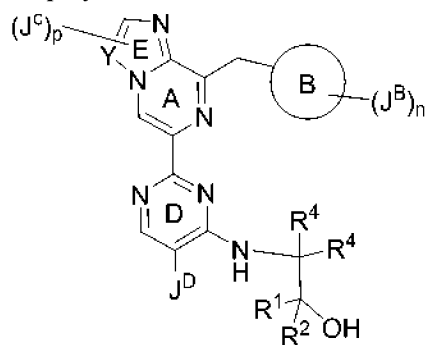
фармацевтически приемлемой солью:



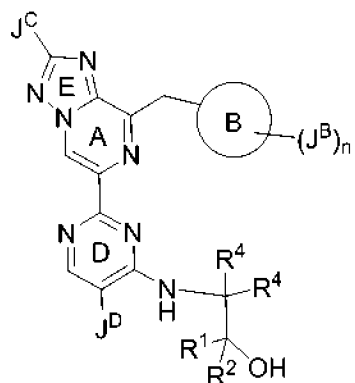
Формула IA



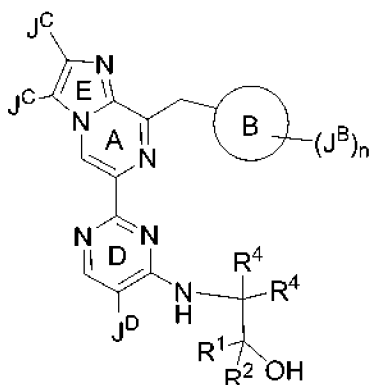
Формула IB



Формула II



Формула IIА



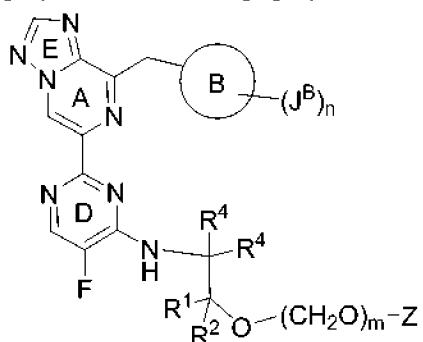
Формула IIb,

причем определения переменных формулы IA, формулы IB, формулы II, формулы ПА и формулы IIb являются такими же, как те, что описаны для формулы I. В конкретном варианте осуществления соединение формулы I представляет собой соединение формулы ПА или формулы IIb или его фармацевтически приемлемую соль. В другом конкретном варианте осуществления соединение формулы I представляет собой соединение формулы IA или формулы IB или его фармацевтически приемлемую соль.

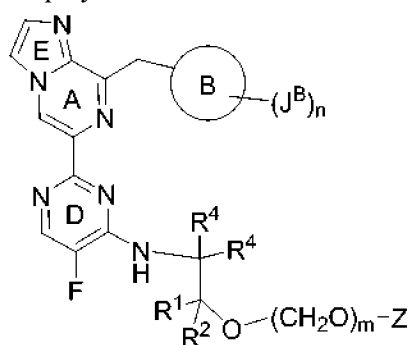
[0047] В третьем варианте осуществления для соединений формулы I, формулы IA, формулы IB, формулы II, формулы ПА или формулы IIb или их фармацевтически приемлемой соли J^D представляет собой водород, хлор, фтор, метокси или -CN; а определения для остальных переменных являются такими же, как те, что описаны выше для формулы I. В конкретном варианте осуществления J^D представляет собой водород, хлор, фтор или -CN. В другом конкретном варианте осуществления J^D представляет собой фтор, хлор или водород. В другом конкретном варианте осуществления J^D представляет собой водород. В еще одном конкретном варианте осуществления J^D представляет собой фтор. В другом конкретном варианте осуществления J^D представляет собой циано. В другом конкретном варианте осуществления J^D представляет собой метокси. В еще одном конкретном варианте осуществления J^D представляет собой хлор.

[0048] В четвертом варианте осуществления для соединений формулы I, формулы IA, формулы IB, формулы II, формулы ПА или формулы IIb или их фармацевтически приемлемой соли каждый J^C независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-2} алкила, C_{1-2} алкокси, C_{1-2} фторалкила, C_{1-2} фторалкокси, галогена и -CN, причем каждый из указанных C_{1-2} алкила и C_{1-2} алкокси необязательно и независимо замещен вплоть до 3 экземпляров C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси, -ОН или галогена; а определения для остальных переменных являются такими же, как те, что описаны выше во втором или третьем варианте осуществления. В конкретном варианте осуществления каждый J^C независимо представляет собой водород, C_{1-2} алкил, C_{1-2} алкокси, C_{1-2} фторалкил, C_{1-2} фторалкокси, галоген или -CN. В другом конкретном варианте осуществления J^C представляет собой водород или галоген. В другом конкретном варианте осуществления J^C представляет собой фтор или хлор. В еще одном конкретном варианте осуществления J^C представляет собой водород.

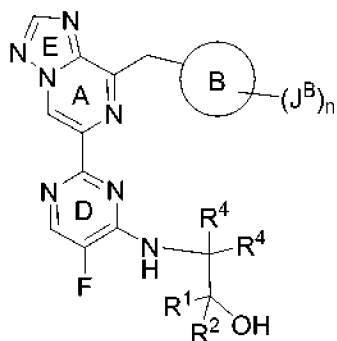
[0049] В пятом варианте осуществления соединение формулы I представлено формулой IIIA, формулой IIIB, формулой IVA, формулой IVB, формулой VA, формулой VB, формулой VIA или формулой VIB или их фармацевтически приемлемой солью:



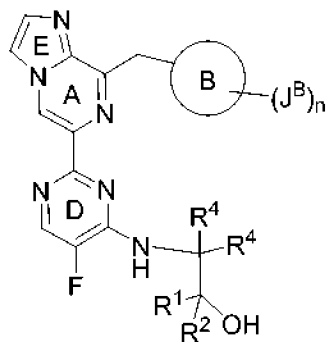
Формула IIIA



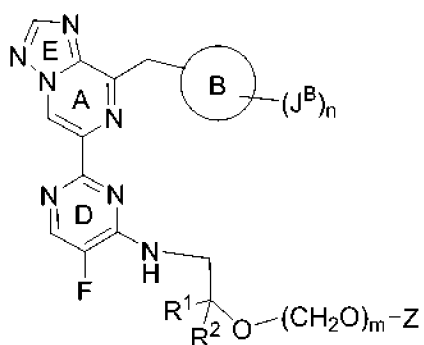
Формула IIIB



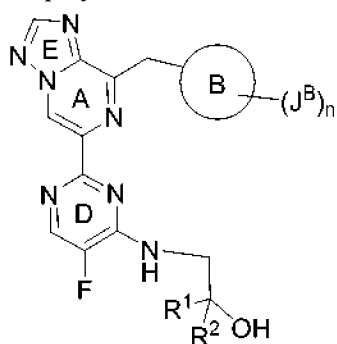
Формулой IVA



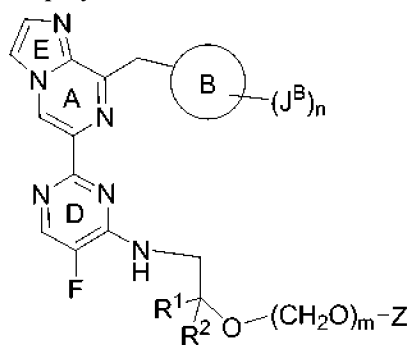
Формула IVB



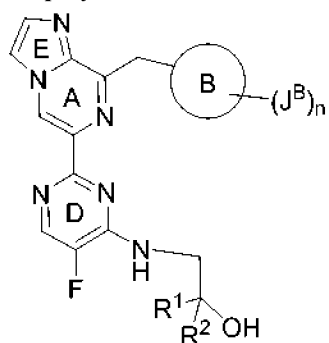
Формулой VA



Формула VIA



Формула VB



Формула VIB

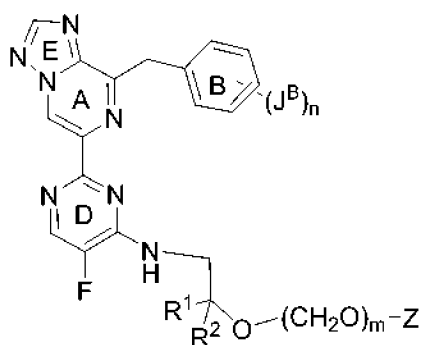
причем определения переменных являются такими же, как те, что описаны для формулы I. В одном конкретном варианте осуществления соединение формулы I представлено формулой VA, формулой VB, формулой VIA или формулой VIB или его фармацевтически приемлемой солью. В другом конкретном варианте осуществления соединение формулы I представлено формулой IIIA, формулой IIIB, формулой IVA,

формулой IVB или его фармацевтически приемлемой солью. В другом конкретном варианте осуществления соединение формулы I представлено формулой VIA или формулой VIB или его фармацевтически приемлемой солью. В еще одном конкретном варианте осуществления соединение формулы I представлено формулой IVA или формулой IVB или его фармацевтически приемлемой солью.

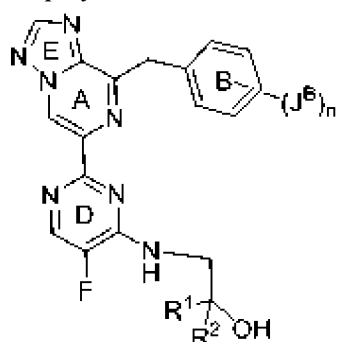
[0050] В шестом варианте осуществления для соединений формулы I, формулы IA, формулы IB, формулы II, формулы IIA, формулы IIB, формулы IIIA, формулы IIIB, формулы IVA, формулы IVB, формулы VA, формулы VB, формулы VIA, или формула VIB или их фармацевтически приемлемой соли, кольцо В представляет собой фенил; а остальные переменные являются такими же, как те, что описаны в первом, втором, третьем, четвертом или пятом варианте осуществления. Также в шестом варианте осуществления, для соединений формулы I, формулы IA, формулы IB, формулы II, формулы IIA, формулы IIB, формулы IIIA, формулы IIIB, формулы IVA, формулы IVB, формулы VA, формулы VB, формулы VIA или формулы VIB или их фармацевтически приемлемой соли, кольцо В представляет собой - или 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома в кольце, независимо выбранных из N, O и S. В конкретном варианте осуществления кольцо В представляет собой 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1 или 2 кольцевых атома азота.

[0051] В седьмом варианте осуществления для соединений формулы I, формулы IA, формулы IB, формулы II, формулы IIA, формулы IIB, формулы IIIA, формулы IIIB, формулы IVA, формулы IVB, формулы VA, формулы VB, формулы VIA или формулы VIB, или их фармацевтически приемлемой соли, n равно 1, 2 или 3, и J^B независимо представляет собой галоген или C_{1-6} алифатическую группу (предпочтительно, C_{1-4} алкил); а остальные переменные являются такими же, как те, что описаны в шестом варианте осуществления. В конкретном варианте осуществления n равно 1 или 2, и J^B независимо представляет собой галоген или C_{1-6} алифатическую группу (предпочтительно, C_{1-4} алкил). В конкретном варианте осуществления n равно 1 или 2, и каждый J^B представляет собой фтор. В другом конкретном варианте осуществления n равно 1, а J^B представляет собой фтор. В другом конкретном варианте осуществления n равно 1; а J^B представляет собой C_{1-4} алкил. В еще одном конкретном варианте осуществления n равно 1; а J^B представляет собой метил. В другом конкретном варианте осуществления n равно 3; и J^B независимо представляет собой галоген или C_{1-4} алкил. В еще одном конкретном варианте осуществления n равно 3; а J^B независимо представляет собой фтор или метил.

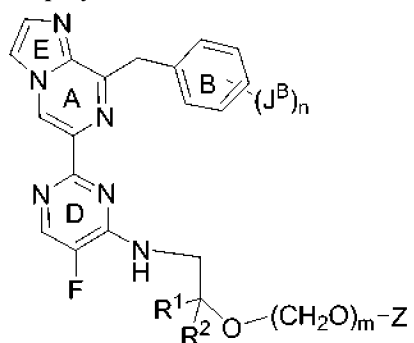
[0052] В восьмом варианте осуществления соединение по настоящему изобретению представлено формулой VIIA, формулой VIIIA, формулой VIIIB или формулой VIIIB, или его фармацевтически приемлемой солью:



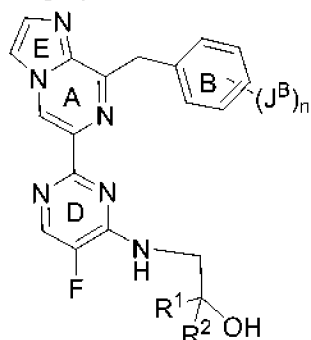
Формула VIIA



Формула VIIA



Формула VIIB



Формула VIIIB

[0053] причем переменные являются такими же, как те, что описаны для формулы I в первом или шестом варианте осуществления. В конкретном варианте осуществления соединение по настоящему изобретению представлено формулой VIIA или формулой VIIB или его фармацевтически приемлемой солью. В другом конкретном варианте осуществления соединение по настоящему изобретению представлено формулой VIIIA

или формулой VIIIВ или его фармацевтически приемлемой солью.

[0054] В девятом варианте осуществления для соединений формулы I, формулы IA, формулы IB, формулы II, формулы IIA, формулы IIB, формулы IIIA, формулы IIIB, формулы IVA, формулы IVB, формулы VA, формулы VB, формулы VIA, Формула VIB, формулы VIIA, формулы VIIB, формулы VIIIA или формулы VIIIB или их фармацевтически приемлемой соли, R^1 представляет собой C_{1-2} алкил, C_{1-2} фторалкил, водород или $-C(O)NH_2$; а определения для остальных переменных являются такими же, как те, что описаны в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом или восьмом варианте осуществления. В другом конкретном варианте осуществления R^1 представляет собой C_{1-2} фторалкил или $-C(O)NH_2$; а определения для остальных переменных являются такими же, как те, что описаны в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом или восьмом варианте осуществления.

[0055] В десятом варианте осуществления для соединений формулы I, формулы IA, формулы IB, формулы II, формулы IIA, формулы IIB, формулы IIIA, формулы IIIB, формулы IVA, формулы IVB, формулы VA, формулы VB, формулы VIA, формулы VIB, формулы VIIA, формулы VIIB, формулы VIIIA или формулы VIIIB или их фармацевтически приемлемой соли, R^2 представляет собой C_{1-2} фторалкил, C_{1-2} алкил или водород, а определения для остальных переменных являются такими же, как те, что описаны в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестой, седьмой, восьмой или девятом варианте осуществления. В другом конкретном варианте осуществления R^2 представляет собой C_{1-2} фторалкил, а определения для остальных переменных являются такими же, как те, что описаны в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом или девятом варианте осуществления.

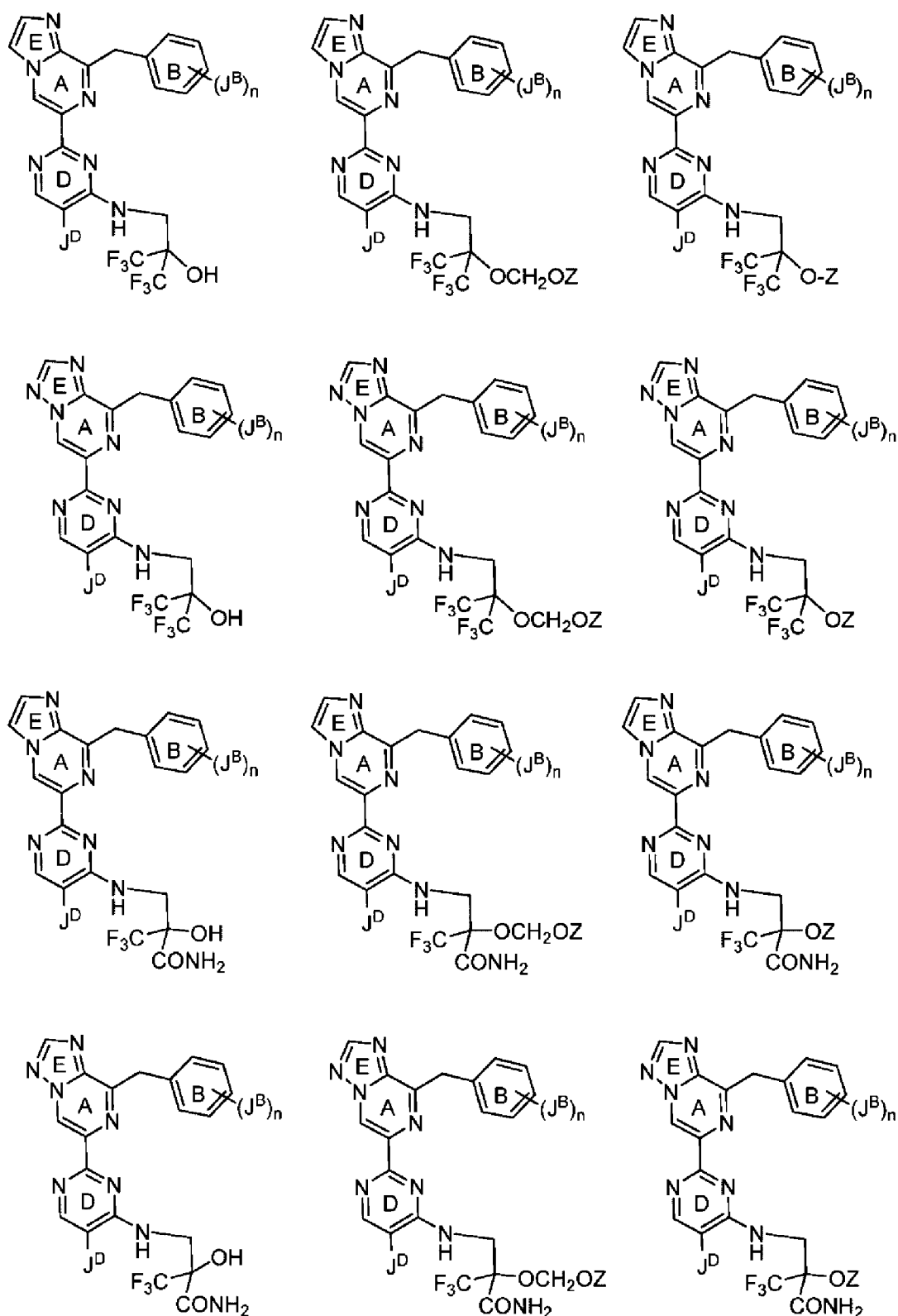
[0056] В одиннадцатом варианте осуществления для соединений формулы I, формулы IA, формулы IB, формулы II, формулы IIA, формулы IIB, формулы IIIA, формулы IIIB, формулы IVA, формулы IVB, формулы VA, формулы VB, формулы VIA, формулы VIB, формулы VIIA, формулы VIIB, формулы VIIIA или формулы VIIIB или их фармацевтически приемлемой соли, R^1 представляет собой C_{1-2} фторалкил или $-C(O)NH_2$; R^2 представляет собой C_{1-2} фторалкил; а определения для остальных переменных являются такими же, как те, что описаны в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом или восьмом варианте осуществления.

[0057] В двенадцатом варианте осуществления для соединений формулы I, формулы IA, формулы IB, формулы II, формулы IIA, формулы IIB, формулы IIIA, формулы IIIB, формулы IVA, формулы IVB, формулы VA, формулы VB, формулы VIA, формулы VIB, формулы VIIA, формулы VIIB, формулы VIIIA или формулы VIIIB или их фармацевтически приемлемой соли, R^1 представляет собой трифторметил или $-C(O)NH_2$; R^2 представляет собой трифторметил; а определения для остальных переменных являются такими же, как те, что описаны в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом или восьмом варианте осуществления.

[0058] В тринадцатом варианте осуществления для соединений формулы I,

формулы IA, формулы IB, формулы II, формулы IIA, формулы IIB, формулы IIIA, формулы IIIB, формулы IVA, формулы IVB, формулы VA, формулы VB, формулы VIA, формулы VIB, формулы VIIA, формулы VIIB, формулы VIIIA или формулы VIIIB или их фармацевтически приемлемой соли, R^1 и R^2 оба представляют собой водород или C_{1-2} алкил; или один из R^1 и R^2 представляет собой водород, а другой представляет собой C_{1-2} фторалкил; и определения для остальных переменных являются такими же, как те, что описаны в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом или восьмом варианте осуществления. В конкретном варианте R^1 и R^2 оба представляют собой водород. В другом конкретном варианте осуществления R^1 и R^2 оба представляют собой метил. В еще одном конкретном варианте осуществления один из R^1 и R^2 представляет собой водород, а другой представляет собой трифторметил.

[0059] В четырнадцатом варианте осуществления соединение по настоящему изобретению представлено одной из следующих формул:



или его фармацевтически приемлемой солью, причем определения переменных являются такими же, как те, что описаны в первом или седьмой варианте осуществления. В конкретном варианте осуществления J^D представляет собой водород, хлор, фтор или -CN. В конкретном варианте осуществления J^D представляет собой галоген. В конкретном варианте осуществления J^D представляет собой водород или фтор. В конкретном варианте осуществления J^D представляет собой фтор. В конкретном варианте осуществления n

равно 1 или 2, а J^D представляет собой галоген.

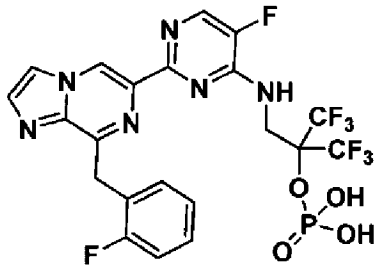
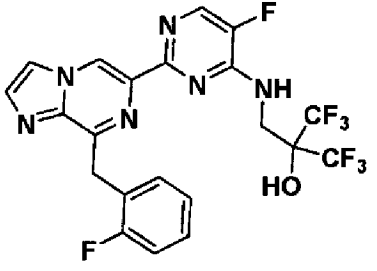
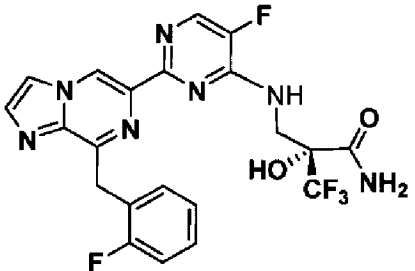
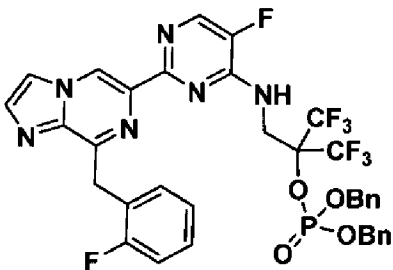
[0060] В некоторых вариантах осуществления для соединений, описанных в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом, десятом, одиннадцатом, двенадцатом, тринадцатом или четырнадцатом варианте осуществления, Z представляет собой $-P(O)(OH)_2$.

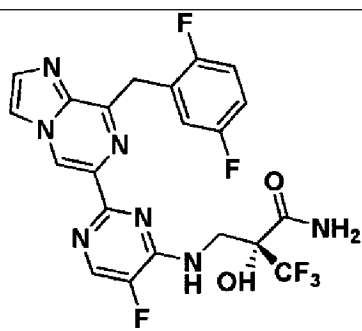
[0061] В некоторых вариантах осуществления для соединений, описанных в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом, десятом, одиннадцатом, двенадцатом, тринадцатом или четырнадцатом варианте осуществления, Z представляет собой $-P(O)(OH)O^-M^+$ или $-P(O)(O^-)_2(M^+)$; и M^+ представляет собой Na^+ , K^+ или одновалентный катион органического амина. В конкретном варианте осуществления M^+ представляет собой Na^+ .

[0062] В некоторых вариантах осуществления для соединений, описанных в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом, десятом, одиннадцатом, двенадцатом, тринадцатом или четырнадцатом варианте осуществления, Z представляет собой $-P(O)(O^-)_2D^{2+}$; и D^{2+} представляет собой Ca^{2+} , Cs^{2+} , Zn^{2+} , Mg^{2+} или двухвалентный катион органического амина.

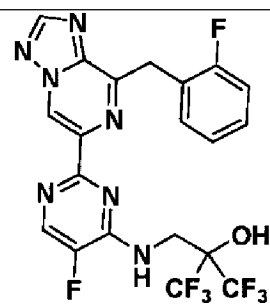
[0063] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I выбраны из соединений, перечисленных в таблице I.

Таблица I

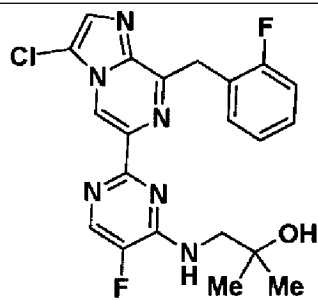
 I-1	 I-2
 I-3	 I-4



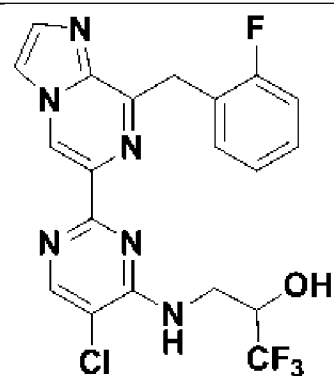
I-5



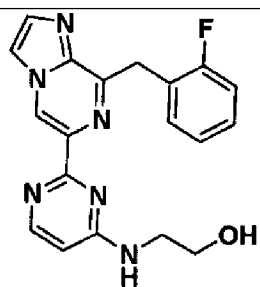
I-6



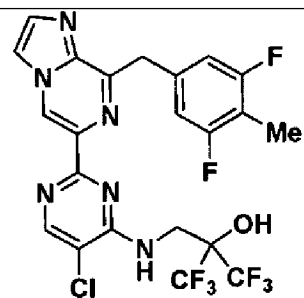
I-7

*рацемическое*

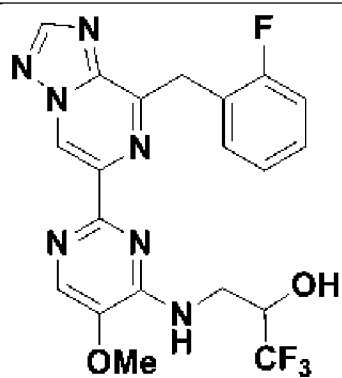
I-8



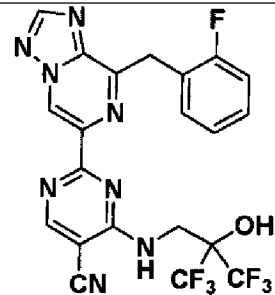
I-9



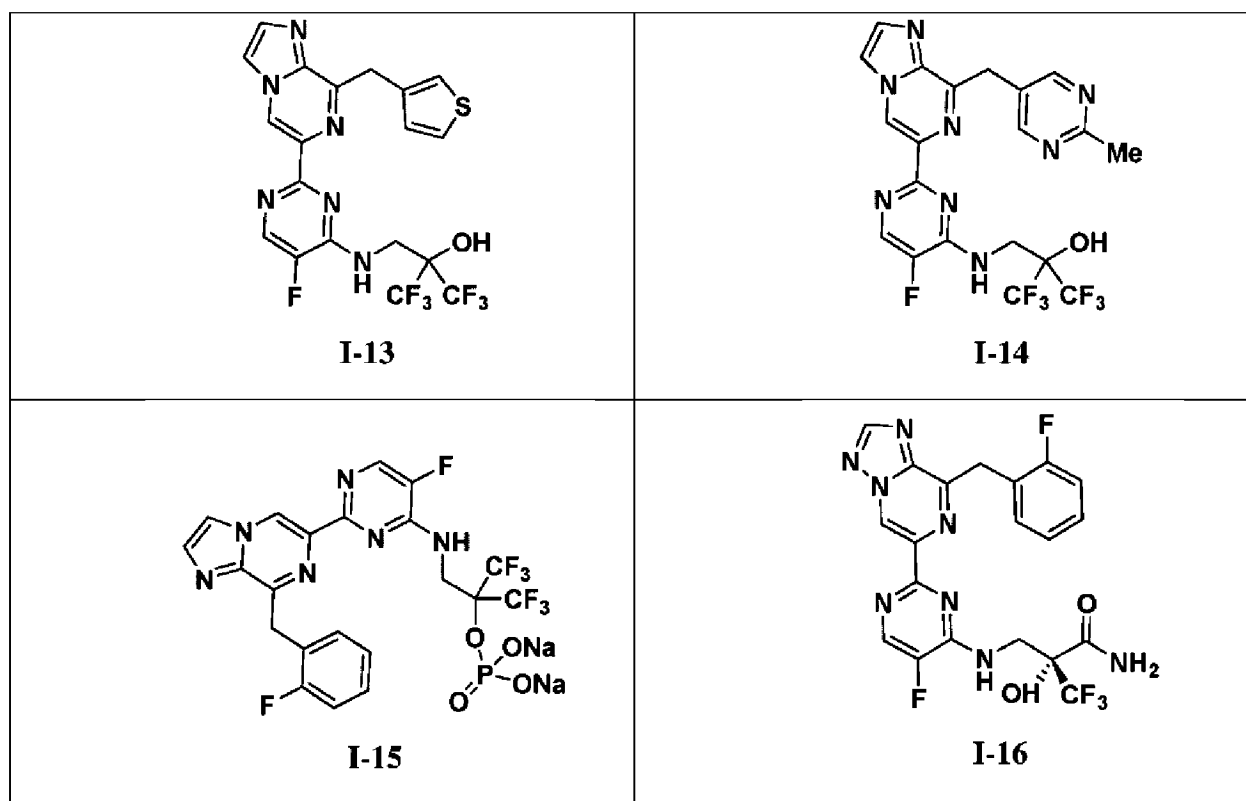
I-10

*рацемическое*

I-11



I-12



Фармацевтически приемлемые соли по настоящему изобретению

[0064] «Фармацевтически приемлемые соли» описанных здесь соединений включают соли, полученные из указанных соединений при смешивании с неорганическими или органическими кислотами или основаниями. В некоторых вариантах осуществления соли могут быть получены *in situ* во время окончательного выделения и очистки соединений. В других вариантах осуществления соли могут быть получены из свободной формы соединения на отдельной стадии синтеза. Получение фармацевтически приемлемых солей, описанных выше, и других типичных фармацевтически приемлемых солей более полно описано Berg и др. в "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci., 1977: 66: 1-19, который в полном объеме включен сюда посредством ссылки.

[0065] Фармацевтически приемлемые соли соединения формулы I представляют собой соли, которые могут использоваться в медицине. Однако соли, которые не являются фармацевтически приемлемыми, могут применяться при получении соединения формулы I или его фармацевтически приемлемых солей.

[0066] Когда соединение формулы I является кислым, подходящие «фармацевтически приемлемые соли» относятся к солям, полученным из фармацевтически приемлемых нетоксичных оснований, включающих неорганические и органические основания. Соли, полученные из неорганических оснований, включают алюминий, аммоний, кальций, медь, трехвалентное железо, двухвалентное железо, литий, магний, трехвалентный марганец, двухвалентный марганец, калий, натрий, цинк и т.п. Конкретные варианты осуществления включают соли аммония, кальция, магния, калия и натрия. Соли, полученные из фармацевтически приемлемых органических нетоксичных

оснований, включают соли первичных, вторичных и третичных аминов, замещенных аминов, включая встречающиеся в природе замещенные амины, циклических аминов, аргинина, бетаина, кофеина, холина, N, N'-дибензилэтилендиамин, диэтиламина, 2-диэтиламиноэтанола, 2-диметиламиноэтанола, этаноламина, этилендиамин, N-этилморфолина, N-этилпиперидина, глюкамина, глюкозамина, гистидина, гидрабамина, изопропиламина, лизина, метилглюкамина, морфолина, пиперазина, пиперидина, полиаминных смол, прокаина, пуринов, теобромина, триэтиламина, триметиламина, трипропиламина, трометамин и т.п.

[0067] Когда соединение формулы I является основным, соли могут быть получены из фармацевтически приемлемых нетоксичных кислот, включая неорганические и органические кислоты. Такие кислоты включают ацетат, уксусную кислоту, цитрат кислый, фосфат кислый, аскорбат, бензолсульфокислоту, бензолсульфонат, бензойную кислоту, бензоат, бромид, бисульфат, битартрат, камфорсульфокислоту, хлорид, цитрат, лимонную кислоту, этансульфонат, этансульфокислоту, формиат, fumarat, fumarовую кислоту, гентизинат, глюконат, глюконовую кислоту, глюкуронат, глютамат, глютаминую кислоту, бромистоводородную кислоту, соляную кислоту, йодид, изэтионную кислоту, изоникотинат, лактат, молочную кислоту, малеат, малеиновую кислоту, яблочную кислоту, миндальную кислоту, метансульфокислоту, метансульфонат, слизевую кислоту, нитрат, азотную кислоту, олеат, оксалат, памоевую кислоту, памоат (т.е. 1,1'-метилеи-бис-(2-гидрокси-3-нафтоат)), пантотеновую кислоту, пантотенат, фосфат, фосфорную кислоту, сахарат, салицилат, янтарную кислоту, сукцинат, серную кислоту, сульфат, таннат, тартрат, винную кислоту, п-толуолсульфонат п-толуолсульфокислоту и т.п. Конкретные варианты осуществления включают лимонную, бромистоводородную, соляную, малеиновую, фосфорную, серную и винную кислоты.

[0068] В дополнение к соединениям, описанным здесь, их фармацевтически приемлемые соли могут также использоваться в композициях для лечения или профилактики указанных здесь заболеваний.

Фармацевтические композиции и способы введения

[0069] Раскрытые здесь соединения и их фармацевтически приемлемые соли могут быть составлены в виде фармацевтических композиций или «препаратов».

[0070] Типичный препарат готовят путем смешивания соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли и носителя, разбавителя или наполнителя. Подходящие носители, разбавители и наполнители хорошо известны специалистам в данной области техники и включают такие материалы, как углеводы, воски, водорастворимые и/или способные к набуханию полимеры, гидрофильные или гидрофобные материалы, желатин, масла, растворители, воду и т.п. Конкретный используемый носитель, разбавитель или наполнитель будет зависеть от средств и целей, для которых составляется соединение формулы I. Растворители, как правило, выбирают исходя из растворителей, признанных специалистами в данной области техники безопасными (GRAS-обычно рассматриваемых как безопасные) для введения

млекопитающему. Как правило, безопасными растворителями являются нетоксичные водные растворители, такие как вода и другие нетоксичные растворители, которые растворимы или смешиваются с водой. Подходящие водные растворители включают воду, этанол, пропиленгликоль, полиэтиленгликоли (например, PEG400, PEG300) и т.д. и их смеси. Препараты могут также включать другие типы наполнителей, такие как один или более буферов, стабилизаторов, антиадгезинов, поверхностно-активных веществ, смачивающих агентов, смазывающих агентов, эмульгаторов, связующих веществ, суспендирующих агентов, вызывающих дезинтеграцию агентов, наполнителей, сорбентов, покрытий (например, энтеросолюбильных или с медленным высвобождением), консервантов, антиоксидантов, непрозрачных агентов, способствующих скольжению веществ, технологических добавок, красителей, подсластителей, отдушек, корригентов и других известных добавок для обеспечения превосходного представления лекарственного средства (т.е. соединения формулы I или его фармацевтической композиции) или помощи в производстве фармацевтического продукта (т.е. лекарственного средства).

[0071] Приемлемые разбавители, носители, наполнители и стабилизаторы представляют собой те, которые являются нетоксичными для реципиентов в используемых дозах и концентрациях, и включают буферы, такие как фосфат, цитрат и другие органические кислоты; антиоксиданты, включая аскорбиновую кислоту и метионин; консерванты (такие как октадецилдиметилбензиламмония хлорид; гексаметония хлорид; бензалкония хлорид, бензетония хлорид; фенол, бутиловый или бензиловый спирт; алкилпарабены, такие как метил- или пропилпарабен; катехол; резорцин; циклогексанол; 3-пентанол; и м-крезол); белки, такие как сывороточный альбумин, желатин или иммуноглобулины; гидрофильные полимеры, такие как поливинилпирролидон; аминокислоты, такие как глицин, глютамин, аспарагин, гистидин, аргинин или лизин; моносахариды, дисахариды и другие углеводы, включая глюкозу, маннозу или декстрины; хелатообразующие агенты, такие как EDTA; сахара, такие как сахароза, маннит, трегалоза или сорбит; солеобразующие противоионы, такие как натрий; комплексы металлов (например, комплексы Zn-белок); и/или неионные поверхностно-активные вещества, такие как TWEEN™, PLURONICS™ или полиэтиленгликоль (PEG). Активные фармацевтические ингредиенты также могут быть заключены в микрокапсулы, приготовленные, например, с помощью методов коацервации или межфазной полимеризации, например, гидроксиметилцеллюлозные или желатиновые микрокапсулы и полиметилметакрилатные микрокапсулы, соответственно; в коллоидные системы доставки лекарственных средств (например, в липосомы, альбуминовые микросферы, микроэмульсии, наночастицы и микрокапсулы) или в макроэмульсии. Такие методы раскрыты в Remington's: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition, University of the Sciences in Philadelphia, Eds., 2005 (далее «Remington»).

[0072] Препараты могут быть приготовлены с использованием обычных процедур растворения и смешивания. Используемый здесь термин «терапевтически эффективное количество» означает такое количество активного соединения или фармацевтического

агента, которое вызывает биологический или целебный ответ в ткани, системе, животном или человеке, искомый исследователем, ветеринаром, врачом или другим клиницистом. Терапевтически эффективное количество вводимого соединения будет зависеть от таких соображений и является минимальным количеством, необходимым для ослабления, излечения или лечения заболевания или одного или более его симптомов.

[0073] Термины «вводить», «введение» или «введение» в отношении соединения, композиции или лекарственной формы по настоящему изобретению означают введение соединения в систему субъекта или пациента, нуждающегося в лечении. Когда соединение по настоящему изобретению предоставляется в комбинации с одним или более других активных агентов, подразумевается, что «введение» и его варианты включают одновременное и/или последовательное введение соединения и других активных агентов.

[0074] Описанные здесь композиции могут вводиться системно или местно, например, перорально (включая, но без ограничения этим, твердые лекарственные формы, включая твердые или мягкие капсулы (например, желатиновые капсулы), таблетки, пилюли, порошки, сублингвальные таблетки, пастилки, лепешки и гранулы, и жидкие лекарственные формы, включая, но без ограничения этим, фармацевтически приемлемые эмульсии, микроэмульсии, водные или масляные растворы, суспензии, сиропы и эликсиры, путем ингаляции (например, с использованием аэрозоля, газа, ингалятора, распылителя или т.п.), в ухо (например, используя ушные капли), местно (например, используя кремы, гели, лекарственные формы для ингаляции, линименты, лосьоны, мази, пластыри, пасты, порошки, растворы, спреи, трансдермальные пластыри и т.д.), офтальмологически (например, с использованием глазных капель, офтальмологических гелей, офтальмологических мазей), ректально (например, используя клизмы или суппозитории), интраназально, транбуккально, вагинально (например, используя душ, внутриматочные приспособления, вагинальные суппозитории, вагинальные кольца или таблетки и т.д.), с помощью ушных капель, через имплантированный резервуар или т.п., или парентерально в зависимости от тяжести и типа заболевания, подвергаемого лечению. Используемый здесь термин «парентеральный» включает, но без ограничения этим, подкожную, внутривенную, внутримышечную, внутрисуставную, внутрисиновиальную, интрастернальную, интратекальную, внутрипеченочную, внутриочаговую и внутричерепную инъекцию или инфузию. Предпочтительно композиции вводят перорально, внутрибрюшинно или внутривенно.

[0075] Препараты соединения, предназначенные для перорального применения, могут быть приготовлены в соответствии с любым известным в данной области техники способом производства фармацевтических композиций.

[0076] В случае твердых лекарственных форм активное соединение смешивают с по крайней мере одним инертным фармацевтически приемлемым наполнителем или носителем, таким как цитрат натрия или дикальцийфосфат, и/или а) наполнителями или наполнителями, такими как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и кремниевая

кислота, b) связующими веществами, такие как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидинон, сахароза и аравийская камедь, c) увлажнителями, такими как глицерин, d) вызывающими дезинтеграцию агентами, такими как агар, карбонат кальция, картофельный или маниоковый крахмал, альгиновая кислота, некоторые силикаты и карбонат натрия, e) замедляющими растворение веществами, такими как парафин, e) ускорителями абсорбции, такими как четвертичные аммониевые соединения, g) смачивающими веществами, такими как, например, цетиловый спирт и моностеарат глицерина, h) абсорбентами, такими как каолин и бентонитовая глина и i) смазывающими веществами, такими как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия и их смеси. Таблетки могут быть без покрытия или могут быть покрыты оболочкой известными способами, включая микроинкапсулирование, для маскировки неприятного вкуса или для задержки дезинтеграции и адсорбции в желудочно-кишечном тракте и, таким образом, для обеспечения устойчивого действия в течение более длительного периода. Например, может использоваться замедляющий материал, такой как глицерилмоностеарат или глицерилдистеарат, отдельно или вместе с воском. Может использоваться водорастворимый маскирующий вкус материал, такой как гидроксипропилметилцеллюлоза или гидроксипропилцеллюлоза.

[0077] В дополнение к активным соединениям жидкие лекарственные формы могут содержать инертные разбавители, обычно используемые в данной области техники, такие как, например, вода или другие растворители, солюбилизаторы и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, диметилформамид, масла (в частности, хлопковое, арахисовое, маисовое масло, масло зародышей, оливковое, касторовое и кунжутное масла), глицерин, тетрагидрофуруловый спирт, полиэтиленгликоли и эфиры жирных кислот с сорбитаном и их смеси. Помимо инертных разбавителей композиции для перорального применения могут также включать вспомогательные вещества, такие как смачивающие агенты, эмульгаторы и суспендирующие агенты, подсластители, корригенты и отдушки.

[0078] Композиции для перорального применения (твердые или жидкие) могут также включать наполнители и вспомогательные вещества, такие как диспергирующие или смачивающие агенты, такие как встречающийся в природе фосфатид (например, лецитин), продукт конденсации алкиленоксида с жирной кислотой (например, полиоксиэтиленстеарат), продукт конденсации этиленоксида с длинноцепочечным алифатическим спиртом (например, гептадекаэтиленоксицетанол), продукт конденсации этиленоксида с неполным эфиром, полученным из жирной кислоты, и ангидрида гексита (например, полиоксиэтиленсорбитанмоноолеат); эмульгаторы и суспендирующие агенты, такие как натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы, кроскармеллоза, повидон, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, альгинат натрия, поливинилпирролидон, трагакантовая камедь и аравийская камедь; подсластители,

корригенты и отдушки; и/или один или более консервантов, таких как этил- или н-пропил-п-гидроксibenзоат, один или более красителей, один или более корригентов и один или более подсластителей, таких как сахароза или сахарин.

[0079] Фармацевтические композиции также могут вводиться с помощью назального аэрозоля или путем ингаляции. Такие композиции готовят в соответствии со способами, хорошо известными в области технологии приготовления фармацевтического препарата, и могут быть приготовлены в виде растворов в физиологическом растворе, с использованием бензилового спирта или других подходящих консервантов, активаторов абсорбции для улучшения биодоступности, фторуглеродов и/или других традиционных солюбилизаторов или диспергаторов. Препараты, подходящие для внутрилегочного или интраназального введения, имеют размер частиц, например, в диапазоне от 0,1 до 500 микрон (включая частицы в диапазоне от 0,1 до 500 микрон с шагом в микронах, например 0,5, 1, 30, 35 микрон и т.д.), которое осуществляется путем быстрого вдыхания через носовой ход или путем вдыхания через рот для достижения альвеолярных мешочков.

[0080] Описанные здесь фармацевтические композиции также могут вводиться местно, особенно когда мишень лечения включает области или органы, легкодоступные для местного применения, включая заболевания глаз, ушей, кожи или нижних отделов кишечника. Подходящие препараты для местного применения легко приготовить для каждой из этих областей или органов. Активный компонент смешивают в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и любыми необходимыми консервантами или буферами, которые могут потребоваться.

[0081] Для местного применения фармацевтические композиции могут быть приготовлены в виде подходящей мази, содержащей активный компонент, суспендированный или растворенный в одном или более носителях. Носители для местного введения соединений по этому изобретению включают, но без ограничения этим, минеральное масло, жидкий вазелин, белый вазелин, пропиленгликоль, полиоксиэтилен, полиоксипропиленовое соединение, эмульгирующий воск и воду. Альтернативно, фармацевтические композиции могут быть составлены в подходящий лосьон или крем, содержащий активные компоненты, суспендированные или растворенные в одном или более фармацевтически приемлемых носителях. Подходящие носители включают, но без ограничения этим, минеральное масло, сорбитмоностеарат, полисорбат 60, воск цетиловых эфиров, цетеариловый спирт, 2-октилдодеканол, бензиловый спирт и воду.

[0082] Альтернативно, активные ингредиенты могут быть составлены в виде крема с использованием основы для крема «масло в воде». При желании водная фаза основы для крема может включать многоатомный спирт, т.е. спирт, имеющий две или более гидроксильных групп, такой как пропиленгликоль, бутан-1,3-диол, маннит, сорбит, глицерин и полиэтиленгликоль (включая PEG 400) и их смеси. Препараты для местного применения могут при желании включать соединение, которое усиливает абсорбцию или

проникновение активного ингредиента через кожу или другие пораженные участки. Примеры таких усилителей проникновения через кожу включают диметилсульфоксид и родственные аналоги.

[0083] Масляная фаза эмульсий, приготовленных с использованием соединения формулы I, может быть составлена из известных ингредиентов известным способом. Хотя фаза может содержать только эмульгатор (иначе известный как эмульгирующее вещество), желательно, чтобы она включала смесь по крайней мере одного эмульгатора с жиром или маслом или как с жиром, так и с маслом. Гидрофильный эмульгатор может быть включен вместе с липофильным эмульгатором, который действует как стабилизатор. В некоторых вариантах осуществления эмульгатор включает как масло, так и жир. Вместе эмульгатор(ы) со стабилизатором(ами) или без него составляют так называемый эмульгирующий воск, и воск вместе с маслом и жиром составляют так называемую эмульгирующую мазевую основу, которая образует масляно-дисперсную фазу препаратов в виде крема. Эмульгирующие вещества и стабилизаторы эмульсии, подходящие для использования в препарате соединения формулы I, включают Tween-60, Span™-80, цетостеариловый спирт, бензиловый спирт, миристиловый спирт, глицерилмоностеарат и лаурилсульфат натрия.

[0084] Кроме того, в настоящем изобретении предусматривается применение трансдермальных пластырей, которые имеют дополнительное преимущество, заключающееся в обеспечении контролируемой доставки соединения в организм. Такие лекарственные формы могут быть изготовлены путем растворения или распределения соединения в подходящей среде. Усилители абсорбции также могут быть использованы для увеличения потока соединения через кожу. Скорость можно регулировать либо предоставлением регулирующей скорости мембраны, либо диспергированием соединения в полимерной матрице или геле.

[0085] Для офтальмологического применения фармацевтические композиции могут быть составлены в виде микронизированных суспензий в изотоническом, стерильном физиологическом растворе с доведением pH или, предпочтительно, в виде растворов в изотоническом стерильном физиологическом растворе с доведением pH, либо с консервантом, таким как хлорид бензилалкония, либо без него. Альтернативно, для офтальмологических применений фармацевтические композиции могут быть составлены в виде мази, такой как вазелин. Для лечения глаз или других внешних тканей, например полости рта и кожи, препараты могут применяться в виде мази или крема для местного применения, содержащей активный ингредиент(ы) в количестве, например, от 0,075 до 20% в весовом отношении. При составлении в виде мази активные ингредиенты могут использоваться с масляной, парафиновой или смешивающейся с водой основой для мази.

[0086] Композиции для ректального или вагинального введения предпочтительно представляют собой суппозитории, которые могут быть приготовлены путем смешивания описанных здесь соединений с подходящими нераздражающими наполнителями или носителями, такими как какао-масло, пчелиный воск, полиэтиленгликоль или воск для

суппозиториев, которые являются твердыми при температуре окружающей среды, но жидкими при температуре тела и поэтому тают в прямой кишке или полости влагалища и выделяют активное соединение. Другие препараты, подходящие для вагинального введения, могут быть представлены в виде pessaries, tampons, creams, gels, pastes, foams or sprays.

[0087] Стерильные инъекционные формы композиций, описанных здесь, (например, для парентерального введения) могут представлять собой водную или масляную суспензию. Эти суспензии могут быть составлены в соответствии со способами, известными в данной области техники, с использованием подходящих диспергаторов или смачивающих агентов и суспендирующих агентов (включая те, которые описаны в предыдущем абзаце). Стерильный инъекционный препарат также может представлять собой стерильный инъекционный раствор или суспензию в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например, в виде раствора в 1,3-бутандиоле. Среди приемлемых носителей и растворителей, которые могут использоваться, находятся вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, стерильные жирные масла обычно используются в качестве растворителя или суспендирующей среды. Для этой цели может использоваться любое мягкое жирное масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Жирные кислоты, такие как олеиновая кислота и ее производные в виде глицеридов, применимы при приготовлении инъекционных препаратов, так же как и натуральные фармацевтически приемлемые масла, такие как растительное масло, например арахисовое масло, оливковое масло, кунжутное масло или кокосовое масло, особенно в их полиоксиэтилированных вариантах или в минеральном масле, таком как жидкий парафин. Эти масляные растворы или суспензии могут также содержать длинноцепочечный спиртовой разбавитель или диспергатор, такой как карбоксиметилцеллюлоза или подобные диспергаторы, которые обычно используются в рецептуре фармацевтически приемлемых лекарственных форм, включающих эмульсии и суспензии. Другие обычно используемые поверхностно-активные вещества, такие как Tweens, Spans и другие эмульгаторы или усилители биодоступности, которые обычно используются при производстве фармацевтически приемлемых твердых, жидких или других лекарственных форм, также могут использоваться для целей инъекционных препаратов. Масляные суспензии могут содержать загуститель, например, пчелиный воск, твердый парафин или цетиловый спирт. Подсластители, такие как те, которые указаны выше, и корригенты могут быть добавлены для обеспечения перорального препарата с привлекательным вкусом. Эти композиции могут быть сохранены путем добавления антиоксиданта, такого как бутилированный гидроксианизол или альфа-токоферол.

[0088] В другом аспекте соединения формулы I или его фармацевтически приемлемая соль могут быть составлены в ветеринарную композицию, содержащую ветеринарный носитель. Ветеринарные носители представляют собой материалы, применимые для целей введения композиции, и могут быть твердыми, жидкими или газообразными материалами, которые являются во всем остальном инертными, в области

ветеринарии и совместимыми с активным ингредиентом. Эти ветеринарные композиции могут вводиться парентерально, перорально или любым другим желаемым путем.

Терапевтические способы

[0089] В другом аспекте настоящим изобретением также обеспечивается способ лечения заболевания у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение, отдельно или в комбинированной терапии, терапевтически эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли субъекту; причем заболевание представляет собой заболевание, на которое оказывает благоприятное действие стимуляция sGC или увеличение концентрации NO или cGMP или и то и другое, или активация пути с участием NO. Настоящим изобретением также обеспечивается способ лечения заболевания у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение отдельно или комбинированной терапии фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль, субъекту или лекарственной форме, содержащей эту фармацевтическую композицию, причем заболевание представляет собой заболевание, на которое оказывает благоприятное действие стимуляция sGC или увеличение концентрации NO или cGMP или и то и другое, или активация пути с участием NO.

[0090] В некоторых вариантах осуществления раскрытые здесь соединения представляют собой стимуляторы sGC, которые могут применяться для профилактики и/или лечения заболеваний, характеризующихся нежелательной пониженной биодоступностью и/или чувствительностью к NO, таких как те, которые связаны с состояниями окислительного стресса или нитрозативного стресса.

[0091] Повышенная концентрация cGMP приводит к вазодилатации, ингибированию агрегации и адгезии тромбоцитов, антигипертензивным эффектам, антиремоделирующим эффектам, антиапоптотическим эффектам, противовоспалительным, антифиброзным эффектам, метаболическим эффектам и эффектам передачи нервных импульсов. Таким образом, стимуляторы sGC могут использоваться для лечения и/или профилактики ряда заболеваний.

[0092] Конкретные заболевания или нарушения, которые можно лечить и/или предотвращать путем введения стимулятора sGC по настоящему изобретению (например, соединения формулы I и из таблицы I и его фармацевтически приемлемых солей), включают, но без ограничения этим:

[0093] Абеталипопротеинемию, ахалазию (например, ахалазию пищевода), острый респираторный дистресс-синдром (ARDS), адгезивный капсулит, возрастные нарушения в обучении и памяти, возрастную потерю памяти, алкоголизм, алопецию или выпадение волос, высотную болезнь, болезнь Альцгеймера (в том числе предшествующее болезни Альцгеймера состояние, болезнь Альцгеймера от легкой до умеренной степени тяжести и болезнь Альцгеймера от умеренной до тяжелой степени), боковой амиотрофический склероз (ALS или болезнь Лу Герига), трещины заднего прохода, аневризму, стенокардию (например, стабильную или нестабильную стенокардию, вариантную стенокардию,

стенокардию Принцметала, микрососудистую стенокардию), тревожность или тревожные расстройства, аргиносукцинатную ацидурию, артериальные и венозные тромбозы, артрит, синдром Аспергера, астму и астматические заболевания, атаксию, телеангиэктазию, атеросклероз (например, атеросклероз, связанный с повреждением эндотелия, адгезией и агрегацией тромбоцитов и моноцитов, пролиферацией гладкомышечных клеток или их миграцией), атрофический вагинит, синдром дефицита внимания (ADD) и синдром дефицита внимания и гиперактивности (ADHD), аутизм и расстройства аутистического спектра, доброкачественную гиперплазию предстательной железы (BPH) или ее гипертрофию или увеличение, биполярное расстройство, обструкцию выходного отверстия мочевого пузыря, синдром болезненного мочевого пузыря (BPS), блефарит, нарушения костного метаболизма и метаболизма углеводов, заживление костей (например, заживление костей после остеокластического ремоделирования кости, остеокластической резорбции кости, образования новой кости), аневризму сосудов головного мозга, гипоксию головного мозга, метастазирование рака, церебральную амилоидную ангиопатию (CAA) или конгофильную ангиопатию, церебральную аутосомно-доминантную артериопатию с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (CADASIL или синдром CADASIL), нарушение перфузии головного мозга, церебральную микроангиопатию, спазм сосудов головного мозга, центральную нейротоксичность, дезинтегративное расстройство детского возраста, хронический бронхит, хроническую усталость, хроническую травматическую энцефалопатию (СТЕ), цилиопатии, цирроз (например, цирроз печени, цирроз печени, связанный с хроническим заболеванием печени, первичный билиарный цирроз), связанное с заболеванием ЦНС нарушение половой функции, связанные с заболеванием ЦНС нарушения сна, связанное с болезнью Хантингтона нарушение познавательной функции, когнитивную дисфункцию, когнитивное нарушение (например, сосудистое когнитивное нарушение, легкое когнитивное нарушение, связанное с диабетом когнитивное нарушение, связанное с рассеянным склерозом когнитивное нарушение, связанное с обструктивным апноэ во сне когнитивное нарушение, связанное с шизофренией когнитивное нарушение (CIAS), связанное с серповидно-клеточной анемией когнитивное нарушение, сотрясение мозга, врожденный миастенический синдром, заболевание соединительной ткани, последствия церебрального инфаркта (апоплексию головного мозга), консервирование кровезаместителей у пациентов с травмой, синдром CREST, болезнь Крона, муковисцидоз (CF), бредовое расстройство, деменцию (например, сосудистую деменцию, постинсультную деменцию, деменцию с тельцами Леви, деменцию с дегенерацией лобной доли, деменцию с лобно-височной долевым дегенерацией, деменцию с кортикобазальной дегенерацией, деменцию при болезни Крейтцфельда-Якоба, деменцию при ВИЧ, мультиинфарктную деменцию, послеоперационную деменцию, деменцию вследствие одного инфаркта в «стратегической» области, связанную с ВИЧ деменцию (включая бессимптомное нейрокогнитивное нарушение (ANI), незначительное нейрокогнитивное нарушение

(MND), связанную с ВИЧ деменцию (HAD, также называемую комплексом СПИДа и деменции [ADC] или ВИЧ-энцефалопатией), пресенильную деменцию (легкое когнитивное нарушение, MCI), смешанную деменцию, деменцию Бинсвангера (подкорковую артериосклеротическую энцефалопатию), деменцию при болезни Паркинсона), демиелинизацию, депрессию, депрессивное расстройство, дерматомиозит, диабетическую ангиопатию, диабетический макулярный отек, диабетические ангиопатии, диабетические язвы или раны (например, диабетическую язву стопы), заболевания, родственные или связанные с метаболическим синдромом (например, ожирение, диабет, инсулинорезистентность, повышенный уровень глюкозы натощак, повышенный уровень инсулина натощак, повышенный уровень липидов), заболевания, связанные с подавлением нейромедиаторов, заболевания, связанные с нарушением мозгового кровообращения, заболевания, связанные с нарушением нейродегенерации, заболевания, связанные с нарушением синаптической функции, заболевания, связанные с нейровоспалением, заболевания, связанные с нейротоксичностью, заболевания органов мужской и женской мочеполовой системы (доброкачественные и злокачественные), нарушения концентрации у детей с проблемами в обучении и памяти, синдром Дауна, наркоманию, вызванный употреблением наркотических средств психоз, синдром сухого глаза, мышечную дистрофию Дюшенна, контрактуру Дюпюитрена, дискинезию (например, острую дискинезию, хроническую или позднюю дискинезию, немоторную дискинезию, леводопа-индуцированную дискинезию (LID)), дисменорею (например, первичную дисменорею, вторичную дисменорею), диспареурию, дисфагию, дистонию (например, генерализованную дистонию, фокальную дистонию, сегментарную дистонию, сцепленную с полом дистонию, промежуточную дистонию, острую дистоническую реакцию, наследственную или первичную дистонию), отек, электролитные нарушения (например, гиперкалиемию, гипонатриемию), эмфизему, эндометриоз, эндотелиальную дисфункцию или травму и заболевания, связанные с эндотелиальной дисфункцией, эректильную дисфункцию, ахалазию пищевода, болезнь Фабри, женскую половую дисфункцию, например, нарушение сексуального возбуждения у женщин), фибромиалгию, фиброз (например, эндомиокардиальный фиброз, фиброз предсердий, интерстициальный фиброз сердца, фиброз сердца, фиброз легких, фиброз глаз, фиброз кожи, фиброз кишечника, ренальный фиброз или фиброз почек, интерстициальный фиброз почек, фиброз легких, идиопатический фиброз легких, прогрессирующий массивный фиброз легких, фиброз печени, фиброз средостения, забрюшинный фиброз, артрофиброз, фиброз костного мозга, миелофиброз, остеомиелофиброз, лучевой фиброз, фиброз поджелудочной железы), синдром ломкой X-хромосомы, функциональную диспепсию, гастропарез, болезнь Гоше, общие нарушения концентрации, общий психоз, глаукому, глиобластому, гломерулосклероз (например, гломерулонефрит, острый гломерулонефрит, гломерулосклероз, очаговый сегментарный гломерулосклероз), гранулемы, травму головы, нарушение слуха (например, частичную потерю слуха, полную потерю слуха, частичную глухоту, полную глухоту, вызванную воздействием

шума потерю слуха), болезнь сердца (например, ремоделирование миокарда левого желудочка, систолическую дисфункцию левого желудочка, ишемическую кардиомиопатию, дилатационную кардиомиопатию, алкогольную кардиомиопатию, кардиомиопатию при болезни накопления, врожденные пороки сердца, снижение коронарного кровотока, диастолическую или систолическую дисфункцию, коронарную недостаточность, острый коронарный синдром, болезнь коронарных артерий, аритмии, уменьшение преднагрузки на желудочек, гипертрофию сердца, гипертрофию правого сердца, нарушения ритма сокращений предсердий и желудочков и нарушения сердечной проводимости, атриовентрикулярные блокады I-III степени (AVB I-III), суправентрикулярную тахикардию, преждевременное сокращение желудочков, фибрилляцию предсердий, трепетание предсердий, фибрилляцию желудочков, трепетание желудочков, желудочковую тахикардию, двунаправленную тахикардию, предсердные и желудочковые экстрасистолы, экстрасистолы из AV-узла, синдром слабости синусового узла, AV-реципрокную тахикардию, синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта, миокардиальную недостаточность, хронический, острый или вирусный миокардит, кардиогенный шок, ремоделирование сердца), сердечную недостаточность (HF; например: сердечную недостаточность с сохраненной фракцией выброса (HFPEF), сердечную недостаточность с уменьшенной фракцией выброса (HFREF), острую сердечную недостаточность, хроническую сердечную недостаточность, острые фазы существующей хронической сердечной недостаточности (ухудшение сердечной недостаточности), преходящую сердечную недостаточность, постострую сердечную недостаточность, систолическую сердечную недостаточность, диастолическую сердечную недостаточность, застойную сердечную недостаточность, острую декомпенсированную сердечную недостаточность, правожелудочковую недостаточность, недостаточность работы всего сердца, сердечную недостаточность с высоким выбросом, сердечную недостаточность с пороками сердца, сердечную недостаточность при диабете, сердечную недостаточность/кардиоренальный синдром, недостаточность работы правого отдела сердца), высокую концентрацию ингибитора активатора плазминогена 1 (PAI-1), высокие уровни фибриногена и липопротеинов низкой плотности, гистиоцитоз X, болезнь Хантингтона или хорею (HD), гипераммониемию и связанные с ней состояния, гипертензию (например, артериальную гипертензию, стойкую гипертензию, гипертензию при диабете, идиопатическую гипертензию, эссенциальную гипертензию, вторичную гипертензию, гестационную гипертензию, портальную гипертензию, системную гипертензию, преэклампсию, повышенное острое и хроническое коронарное кровяное давление), гипертонию, гипертрофические рубцы, гипоактивное расстройство полового влечения, гипоперфузию, импотенцию, воспалительное заболевание кишечника (например, болезнь Крона, неспецифический язвенный колит), вызванное церебральной малярией воспаление, вызванное инфекционным заболеванием воспаление, воспалительную реакцию при периоперативной помощи, агрегацию тромбоцитов, умственную отсталость, перемежающуюся хромоту, интерстициальный цистит (IC),

интрадиализную гипотензию, ишемию (например, церебральную ишемию, ишемию миокарда, тромбоэмболическую ишемию, критическую ишемию конечностей), келоидные рубцы, заболевание почек (например, хроническое заболевание почек, острую и хроническую почечную недостаточность, острую и хроническую почечную недостаточность, последствия почечной недостаточности, почечную недостаточность, связанную с отеком легких, почечную недостаточность, связанную с HF, почечную недостаточность, связанную с уремией или анемией, первичное заболевание почек, врожденное заболевание почек, прогрессирование поликистозной болезни почек, отторжение почечного трансплантата, вызванную иммунным комплексом болезней почек, аномально сниженную экскрецию креатинина и/или воды, аномально повышенные концентрации мочевины, азота, калия и/или креатинина в крови, измененную активность почечных ферментов (например, глутамилсинтетазы), изменение осмолярности мочи или объема мочи, повышенную микроальбуминурию, макроальбуминурию, поражения клубочков и артериол, тубулярную дилатацию, гиперфосфатемию, сосудистое заболевание почек, кисты почки, отек почек вследствие сердечной недостаточности), психоз Корсакова, активацию лейкоцитов, индуцированное леводопой аддиктивное поведение, каплевидную склеродермию, связанные с липидами нарушения, (например, чрезмерное ожирение, избыточный подкожный жир, гиперлипидемию, дислипидемию, гиперхолестеринемию, снижение холестерина липопротеинов высокой плотности (HDL-холестерина), умеренно повышенный уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (LDL-холестерина), гипертриглицеридемию, гиперглицеридемию, гиполипидемию, ситостеролемию, жировое заболевание печени, стеатоз печени или аномальное накопление липидов в печени, стеатоз сердца, почек или мышц, ситостеролемию, ксантоматоз, болезнь Танжера), заболевания печени (например, сосудистые заболевания печени, активацию звездчатых клеток печени, накопление коллагена при фиброзе печени и общего коллагена, заболевание печени некровоспалительного и/или иммунологического генеза, холестатические заболевания печени, связанные с гранулематозными заболеваниями печени, холестатическое заболевание печени, связанное со злокачественными новообразованиями печени, холестатическое заболевание печени, связанное с внутрипеченочным холестазом при беременности, холестатическое заболевание печени, связанное с гепатитом, холестатическое заболевание печени, связанное с сепсисом, холестатическое заболевание печени, связанное с лекарственными средствами или токсинами, холестатическое заболевание печени, связанное с реакцией трансплантат против хозяина, холестатическое заболевание печени после трансплантации печени, холестатическое заболевание печени, связанное с холедохолитиазом, холестатическое заболевание печени, связанное с опухолью желчных протоков, холестатическое заболевание печени, связанное с раком поджелудочной железы, холестатическое заболевание печени, связанное с синдромом Мириizzi, холестатическое заболевание печени, связанное с СПИДом, холангиопатию, холестатическое заболевание печени, связанное с паразитами, холестатическое

заболевание печени, связанное с шистосомозом, гепатит, неалкогольный стеатогепатит (NASH), неалкогольную жировую болезнь печени (NAFLD), веноокклюзионное заболевание печени (VOD), синдром обструкции синусоидов печени (SOS), печеночную энцефалопатию), локальный тромбоз, синдромы поражения нижних отделов мочевыводящих путей (LUTS), стеноз поясничного отдела позвоночника, волчаночный нефрит, волчанку или системную красную волчанку, эритематоз, микроальбуминурию, нарушения микроциркуляции, мигрени, незначительные нейрокогнитивные расстройства (MND), кольцевидную склеродермию, болезнь моямая, множественный лакунарный инфаркт, синдром полиорганной дисфункции (MODS), полиорганную недостаточность (MOF), рассеянный склероз (MS, включая клинически изолированный синдром (CIS), рецидивирующий-утехающий MS (RRMS), первичный прогрессирующий MS (PPMS), вторичный прогрессирующий MS (SPMS)), множественную системную атрофию (MSA), инфаркт миокарда или инфаркт (например, инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, старый инфаркт миокарда), миопическую хориоидальную неоваскуляризацию, невусы, наркотическую зависимость, нефропатии (например, диабетическую нефропатию, недиабетическую нефропатию, нефрит, индуцированную токсинами нефропатию, индуцированную контрастным веществом нефропатию, диабетический или недиабетический нефросклероз, нефротический синдром, пиелонефрит, нефрогенный фиброз), нейродегенеративные заболевания, нейрогенный мочевой пузырь и недержание мочи, нейровоспаление, неврологические расстройства, связанные со снижением выработки оксида азота, нервно-мышечные заболевания (например, мышечную дистрофию Дюшенна (DMD), мышечную дистрофию Беккера (BMD), тазово-плечевую форму мышечной дистрофии, дистальные миопатии, миотонические дистрофии типа I и типа II, лице-лопаточно-перонеальную мышечную дистрофию, аутосомную и X-сцепленную мышечную дистрофию Эмери-Дрейфуса, окулофаренгиальную мышечную дистрофию, боковой амиотрофический склероз, атрофию остистой мышцы (SMA)), нейромиеелит зрительного нерва, невропатии (например, периферическую невропатию, вегетативную невропатию, связанную с поражением центральной нервной системы невропатию, индуцированную химиотерапией невропатию, диабетическую невропатию, вызывающие боль невропатии, невропатическую боль, не вызывающие боль невропатии, вызывающую боль диабетическую невропатию, не вызывающую боль диабетическую невропатию, связанные с заболеванием ЦНС невропатии (например, рассеянный склероз (MS), лучевую невропатию), невропатическую боль, связанную с опоясывающим лишаем, невропатическую боль, связанную с операцией на позвоночнике), обсессивно-компульсивное расстройство (OCD), облитерирующий тромбоангинит, обструктивную уропатию, эозинофильный фасцит, остеопороз, гиперактивный мочевой пузырь, боль (например, острую боль, центральный болевой синдром, воспалительную боль, послеоперационную боль, тоническую боль, висцеральную боль, боль в виде перемежающейся хромоты, редкие болевые признаки (например, ацетазоламид-

чувствительную миотонию, синдром аутоэритроцитарной сенсibilизации, аутосомно-доминантную болезнь Шарко-Мари-Тута типа 2V, аутосомно-доминантную временную болезнь Шарко-Мари-Тута с невропатической болью, аутосомно-рецессивную тазово-плечевую форму мышечной дистрофии типа 2A, связанную с каналопатией врожденную нечувствительность к боли, хроническую боль, требующую интраспинальной анальгезии, комплексный регионарный болевой синдром, комплексный регионарный болевой синдром типа 1, комплексный регионарный болевой синдром типа 2, врожденную нечувствительность к боли с гипергидрозом, врожденную нечувствительность к боли с тяжелой умственной отсталостью, врожденную нечувствительность к болевому синдрому с гипогидрозом, диффузную пальмоплантарную кератодермию с причиняющими боль трещинами, наследственный эпизодический болевой синдром, наследственный эпизодический болевой синдром с преимущественно поражением нижних конечностей, наследственный эпизодический болевой синдром с поражением преимущественно верхней части тела, наследственные причиняющие боль келоиды, наследственную сенсорно-вегетативную невропатию типа 4, наследственную сенсорно-вегетативную невропатию типа 5, наследственную сенсорно-вегетативную невропатию типа 7, интерстициальный цистит, причиняющие боль орбитальные и системные нейрофибромы-синдром «марфаноидного» вида, пароксизмальное крайнее болевое расстройство, персистирующую идиопатическую лицевую боль, качественные или количественные дефекты кальпаина, синдром Толоса-Ханта)), панкреатит, паническое расстройство, болезнь Паркинсона, паркинсонизм плюс, дисфагия Паркинсона, патологические расстройства пищевого поведения, боль в области таза, заболевание периферических сосудов (например, заболевание периферических артерий, окклюзию периферических артерий, периферическую эмболию, нарушения периферической перфузии), перитонит, глубокое нарушение развития, болезнь Пейрони, синдром Пика, полихондрит, полимиозит, постгерпетическую невралгию, посттравматическое повреждение головы, посттравматическое стрессовое расстройство (PTSD), преждевременное семяизвержение, прогрессирующий надъядерный паралич, гипертрофию предстательной железы, заболевание легких (например, плекогенную легочную артериопатию, бронхоконстрикцию или легочную бронхоконстрикцию, сосудистое заболевание легких, хроническую обструктивную болезнь легких (COPD), легочный капиллярный гемангиоматоз, лимфангиоматоз и сдавленные легочные сосуды (например, вследствие аденопатии, опухоли или фиброзирующего медиастинита), ремоделирование легочных сосудов, легочную гипертензию), легочную гипертензию (РН, например, легочную артериальную гипертензию (РАН), первичную РН, вторичную РН, спорадическую РН, прекапиллярную РН, идиопатическую РН, связанную с заболеванием левого желудочка РН, связанную с ВИЧ РН, связанную с SCD РН, связанную с тромбоэмболией РН (хроническую тромбоэмболическую РН или СТЕРН), связанную с саркоидозом РН, связанную с хронической обструктивной болезнью легких РН, связанную с острым респираторным дистресс-синдромом (ARDS) РН, связанную с острым повреждением

легких РН, связанную с недостатком альфа-1-антитрипсина (ААТД) РН, связанную с эмфиземой легких (например, эмфиземой, вызванной курением) РН, связанную с заболеванием легких РН, связанную с гипоксемией РН, связанную со склеродермией РН, связанную с муковисцидозом (CF) РН, связанную с дисфункцией левого желудочка РН, связанную с гипоксемией РН, РН (группы ВОЗ I, II, III, IV и V), связанную с заболеванием митрального клапана РН, связанную с перикардитом РН, связанную с констриктивным перикардитом РН, связанную со стенозом аорты РН, связанную с дилатационной кардиомиопатией РН, связанную с гипертрофической кардиомиопатией РН, связанную с рестриктивной кардиомиопатией РН, связанную с фиброзом предсердия РН, связанную с фиброзом легких РН, связанную с аномальным дренажем легочных вен РН, связанную с веноокклюзионной болезнью легких РН, связанную с легочным васкулитом РН, связанную с коллагеновым сосудистым заболеванием РН, связанную с врожденным пороком сердца РН, связанную с легочной венозной гипертензией РН, связанную с интерстициальным заболеванием легких РН, связанную с нарушенным дыханием во сне РН, связанную с хронической обструкцией дыхательных путей РН, связанную с обструктивным апноэ во сне РН, связанную с центральным апноэ во сне РН, связанную со смешанным апноэ во сне РН, связанную с нарушениями в виде альвеолярной гиповентиляции РН, связанную с постоянным нахождением на большой высоте РН, связанную с заболеванием легких у новорожденных РН, связанную с альвеолярно-капиллярной дисплазией РН, связанную с серповидно-клеточной анемией РН, связанную с другими нарушениями свертывания крови РН, связанную с хронической тромбоэмболией РН), радикулопатию, болезнь Рейно, синдром Рейно (первичный или вторичный), рефрактерную эпилепсию, синдром Ренпеннинга, реперфузионное повреждение (например, ишемическое-реперфузионное повреждение, ишемию-реперфузию, связанную с трансплантацией органа), рестеноз (например, рестеноз, развившийся после тромболитической терапии, после чрескожной транслюминальной ангиопластики (РТА), после транслюминальной коронарной ангиопластики (РТСА), после трансплантации сердца или после операций шунтирования), ретинопатии (например, диабетическую ретинопатию, недиабетическую ретинопатию, непролиферативную диабетическую ретинопатию, пролиферативную витроретинопатию, периферическую дегенерацию сетчатки, окклюзию вен сетчатки), синдром Ретта, ревматоидное или ревматическое заболевание (например, артрит, ревматоидный артрит), саркоидоз, саркоиды, шистосомоз, шизоаффективное расстройство, шизофрению, шизофрению с деменцией, склеродермию (например, локализованную склеродермию или ограниченную склеродермию, системную склеродермию), склероз, (например, склероз почки, прогрессирующий склероз, склероз печени, первичный склерозирующий холангит, склероз желудочно-кишечного тракта, склероз гиппокампа, очаговый склероз, первичный латеральный склероз, остеосклероз, отосклероз, атеросклероз, туберозный склероз, системный склероз), сепсис или септический шок или анафилактический шок, серповидно-клеточную анемию, серповидно-клеточную болезнь, синдром Шегрена, нарушения сна-бодрствования,

синдром Снеддона, спазмы (например, коронарные спазмы, сосудистые спазмы, спазмы периферических артерий), повреждение спинного мозга, спинальную мышечную атрофию, подвывихи позвоночника, спиноцеребеллярные атаксии, болезнь Стила-Ричардсона-Ольшевского (прогрессирующий надъядерный паралич), инсульт, субарахноидальное кровоизлияние, подкорковую артериосклеротическую энцефалопатию, обмороки, тауопатии, напряжение, дегенерацию таламуса, тромбоэмболические или тромбогенные расстройства, транзиторные ишемические атаки (TIA), черепно-мозговые травмы, тубулоинтерстициальные заболевания, язвы, миома матки, вагинальную атрофию, клапанные поражения (например, стеноз митрального клапана, регургитацию, недостаточность или некомпетентность митрального клапана, стеноз аортального клапана, недостаточность аортального клапана, недостаточность трехстворчатого клапана, стеноз клапана легочной артерии, недостаточность клапана легочной артерии, комбинированные клапанные поражения), сосудистое заболевание головного мозга, сосудистое нарушение, вызванное сердечными и почечными осложнениями, транссудацию или проницаемость сосудов, васкулит (например, тромботический васкулит, окклюзионный тромботический васкулит, болезнь Кавасаки, артериит, аортит), вазоокклюзивный криз, недостаточность венозных трансплантатов, влажную возрастную дегенерацию желтого пятна и синдром Вильямса.

[0094] Используемый здесь термин «заболевание» относится к любому отклонению или нарушению нормальной структуры или функции любой части тела, органа или системы, которое проявляется характерным набором симптомов и признаков, и этиология, патология и прогноз которого может быть известна или неизвестна. Термин «заболевание» охватывает другие связанные термины, такие как расстройство и состояние (или медицинское состояние), а также синдромы, которые определяются как комбинация симптомов, возникающих по одной причине или обычно встречающихся вместе, с целью составления четкой клинической картины. В некоторых вариантах осуществления термин «заболевание» относится к медицинскому или патологическому заболеванию, опосредованному sGC, cGMP и/или NO.

[0095] Используемые здесь термины «субъект» и «пациент» используются взаимозаменяемо. Термины «субъект» и «пациент» относятся к животному (например, птице, такой как курица, перепел или индейка, или млекопитающему), конкретно, к «млекопитающему», включая не являющееся приматом млекопитающее (например, корову, свинью, лошадь, овцу, кролика, морскую свинку, крысу, кошку, собаку и мышь) и примата (например, обезьяну, шимпанзе и человека) и, более конкретно, человека. В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой не являющееся человеком животное, такое как сельскохозяйственное животное (например, лошадь, корова, свинья или овца) или домашнее животное или любимое домашнее животное (например, собака, кошка, мышь, крысы, хомяки, песчанки, морская свинка или кролик). В некоторых вариантах субъектом является человек.

[0096] Настоящим изобретением также обеспечивается способ лечения одного из

указанных выше заболеваний у субъекта, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли субъекту, нуждающемуся в лечении. Альтернативно, настоящим изобретением обеспечивается соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль для применения при лечении одного из этих заболеваний у субъекта, нуждающегося в лечении. В настоящее изобретение также включено применение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли для производства лекарственного средства для лечения одного из вышеуказанных заболеваний у субъекта, нуждающегося в лечении. Настоящим изобретением, кроме того, обеспечивается способ изготовления или производства лекарственного средства, применимого для лечения одного из этих заболеваний, включающий применение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли.

[0097] Используемый здесь термин «биологический образец» относится к образцу *in vitro* или *ex vivo* и включает, без ограничения, клеточные культуры или их экстракты; биопсийный материал, полученный от млекопитающего, или его экстракты; кровь, слюну, мочу, фекалии, сперму, слезы, лимфатическую жидкость, жидкость внутри глаза, стекловидное тело, спинномозговую жидкость (CSF) или другие жидкости организма или их экстракты.

[0098] Термин «лечить», «лечение» или «лечение» в отношении заболевания относится к смягчению или устранению причины и/или последствий заболевания. В одном варианте осуществления термины «лечить», «лечение» и «лечение» относятся к уменьшению или ослаблению прогрессирования, тяжести и/или продолжительности заболевания или ослаблению одного или более симптомов заболевания (т.е. «управлению» без «излечения» заболевания). В конкретных вариантах осуществления термин «лечить»; «лечение» и «лечение» относятся к улучшению по крайней мере одного измеримого физического параметра заболевания. В других вариантах осуществления термины «лечить», «лечение» и «лечение» относятся к ингибированию прогрессирования заболевания либо физически, например, посредством стабилизации различного симптома, либо физиологически, например, посредством стабилизации физиологического параметра, или и так, и иначе.

[0099] Описанные здесь соединения и фармацевтические композиции могут использоваться отдельно или в комбинированной терапии для лечения заболевания, опосредованного, регулируемого или находящегося под влиянием sGC, cGMP и/или NO.

[0100] В других вариантах осуществления настоящим изобретением обеспечивается способ стимулирования активности sGC в биологическом образце, включающий приведение указанного биологического образца в контакт с соединением или композицией по настоящему изобретению. Использование стимулятора sGC в биологическом образце полезно для ряда целей, известных специалисту в данной области техники. Примеры таких целей включают, без ограничения, биологические анализы и хранение биологических образцов.

Комбинированные терапии

[0101] Используемые здесь термины «в комбинации» (как в выражении «в комбинированной терапии») или «совместное введение» могут использоваться взаимозаменяемо для обозначения применения более одной терапии (например, одного или более терапевтических средств). Использование этих терминов не ограничивает порядок, в котором терапии (например, терапевтические средства) вводится субъекту.

[0102] Описанные здесь соединения и фармацевтические композиции могут использоваться в комбинированной терапии с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами. Для комбинированного лечения более чем одним активным агентом, когда активные агенты находятся в отдельных лекарственных препаратах, активные агенты могут вводиться отдельно или совместно. Кроме того, введение одного элемента может осуществляться до, одновременно или после введения другого агента.

[0103] При использовании в комбинированной терапии с другими агентами «терапевтически эффективное количество» соединений и фармацевтических композиций, описанных здесь, и другого агента или агентов будет зависеть от типа используемого лекарственного средства. Подходящие дозы известны для разрешенных агентов и могут быть отрегулированы специалистом в соответствии с состоянием субъекта, типом состояния(й), подвергаемого лечению, и количеством использованного соединения, описанного здесь. В случаях, когда количество в прямой форме не указано, следует полагаться на эффективном количестве.

[0104] В некоторых вариантах осуществления совместное введение или комбинированная терапия включает введение первого и второго количеств соединений по существу одновременно, например, в одной фармацевтической композиции, например капсуле или таблетке, имеющей фиксированное соотношение первого и второго количеств, или в нескольких отдельных капсулах или таблетках для каждого соединения. Кроме того, такое совместное введение также включает применение каждого соединения последовательно в любом порядке.

[0105] Когда совместное введение включает раздельное введение первого количества соединения формулы I и второго количества дополнительного терапевтического средства, соединения вводят достаточно близко во времени для достижения желаемого терапевтического эффекта. Например, промежуток времени между каждым введением, которое может привести к желаемому терапевтическому эффекту, может варьироваться от минут до часов и может быть определен с учетом свойств каждого соединения, таких как активность, растворимость, биодоступность, полупериод существования в плазме и кинетический профиль. Например, соединение формулы I и второе терапевтическое средство можно вводить в любом порядке в пределах приблизительно 24 часов друг от друга, в пределах приблизительно 16 часов друг от друга, в пределах приблизительно 8 часов друг от друга, в пределах приблизительно 4 часов друг от друга, в пределах приблизительно 1 часа друг от друга или в пределах

приблизительно 30 минут друг от друга.

[0106] Примеры других терапевтических средств, которые можно комбинировать с соединением формулы I или его фармацевтически приемлемой солью, вводимых либо отдельно, либо в одной и той же фармацевтической композиции, включают, без ограничения этим:

(1) происходящий из эндотелия рилизинг-фактор (EDRF) или газ NO.

(2) Доноры NO, такие как нитрозотиол, нитрит, сиднонимин, NONOат, N-нитрозамин, N-гидроксилнитрозамин, нитрозимин, нитротирозин, диазетин-диоксид, оксатриазол-5-имин, оксим, гидроксиламин, N-гидроксигуанидин, гидроксимочевину или фуроксан. Некоторые примеры этих типов соединений включают: глицерилтринитрат (также известный как GTN, нитроглицерин, нитроглицерин и тринитроглицерин), глицерин азотный эфир; нитропруссид натрия (SNP), в случае которого молекула оксида азота координируется металлом железом, образуя квадратно-бипирамидальный комплекс; 3-морфолиносиднонимин (SIN-1), цвиттер-ионное соединение, образованное путем объединения морфолина и сиднонимина; S-нитрозо-N-ацетилпеницилламин (SNAP), N-ацетилированное производное аминокислоты с нитрозотиольной функциональной группой; диэтилентриамин/NO (DETA/NO), соединение оксида азота, ковалентно связанное с диэтилентриамином; м-нитроксиметилфениловый эфир ацетилсалициловой кислоты. Более конкретные примеры некоторых из этих классов доноров NO включают: классические нитровазодилататоры, такие как органические эфиры азотной и азотистой кислоты, включая нитроглицерин, амилнитрит, изосорбида динитрат, изосорбида 5-мононитрат и никорандил; изосорбид (Dilatrate®-SR, Imdur®, Ismo®, Isordil®, Isordil®, Titrados®, Monoket®), 3-морфолиносиднонимин; хлоргидрат линсидомина («SIN-1»); S-нитрозо-N-ацетилпеницилламин («SNAP»); S-нитрозоглутатион (GSNO), нитропруссид натрия, моноэтиловый эфир S-нитрозоглутатиона (GSNO-эфир), 6-(2-гидрокси-1-метилнитрозогидразино)-/N-метил-1-гексанамин или диэтиламин NONOат.

(3) Другие вещества, которые увеличивают концентрации cGMP, такие как протопорфирин IX, арахидоновая кислота и производные фенилгидразина.

(4) Синтетические субстраты для синтазы оксида азота: например, аналоги на основе L-аргинина, n-гидроксигуанидина, такие как N[G]-гидрокси-L-аргинин (NOHA), 1-(3,4-диметокси-2-хлорбензилиденамино)-3-гидроксигуанидин и PR5 (1-(3,4-диметокси-2-хлорбензилиденамино)-3-гидроксигуанидин); производные L-аргинина (такие как гомо-Arg, гомо-NOHA, N-трет-бутилокси- и N-(3-метил-2-бутенил)окси-L-аргинин, канаванин, эпсилон-гуанидин-капроовая кислота, агматин, гидроксил-агматин и L-тирозил-L-аргинин); N-алкил-N'-гидроксигуанидины (такие как N-циклопропил-N'-гидроксигуанидин и N-бутил-N'-гидроксигуанидин), N-арил-N'-гидроксигуанидины (такие как N-фенил-N'-гидроксигуанидин и его пара-замещенные производные, которые имеют заместители -F, -Cl, -метил, -ОН, соответственно); производные гуанидина, такие как 3-(трифторметил)пропилгуанидин.

(5) Соединения, которые увеличивают транскрипцию eNOS.

(6) NO-независимые гем-независимые активаторы sGC, включающие, но без ограничения этим: BAY 58-2667 (описанный в патентной публикации DE19943635); HMR-1766 (атацигуат натрия, описанный в патентной публикации WO 2000002851); S 3448 (2-(4-хлорфенилсульфониламино)-4,5-диметокси-N-(4-(тиоморфолин-4-сульфонил)фенил)бензамид (описанный в патентных публикациях DE19830430 и WO2000002851) и HMR-1069 (Sanofi-Aventis).

(7) Гем-зависимые, NO-независимые стимуляторы sGC, включающие, но без ограничения этим: YC-1 (смотрите патентные публикации EP667345 и DE19744026); риоцигуат (BAY 63-2521, Adempas®, описанный в DE19834044); нелицигуат (BAY 60-4552, описанный в WO 2003095451); верицигуат (BAY 1021189); BAY 41-2272 (описанный в DE19834047 и DE19942809); BAY 41-8543 (описанный в DE19834044); этрицигуат (описанный в WO 2003086407); CFM-1571 (описанный в патентной публикации WO2000027394); A-344905, его акриламидный аналог A-350619 и аминопиримидиновый аналог A-778935; и

другие стимуляторы sGC, описанные в одной из публикаций US20090209556, US8455638, US20110118282 (WO2009032249), US20100292192, US20110201621, US7947664, US8053455 (WO2009094242), US20100216764, US8507512, (WO2010099054) US20110218202 (WO2010065275), US20130012511 (WO2011119518), US20130072492 (WO2011149921), US20130210798 (WO2012058132) и Tetrahedron Letters (2003), 44(48): 8661-8663; и

IW-1973 and IW1701.

(8) Соединения, которые ингибируют деградацию cGMP и/или cAMP, такие как:

ингибиторы PDE1, ингибиторы PDE2, ингибиторы PDE3, такие как, например, амринон, милринон, эноксимон, веснаринон, пимобендан и олпринон, ингибиторы PDE4, такие как, например, ролумиласт, ингибиторы PDE5, такие как, например, силденафил (Viagra®) и родственные ему агенты, такие как аванафил, лоденафил, мироденафил, цитрат силденафила (Revatio®), тадалафил (Cialis® или Adcirca®), варденафил (Levitra®) и уденафил; аллпростадил; дипиридамола и PF-00489791; ингибиторы PDE6, ингибиторы PDE9, такие как, например, PF-04447943, ингибиторы PDE10, такие как, например, PF-02545920 (PF-10) и ингибиторы PDE11.

(9) Блокаторы кальциевых каналов следующих типов:

блокаторы кальциевых каналов дигидропиридины, такие как амлодипин (Norvasc®), аранидипин (Sapresta®), азельнидипин (Calblock®), барнидипин (НуроСа®), бенидипин (Coniel®), цилнидипин (Atelec®, Cinalong®, Siscard®), клевидипин (Cleviprex®), дилтиазем, эфонидипин (Landel®), фелодипин (Plendil®), лацидипин (Motens®, Lacipil®), лерканидипин (Zanidip®), манидипин (Calslot®, Madipine®), никардипин (Cardene®, Carden SR®), нифедипин (Procardia®, Adalat®), нилвадипин (Nivadil®), нимодипин (Nimotop®), нисолдипин (Baymycard®, Sular®, Syscor®), нитрендипин (Cardif®, Nitrepin®, Baylotensin®), пранидипин (Acalas®) и испрадипин (Lomir®);

блокаторы кальциевых каналов фенилалкиламины, такие как верапамил (Calan®), Isoptin®); и галлопамил (Procorum®, D600);

бензотиазепины, такие как дилтиазем (Cardizem®); и

неселективные ингибиторы кальциевых каналов, такие как мибефрадил, бепридил, флуспирилен и фендилин.

(10) Антагонисты рецепторов эндотелина (ERA), такие как двойной (ET_A и ET_B) антагонист рецепторов эндотелина бозентан (Tracleer®), ситаксентан (Thelin®) или амбрисентан (Letairis®).

(11) Производные или аналоги простаглицлина, такие как простаглицлин (простаглицлин I₂), эпопростенол (синтетический простаглицлин, Flolan®), трепростинил (Remodulin®), илопрост (Iloprost®), илопрост (Ventavis®); и пероральные и ингаляционные формы Remodulin® в стадии разработки.

(12) Антигиперлипидемические средства, такие как следующие типы:

секвестранты желчных кислот, такие как холестирамин, колестипол, колестилан, колесевелам или севеламер;

статины, такие как аторвастатин, симвастатин, ловастатин, флувастатин, питавастатин, розувастатин и правастатин;

ингибиторы абсорбции холестерина, такие как эзетимиб;

другие гиполипидемические средства, такие как этиловый эфир икосапента, этиловые эфиры омега-3-кислот, редукол;

производные фибриновой кислоты, такие как клофибрат, безафибрат, клинофибрат, гемфиброзил, ронифибрат, бинифибрат, фенофибрат, ципрофибрат, холин фенофибрат;

производные никотиновой кислоты, такие как аципимокс и ниацин;

комбинации статинов, ниацина и добавок, ингибирующих всасывание холестерина в кишечнике, (эзетимиба и других), и фибратов; и

антиагреганты, такие как бисульфат клопидогреля.

(13) Антикоагулянты, такие как следующие типы:

кумарины (антагонисты витамина К), такие как варфарин (Coumadin®)), ценокумарол, фенпрокумон и фениндион;

гепарин и его производные, такие как низкомолекулярный гепарин, фондапаринукс и идрапаринукс;

прямые ингибиторы тромбина, такие как аргатробан, лепирудин, бивалирудин, дабигатран и ксимелагатран (Exanta®); и

тканевые активаторы плазминогена, используемые для растворения сгустков и разблокирования артерий, такие как альтеплаза.

(14) Антиагреганты, такие как, например, топидогрел, тиклопидин, дипиридамола и аспирин.

(15) ингибиторы АПФ, например, следующих типов:

сульфгидрилсодержащие агенты, такие как каптоприл (Capoten®) и зофеноприл;

дикарбоксилатсодержащие агенты, такие как эналаприл (Vasotec/Renitec®), рамиприл (Altace®/Tritace®/Ramace®/Ramiwin®), квинаприл (Accupril®), периндоприл (Coversyl®/Aceon®), лизиноприл (Lisodur®/Lopril®/Novatec®/Prinivil®/Zestril®) и бенazeприл (Lotensin®);

фосфонатсодержащие агенты, такие как фозиноприл;

встречающиеся в природе ингибиторы ACE (АПФ), такие как казокинины и лактокинины, которые являются продуктами распада казеина и сыворотки, которые естественно встречаются после приема молочных продуктов, особенно кисломолочных;

лактотрипептиды Val-Pro-Pro и Ile-Pro-Pro, продуцируемые пробиотиком *Lactobacillus helveticus* или происходящие из казеина, также обладающие ингибирующей АПФ и антигипертензивной функциями;

другие ингибиторы АПФ, такие как алацеприл, делаприл, цилазаприл, имидаприл, трандолаприл, темокаприл, мозексиприл и пираприл.

(16) Дополнительную кислородную терапию.

(17) Бета-блокаторы, такие как следующие типы:

неселективные агенты, такие как алпренолол, буциндолол, картеолол, карведилол, лабеталол, надолол, пенбутолол, пиндолол, окспренолол, ацебутолол, соталол, мепиндолол, целипролол, аротинолол, третатолол, амосулалол, нипрадилол, пропранолол и тимолол;

β_1 -селективные агенты, такие как цебутолол, атенолол, бетаксолол, бисопролол, целипролол, добутамин гидрохлорид, ирсогладина малеат, карведилол, талинолол, эсмолол, метопролол и небиволол; и β_2 -селективные агенты, такие как бутаксамин.

(18) Антиаритмические средства, такие как следующие типы:

тип I (блокаторы натриевых каналов), такие как хинидин, лидокаин, фенитоин, пропафенон;

тип III (блокаторы калиевых каналов), такие как амиодарон, дофетилид и соталол;

и

тип V, такие как аденозин и дигоксин.

(19) Диуретики, такие как тиазидные диуретики, например хлортиазид, хлорталидон и гидрохлортиазид, бендрофлуметиазид, циклопентиазид, метиклотиазид, политиазид, хинетазон, ксипамид, метолазон, индапамид, циклетанин; петлевые диуретики, такие как фуросемид и торезамид; калийсберегающие диуретики, такие как амилорид, спиронолактон, канреноат калия, эплеренон и триамтерен; комбинации этих агентов; другие диуретики, такие как ацетазоламид и карперитид.

(20) Вазодилататоры прямого действия, такие как гидрохлорид гидралазина, диазоксид, нитропруссид натрия, кадралазин; другие вазодилататоры, такие как изосорбида динитрат и изосорбида 5 -мононитрат.

(21) Экзогенные вазодилататоры, такие как Adenocard® и альфа-блокаторы.

(22) Антагонисты альфа-1-адренорецепторов, такие как празозин, индорамин, урапидил, буназозин, теразозин и доксазозин; предсердный натрийуретический пептид

(ANP), этанол, гистамин-индукторы, тетрагидроканнабинол (THC) и папаверин.

(23) Бронходилататоры следующих типов:

β_2 -агонисты короткого действия, такие как альбутамол или альбутерол (Ventolin®) и тербуталин;

β_2 -агонисты длительного действия (LABA), такие как сальметерол и формотерол; антихолинергические средства, такие как пратропий и тиотропий; и теофиллин, бронходилататор и ингибитор фосфодиэстеразы.

(24) Кортикостероиды, такие как беклометазон, метилпреднизолон, бетаметазон, преднизон, преднизолон, триамцинолон, дексаметазон, флутиказон, флунизолит, гидрокортизон и аналоги кортикостероидов, такие как будесонид.

(25) Диетические добавки, такие как, например, обогащенные омега-3-ПНЖК масла; фолиевая кислота, ниацин, цинк, медь, корень корейского красного женьшеня, гинкго, кора сосны, *Tribulus terrestris*, аргинин, *Avena sativa*, горянка крупноцветковая, корень мака, муира-пуама, пальма сереноа и шведская цветочная пыльца; витамин С, витамин Е, витамин К2; добавки тестостерона, пластырь для трансдермального введения тестостерона; зораксел, налтрексон, бремеланотид и меланотан II.

(26) Антагонисты рецептора PGD2.

(27) Иммунодепрессанты, такие как циклоспорин (циклоспорин А, Sandimmune®, Neoral®), такролимус (FK-506, Prograf®), рапамицин (Sirolimus®, Rapamune®) и другие иммунодепрессанты типа FK-506, микофенолат, например, микофенолата мофетил (CellCept®).

(28) Нестероидные противоастматические средства, такие как β_2 -агонисты, такие как тербуталин, метапротеренол, фенотерол, изоэтарин, альбутерол, сальметерол, битолтерол и пирбутерол; комбинации β_2 -агониста с кортикостероидом, такие как сальметерол-флутиказон (Advair®), формотерол-будесонид (Symbicort®), теофиллин, кромолин, кромолин-натрий, недокромил, атропин, ипратропий, ипратропия бромид и ингибиторы биосинтеза лейкотриенов (зилеутон, BAY1005).

(29) Нестероидные противовоспалительные средства (NSAID), такие как производные пропионовой кислоты, такие как алминопрофен, беноксапрофен, буклоксиновая кислота, карпрофен, фенбуфен, фенопрофен, флупрофен, флурбипрофен, ибупрофен, индопрофен, кетопрофен, миропрофен, напроксен, оксaproзин, пирпрофен, пранопрофен, супрофен, тиапрофеновая кислота и тиксопрофен); производные уксусной кислоты, такие как индометацин, ацетаметацин, алклофенак, клиданак, диклофенак, фенклофенак, фенклозная кислота, фентиазак, фуурофенак, ибуфенак, изоксепак, окспинак, сулиндак, тиопинак, толметин, зидометакцин и зомепирак; производные фенамовой кислоты, такие как флуфенамовая кислота, меклофенамовая кислота, мефенамовая кислота, нифлумовая кислота и толфенамовая кислота; производные бифенилкарбоновой кислоты, такие как дифлунизал и флуфенизал; оксикамы, такие как изоксикам, пироксикам, судоксикам и теноксикан; салицилаты, такие как ацетилсалициловая кислота и сульфасалазин; и пиразолон, такие как апазон,

безпиперилон, фепразон, мофебутазон, оксифенбутазон и фенилбутазон

(30) Ингибиторы циклооксигеназы-2 (COX-2), такие как целекоксиб (Celebrex®), рофекоксиб (Vioxx®), вальдекоксиб, эторикоксиб, парекоксиб и люмиракоксиб; опиоидные анальгетики, такие как кодеин, фентанил, гидроморфон, леворфанол, меперидин, метадон, морфин, оксикодон, оксиморфон, пропоксифен, бупренорфин, буторфанол, дезоцин, налбуфин и пентазоцин;

(31) Антидиабетические средства, такие как инсулин и миметики инсулина; сульфонилмочевины, такие как глибурид, глибенкламид, глипизид, гликлазид, гликвидон, глимепирид, меглинатид, толбутамид, хлорпропамид, ацетогексамид и олазамид; бигуаниды, такие как метформин (Glucophage®); ингибиторы α -глюкозидазы, такие как акарбоза, эпалрестат, воглибоза, миглитол; производные тиазолидинона, такие как росиглитазон (Avandia®), троглитазон (Rezulin®), сиглитазон, пиоглитазон (Actos®) и энглитазон; инсулин-сенситизаторы, такие как пиоглитазон и росиглитазон; стимуляторы секреции инсулина, такие как репаглинид, натеглинид и митиглинид; миметики инкретинов, такие как экзанатид и лираглутид; аналоги амилина, такие как прамлинтид; снижающие уровень глюкозы средства, такие как пиколинат хрома, необязательно в сочетании с биотином; ингибиторы дипептидилпептидазы IV, такие как ситаглиптин, вилдаглиптин, саксаглиптин, алоглиптин и линаглиптин.

(32) Средства, повышающие уровень холестерина HDL (ЛПВП), такие как анацетрапиб и дальцетрапиб.

(33) Препараты против ожирения, такие как гидрохлорид метамфетамина, гидрохлорид амфепрамона (Tenuate®), фентермин (Ionamin®), гидрохлорид бензфетамина (Didrex®), тартрат фендиметразина (Bontril®, Prelu-2®, Plegine®), мазиндол (Sanorex®), орлистат (Xenical®), моногидрат гидрохлорида сибутрамина (Meridia®, Reductil®), римонабант (Acomplia®), амфепрамон, пиколинат хрома; комбинации, такие как фентермин/топирамат, бупропион/налтрексон, сибутрамин/метформин, бупропион SR/зонисамид SR, салметерол, ксинафоат/флутиказона пропионат; гидрохлорид лоркасерина, фентермин/топирамат, цетилистат, эксенатид, лираглутид, гидрохлорид метформина, сибутрамин/метформин, бупропион SR/зонисамид SR, CORT-108297, канаглифлозин, пиколинат хрома, GSK-1521498, LY-377604, метрелептин, обинепитид, P-57AS3, PSN-821, сальметерола ксинафоат/флутиказона пропионат, вольфрамаат натрия, соматропин (рекомбинантный), тесаморелин, тезофензин, велнеперит, зонисамид, белораниб, гемиоксалат, инсулинотропин, ресвератрол, собетиром, тетрагидроканнабиварин и бета-лапахон.

(34) Блокаторы рецепторов ангиотензина, такие как лозартан, валсартан, кандесартан, цилексетил, эпросаран, ирбесартан, телмисартан, олмесартран, медоксомил, азилсартан и медоксомил.

(35) Ингибиторы ренина, такие как алискирена гемифумират.

(36) Агонисты альфа-2-адренорецепторов центрального действия, такие как метилдопа, клонидин и гуанфацин.

- (37) Блокаторы адренергических нейронов, такие как гуанетидин и гуанадрел.
- (38) Агонисты рецептора имидазолина I-1, такие как дигидрогенфосфат рименидина и гидрат гидрохлорида моксонидина.
- (39) Антагонисты альдостерона, такие как спиронолактон и эплеренон.
- (40) Активаторы калиевых каналов, такие как пинацидил.
- (41) Агонисты дофаминовых рецепторов D1, такие как фенолдопама мезилат; другие агонисты дофаминовых рецепторов, такие как ибопамин, допексамин и докарпамин.
- (42) Антагонисты 5-HT₂-рецепторов, такие как кетансерин.
- (43) Антагонисты вазопрессина, такие как толваптан.
- (44) Сенситизаторы кальциевых каналов, такие как левосимендан, или активаторы, такие как никорандил.
- (45) Активаторы аденилатциклазы, такие как гидрохлорид дапропата колфорсина.
- (46) Положительные инотропные агенты, такие как дигоксин и метилдигоксин; метаболические кардиотонические средства, такие как убидекаренон; мозговые натрийуретические пептиды, такие как несиритид.
- (47) Препараты, используемые для лечения эректильной дисфункции, такие как алпростадил, авиптадил и фентоламина мезилат.
- (48) Препараты, используемые для лечения ожирения, включающие, но без ограничения этим, гидрохлорид метамфетамина (Desoxyn®), гидрохлорид амфепрамона (Tenuate®), фентермин (Ionamin®), гидрохлорид бензфетамина (Didrex®), гидрохлорид фендиметразина (Bontril®, Prelu-2®, Plegine®), мазиндол (Sanorex®) и орлистат (Xenical®).
- (49) Препараты, используемые для лечения болезни Альцгеймера и деменции, такие как ингибиторы ацетилхолинэстеразы следующих типов, включая галантамин (Razadyne®), ривастигмин (Exelon®), донепезил (Aricept®) и такрин (Cognex®); антагонисты NMDA рецептора, такие как мемантин (Namenda®); и ингибиторы оксидоредуктазы, такие как идебенон.
- (50) Психотропные препараты, например, следующие типы:
 зипразидон (Geodon™), рисперидон (Risperdal™), оланзапин (Zyprexa™), вальпроат;
 антагонисты дофаминовых рецепторов D₄, такие как клозапин;
 антагонисты дофаминовых рецепторов D₂, такие как немонаприд;
 смешанные антагонисты дофаминовых рецепторов D₁/D₂, такие как цуклопентиксол;
 модуляторы рецепторов GABA (ГАМК) A, такие как карбамазепин;
 ингибиторы натриевых каналов, такие как ламотригин; и
 ингибиторы моноаминоксидазы, такие как моклобемид и инделоксазин; и
 примавансерин, и пероспирон.
- (51) Лекарственные средства, используемые для лечения двигательных нарушений

или симптомов, например следующие типы:

ингибиторы катехол-О-метилтрансферазы, такие как энтакапон;
 ингибиторы моноаминоксидазы В, такие как селегилин;
 модуляторы дофаминовых рецепторов, такие как леводопа;
 агонисты дофаминового рецептора D3, такие как прамипексол;
 ингибиторы декарбоксилазы, такие как карбидопа;
 другие агонисты дофаминовых рецепторов, такие как перголид, ропинирол, каберголин;
 ритигонид, истрадефиллин, талипексол; зонисамид и сафинамид; и
 ингибиторы везикулярного транспортера аминов в синаптический пузырек, такие как тетрабеназин.

(52) Лекарственные средства, используемые для лечения расстройств настроения или аффективных расстройств или OCD, например, следующие типы:

трициклические антидепрессанты, такие как амитриптилин (Elavil®), дезипрамин (Norpramin®), имипрамин (Tofranil®), амоксапин (Asendin®), нортриптилин и кломипрамин;

селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (SSRI), такие как пароксетин (Paxil®), флуоксетин (Prozac®), сертралин (Zoloft®) и цитралопрам (Celexa®);
 доксефин (Sinequan®), тразодон (Desyrel®) и агомелатин;

селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина (SNRI), такие как венлафаксин, ребоксетин и атомоксетин; дофаминергические антидепрессанты, такие как бупропион и аминептин.

(53) Препараты для повышения синаптической пластичности, например, следующие типы:

антагонисты никотиновых рецепторов, такие как мекамиламин; и
 смешанные агонисты 5-НТ, дофаминовых и норадреналиновых рецепторов, такие как луразидон.

(54) Лекарственные средства, используемые для лечения ADHD (синдрома дефицита внимания при гиперактивности), такие как амфетамин; модуляторы 5-НТ-рецепторов, такие как вортиоксетин, и агонисты альфа-2-адренорецепторов, такие как клонидин.

(55) Ингибиторы нейтральной эндопептидазы (NEP), такие как сакубитрил, омапатрилат; и метиленовый синий (МБ).

(56) Кофакторы синтазы оксида азота, такие как тетрагидробиоптерин, дигидробиоптерин и сапроптерин (Kuvan®).

Упаковка и наборы

[0107] Фармацевтическая композиция (или препарат) для применения может быть упакована различными способами в зависимости от способа, используемого для введения лекарственного средства. Как правило, изделие для дистрибуции включает контейнер, в который помещен фармацевтический препарат в соответствующей форме. Подходящие

контейнеры хорошо известны специалистам в данной области техники и включают такие материалы, как бутылки (пластиковые и стеклянные), саше, ампулы, пластиковые пакеты, металлические контейнеры цилиндрической формы и т.п. Контейнер также может включать защищенный от несанкционированного доступа блок для предотвращения несанкционированного доступа к содержимому упаковки. Кроме того, на контейнере размещена этикетка, которая описывает содержимое контейнера. Этикетка также может включать соответствующие предупреждения.

[0108] Соединения и фармацевтические препараты, описанные здесь, могут содержаться в наборе. Набор может включать одну или множество доз двух или более агентов, каждый из которых упакован или составлен индивидуально, или одну или множество доз двух или более агентов, упакованных или составленных в комбинацию. Таким образом, один или более агентов могут присутствовать в первом контейнере, и набор может необязательно включать один или более агентов во втором контейнере. Контейнер или контейнеры помещаются в упаковку, и упаковка может необязательно включать инструкции по применению или дозировке. Набор может включать дополнительные компоненты, такие как шприцы или другие средства для введения агентов, а также разбавители или другие средства для приготовления препарата. Таким образом, наборы могут содержать: а) фармацевтическую композицию, содержащую соединение, описанное здесь, и фармацевтически приемлемый носитель, среду или разбавитель; и б) контейнер или упаковку. Наборы могут необязательно включать инструкции, описывающие способ применения фармацевтических композиций в одном или нескольких из способов, описанных здесь (например, предотвращения или лечения одного или более заболеваний и нарушений, описанных здесь). Набор может необязательно содержать вторую фармацевтическую композицию, содержащую один или более дополнительных агентов, описанных здесь, для совместного терапевтического применения, фармацевтически приемлемый носитель, среду или разбавитель. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение, описанное здесь, и вторая фармацевтическая композиция, содержащаяся в наборе, могут быть необязательно объединены в одной и той же фармацевтической композиции.

ПРИМЕРЫ

[0109] Все ссылки, приведенные в примерах, включены сюда посредством ссылки. Все используемые здесь сокращения, символы и условные обозначения соответствуют тем, которые используются в современной научной литературе. Смотрите, например, Janet S. Dodd, ed., *The ACS Style Guide: A Manual for Authors and Editors*, 2nd Ed., Washington, D.C.: American Chemical Society, 1997, который включен сюда в полном объеме посредством ссылки.

[0110] Распространенные сокращения, используемые в этой заявке.

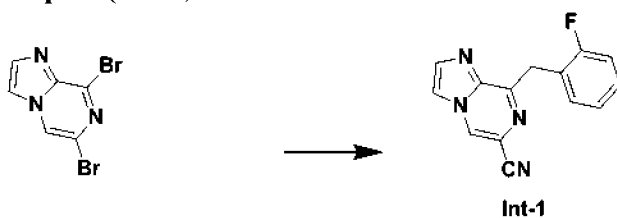
Сокращение	Слово или выражение
------------	---------------------

Сокращение	Слово или выражение
Ac	Ацетил
Ac ₂ O	Уксусный ангидрид
ACN	Ацетонитрил
AcOH	Уксусная кислота
app.	Видимый
Boc	трет-бутоксикарбонил
шир.	Широкий
Конц.	Концентрация
DAST	Трифторид диэтиламиносеры
DBU	1,8-Диазабицикло(5.4.0)ундец-7-ен
DCM	Дихлорметан
DMA	N, N-диметилацетамид
DIEA	N, N-диизопропилэтиламин
DMAP	4-N, N-диметиламинопиридин
DMF	N, N-диметилформаид
DMSO	Диметилсульфоксид
DMSO-d ₆	Дейтерированный диметилсульфоксид
dppa	Дифенилфосфорилазид
dppf	1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен
dba	Дибензилиденацетон
ES+	Электрораспылительная ионизация с регистрацией положительных ионов
ES-	Электрораспылительная ионизация с регистрацией отрицательных ионов
Et	Этил
Et ₂ O	Диэтиловый эфир
EtOAc	Этилацетат
EtOH	Этанол
eq.	Уравнение
эквив.	Эквивалент
FA	Муравьиная кислота
Gen.	Общий

Сокращение	Слово или выражение
ч	час(ы)
НЕК	Человеческая эмбриональная почка
HPLC	Жидкостная хроматография высокого разрешения
i-PA	Изопропиловый спирт
LC-MS	Жидкостная хроматография с масс-спектрометрией
Me	Метил
MeCN	Ацетонитрил
MeOH	Метанол
MeOH-d4	Дейтерированный метанол
мин	Минуты
мл	Миллилитр
МГц	мегагерц
MS	Масс-спектрометрия
MTBE	Метил-трет-бутиловый эфир
NMP	N-метилпирролидинон
NMR	Ядерный магнитный резонанс
№	Номер соединения
Ph	Фенил
ч./мил.	частей на миллион
Pr	Пропил
Proc.	Процедура
Rac	Рацемическое
RP- HPLC	Жидкостная хроматография высокого разрешения с обращенной фазой
RT	Температура окружающей среды
темп.	Температура
t-BuOH	трет-Бутанол
TFA	Трифторуксусная кислота
THF	Тетрагидрофуран
TLC	Тонкослойная хроматография
TMS-Cl	Триметилсилилхлорид
UV	УФ-излучение

Пример 1: Синтез соединений

Промежуточное соединение-1: 8-(2-фторбензил)имидазо[1,2-а] пиазин-6-карбонитрил (Int-1)

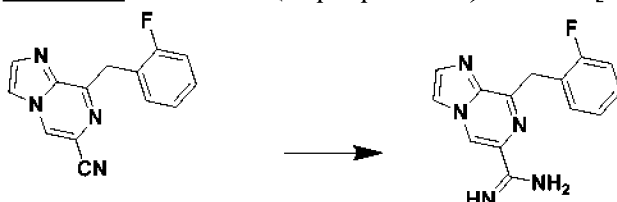


Это промежуточное соединение было синтезировано в соответствии с процедурой патентной литературы (WO 2015/187470A1). ^1H ЯМР (500 МГц, метанол- d_4) δ (ч./мл.): 9,09 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,35 (t, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,10 (m, 2H), 4,60 (s, 2H).

Общая процедура А: Промежуточное соединение-2 (Int-2)

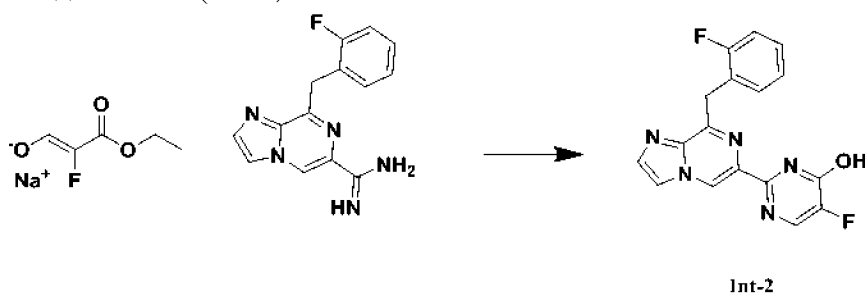
[0111] Указанное в заголовке соединение синтезировали в 2 стадии:

Стадия 1: Синтез 8-(2-фторбензил)имидазо[1,2-а]пиазин-6-карбоксимидамида



[0112] К раствору 8-(2-фторбензил)имидазо[1,2-а]пиазин-6-карбонитрила (1 эквив., промежуточного соединения-1) в метаноле (12 мл или 4,8 мл использовали в зависимости от партии) добавляли 0,5 М раствор метанолат натрия (5 эквив.) (примечание: каталитическое количество метанолат натрия также можно было использовать). После перемешивания в течение 1 ч при комнатной температуре добавляли гидроклорид аммония (10 эквив.), и допускали перемешивание реакционной смеси в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, разбавляли полунасыщенным NaHCO_3 (20 мл) и 1 н NaOH (2 мл) и экстрагировали 2×20 мл EtOAc. Объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с предоставлением неочищенного продукта в виде коричневого твердого вещества. Его использовали на следующей стадии без добавочной очистки.

Стадия 2: Синтез 5-фтор-2-(8-(2-фторбензил)имидазо[1,2-а]пиазин-6-ил)пиримидин-4-ола (Int-2)

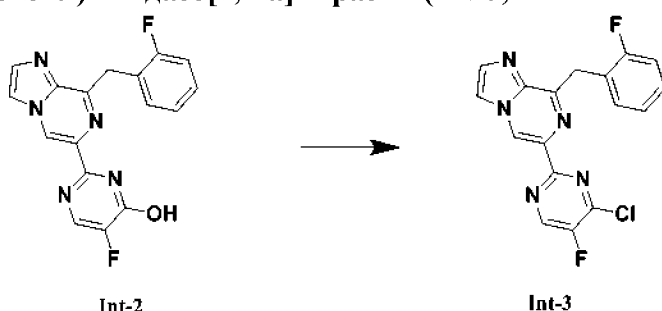


[0113] К раствору 8-(2-фторбензил)имидазо[1,2-а]пиазин-6-карбоксимидамида (1 эквив.) в этаноле (9 мл) добавляли натрия (Z)-3-этокси-2-фтор-3-оксопроп-1-ен-1-олат (3

эквив.). Реакционную смесь нагревали в закрытой пробирке при 80°C в течение 3 ч. После охлаждения растворитель удаляли в вакууме.

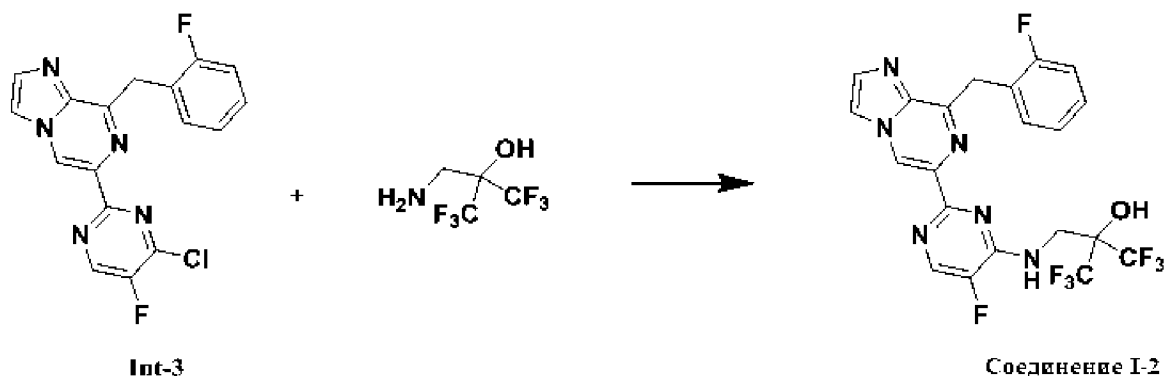
[0114] Неочищенный материал очищали с помощью HPLC с обращенной фазой, используя градиент 5-95% ацетонитрила в воде+0,1% TFA, с предоставлением указанного в заголовке соединения (16 мг, выход 19%) в виде не совсем белого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, метанол- d_4) δ (ч./мил.): 9,48 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,12 (m, 2H), 4,71 (s, 2H). Когда соединение получали в большем масштабе, его получали в виде не совсем белого твердого вещества (57 мг, 33% выход). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ (ч./мил.): 12,5 (шир. s, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,18 (m, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,27 (q, 1H), 7,19 (t, 1H), 7,09 (t, 1H), 4,59 (s, 2H).

Промежуточное соединение-3: 6-(4-хлор-5-фторпиримидин-2-ил)-8-(2-фторбензил)имидазо[1,2-а]пиразин (Int-3)



[0115] Раствор промежуточного соединения Int-2 (1 эквив.) в POCl_3 (98 эквив.) перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удаляли в вакууме с предоставлением неочищенного промежуточного соединения Int-3 в виде коричневого твердого вещества. Его использовали на следующей стадии без добавочной очистки.

Соединение I-2



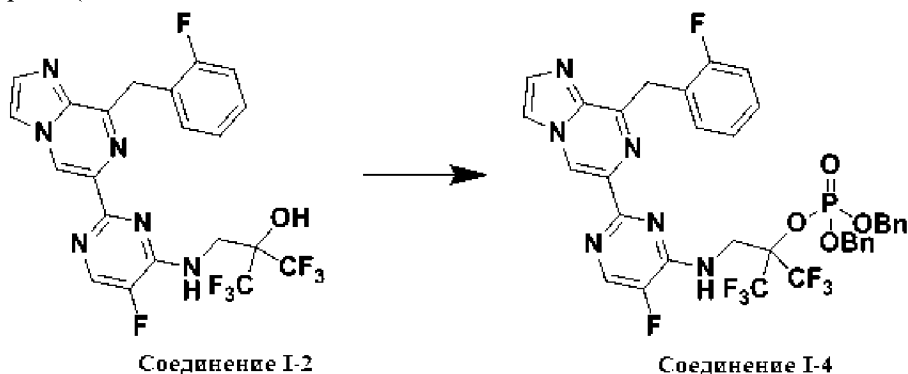
[0116] Раствор промежуточного соединения Int-3 (1 эквив.) и 2-(аминометил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола (3 эквив.) в DMSO (0,5 мл) во флаконе для микроволновой обработки нагревали с помощью микроволнового излучения при 120°C в течение 2 ч. После охлаждения раствор фильтровали, и неочищенный материал очищали с помощью HPLC с обращенной фазой, используя градиент 30-60% ацетонитрила в воде+0,1% муравьиной кислоты, с предоставлением соединения 1-2 (10,2 мг, выход 42%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ (ч./мил.) 9,43 (s, 1H),

9,22 (s, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,38 (шир. s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,53 (t, 1H), 7,23 (шир. s, 1H), 7,14 (t, 1H), 7,04 (t, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,07 (d, 2H).

Соединение I-1

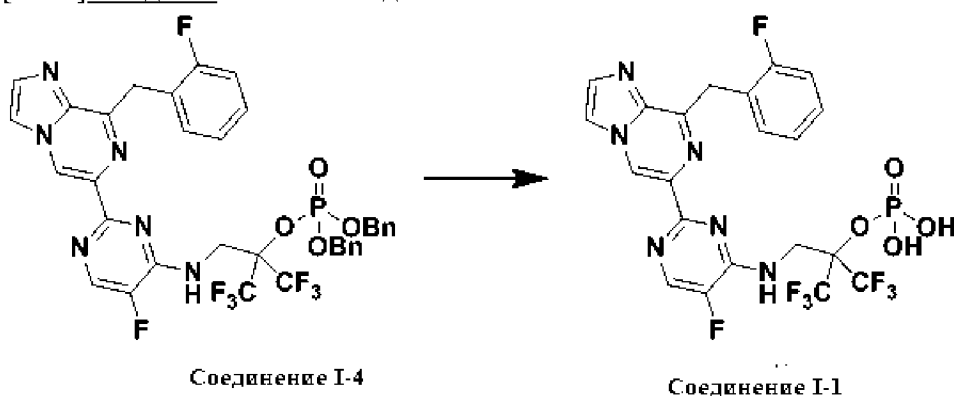
[0117] Указанное в заголовке соединение синтезировали в 2 стадии.

Стадия 1. Синтез дибензил(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-(((5-фтор-2-(8-(2-фторбензил)имидазо[1,2-а]пиразин-6-ил)пиримидин-4-ил)амино)метил)пропан-2-ил)фосфата (соединения I-4)



[0118] К раствору 1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-(((5-фтор-2-(8-(2-фторбензил)имидазо[1,2-а]пиразин-6-ил)пиримидин-4-ил)амино)метил)пропан-2-ола (соединения 1-2) (0,48 г, 1 эквив.) в THF (9 мл) при 0°C добавляли 1M LiHMDS в THF (1,2 мл, 1,3 эквив.) по каплям в течение 5 минут. Полученный в результате желтый раствор перемешивали при 0°C в течение 20 минут. В отдельной колбе готовили раствор тетрабензилдифосфата (0,69 г, 1,4 эквив.) в THF (5 мл) и охлаждали до 0°C. Раствор алкоксида добавляли по каплям к раствору пиродифосфата в течение 15 минут, и реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры в течение 4 ч. Затем ее перемешивали при комнатной температуре в течение 5 дней. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (20 мл) и промывали водой (10 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта в виде желтой смолы. Его использовали на следующей стадии без добавочной очистки.

[0119] Стадия 2: Синтез соединения I-1



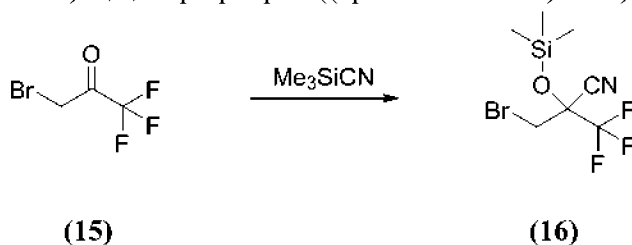
К раствору неочищенного дибензил(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-(((5-фтор-2-(8-(2-фторбензил)имидазо[1,2-а]пиразин-6-ил)пиримидин-4-ил)амино)метил)пропан-2-

ил)фосфата (соединения I-4) в этилацетате (10 мл) и THF (10 мл) добавляли 5% палладий на углероде (1 эквив.) Реакционную смесь перемешивали под водородом из баллона в течение ночи при комнатной температуре. Смесь фильтровали через слой целита и промывали метанолом (10 мл). Элюент концентрировали досуха с получением неочищенного желтого твердого вещества. Неочищенный материал очищали с помощью HPLC с обращенной фазой, используя градиент 10-50% ацетонитрила в воде+0,1% TFA, с предоставлением соединения I-1 (18 мг, выход 13%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, оксид дейтерия) δ (ч./мил.): 8,81-9,10 (s, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,14 (m, 2H), 4,67 (s, 2H), 4,62 (s, 2H).

Промежуточное соединение-4 (Int-4)

[0120] Это промежуточное соединение получали в четыре стадии.

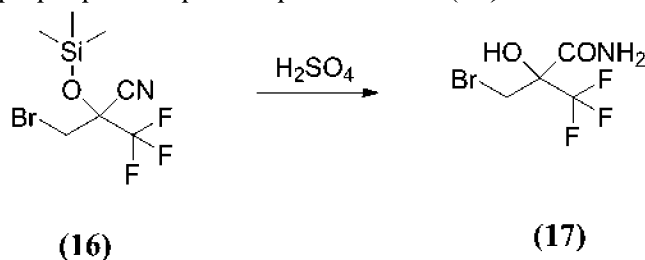
Стадия 1: Цианирование промежуточного соединения (15) с предоставлением 2-(бромметил)-3,3,3-трифтор-2-((триметилсилил)окси)пропаннитрила (16)



[0121] Триметилсиланкарбонитрил (153 г, 1,54 моль, 0,97 эквив.) и триэтиламин (4,44 мл, 3,22 г, 0,032 моль, 0,02 эквив.) добавляли в подходящий реакционный сосуд, снабженный механической мешалкой и цифровым термометром. Смесь охлаждали до 5°C. 3-Бром-1,1,1-трифторпропан-2-он ((15), 304 г, 1,59 моль, 1,0 эквив.) загружали через капельную воронку в течение 35 мин, поддерживая температуру реакции от 10 до 20°C.

[0122] Смесь перемешивали при 20-30°C в течение 3 ч после добавления, чтобы получить промежуточное соединение (16) в виде густого масла, которое использовали непосредственно на следующей стадии. ^1H -ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ (ч./мил.): 3,68 (d, $J=11,14$ Гц, 1H); 3,57 (d, $J=11,14$ Гц, 1H), 0,34-0,37 (m, 9H).

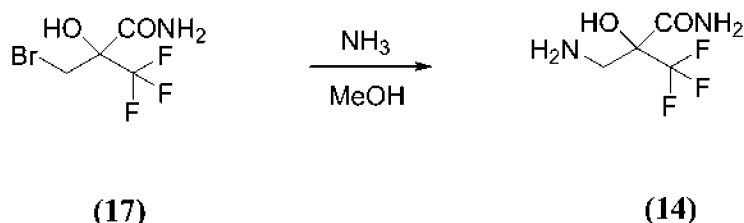
Стадия 2: Превращение нитрила (16) в амид с предоставлением 2-(бромметил)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропанамида (17)



[0123] Концентрированную серную кислоту (339 мл, 6,37 моль, 4,0 эквив.) перемешивали в подходящем реакционном сосуде, снабженном механической мешалкой, цифровым термометром и капельной воронкой. Серную кислоту нагревали до 45°C. Указанное выше промежуточное соединение (16) добавляли через капельную воронку в течение 50 минут, поддерживая температуру ниже 75°C. Реакционную смесь

перемешивали при 75°C в течение 2 ч, и затем давали ей остыть до комнатной температуры. ¹H-ЯМР показал, что реакция завершена. Реакционную смесь охлаждали до -15°C и разбавляли этилацетатом (1824 мл) через капельную воронку в течение 45 мин (очень экзотермически), поддерживая температуру от -15 до 5°C. Воду (1520 мл) медленно добавляли через капельную воронку в течение 1 ч 20 мин (очень экзотермически) от -10 до 0°C. Слои разделялись, и органический слой промывали 15% водным раствором хлорида натрия (1520 мл), 25% водным раствором карбоната натрия (911 мл), а затем 15% водным раствором хлорида натрия (911 мл). Органический слой фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 348 г промежуточного соединения (17) в виде светло-желтого масла. Это масло растворяли в метаноле (1200 мл) и концентрировали с получением 380 г промежуточного соединения (17) (296 г скорректированного веса, выход 79%). ¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 6,61-6,94 (m, 1H); 5,92-6,26 (m, 1H); 3,93-4,00 (m, 1H); 3,68 (d, J=11,14 Гц, 1H).

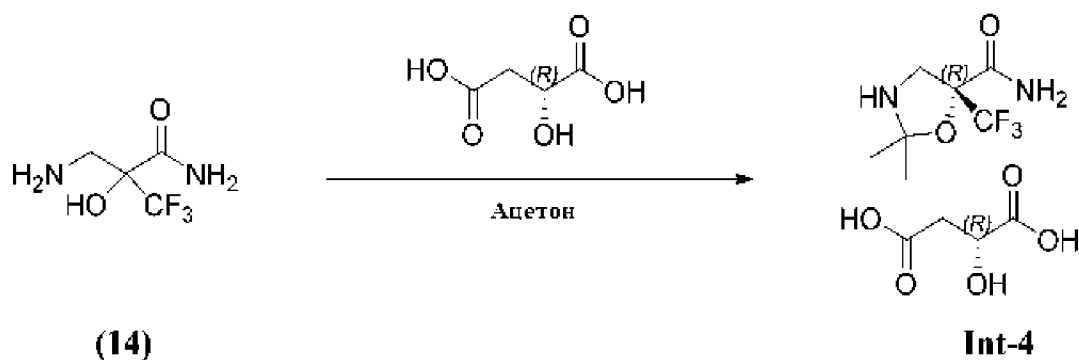
Стадия 3: N-Алкилирование соединения (17) с предоставлением 2-(аминометил)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропанамида (14)



[0124] 7 н раствор аммиака в метаноле (600 мл, 4,28 моль, 10 эквив.) загружали в подходящий реакционный сосуд, снабженный механической мешалкой и цифровым термометром. Раствор охлаждали до 0-5°C. Затем промежуточное соединение (17) (102 г, 0,432 моль, 1 эквив.) добавляли через капельную воронку в течение 30 мин при температуре от 0 до 5°C. Реакционную смесь нагревали до 20-25°C в течение 1 часа и выдерживали в течение 72 часов. Реакция была завершена в соответствии с HPLC. Реакционную смесь охлаждали до 0-5°C, и в течение 2 мин добавляли метоксид натрия (78 мл, 5,4 М, 0,421 моль, 0,97 эквив.). Затем реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении до объема 300 мл. Добавляли 2 л этилацетата, и концентрирование продолжали при пониженном давлении до объема=700 мл для получения суспензии. 700 мл этилацетата добавляли к суспензии для доведения конечного объема до 1400 мл. Добавляли 102 мл воды и перемешивали в течение 2 мин с получением двухфазного раствора. Слои разделялись. Этилацетатный слой концентрировали при пониженном давлении до объема=600 мл. Затем этилацетатный слой нагревали до >60°C, и медленно добавляли гептан (600 мл) при температуре от 55 до 60°C. Смесь охлаждали до 15-20°C с получением суспензии. Суспензию перемешивали при 15-20°C в течение 2 ч и фильтровали. Твердые вещества сушили в вакууме при 25°C в течение 16 ч с получением амина (14) в виде белого твердого вещества (48 г, выход 64%). ¹H-ЯМР (500 МГц, MeOH-d₄) δ (ч./мл.): 2,94 (d, J=13,73 Гц, 1H); 3,24 (d, J=13,58 Гц, 1H).

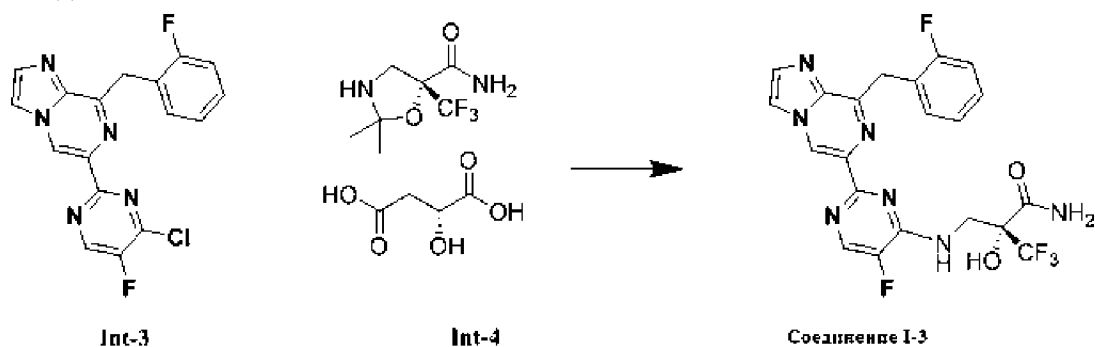
Стадия 4: Хиральное решение амина (14) в виде (R)-2,2-диметил-5-

(трифторметил)оксазолидин-5-карбоксамида (R)-2-гидроксисукцината (**промежуточного соединения-4, Int-4**)



[0125] Амин (14) (105 г, 0,608 моль, 1,0 эквив.), (D)-яблочную кислоту (82 г, 0,608 моль, 1,0 эквив.) и ацетон (1571 мл) загружали в подходящий реакционный сосуд, снабженный механической мешалкой и цифровым термометром. Реакционную смесь перемешивали при 20-25°C в течение 16 ч. Полученную в результате суспензию фильтровали, и влажный осадок промывали ацетоном (300 мл). Влажный осадок загружали обратно в реакционный сосуд, и загружали ацетон (625 мл). Суспензию нагревали до 53°C и выдерживали в течение 6 ч. Суспензию охлаждали до 20-25°C и выдерживали в течение 16 ч. Суспензию фильтровали, и влажный осадок промывали ацетоном (200 мл). Влажный осадок сушили в вакууме при 40°C в течение 4 ч с получением 82,4 г промежуточного соединения **Int-4** в виде белого твердого вещества (82,4 г, выход 39%, 97% э.и.). ¹H-ЯМР (500 МГц, D₂O) δ (ч./мил.): 4,33 (шир. s, 1H); 3,61 (шир. d, J=13,58 Гц, 1H); 3,40-3,47 (m, 1H); 2,76 (шир. d, J=15,87 Гц, 1H); 2,53-2,63 (m, 1H); 2,16 (шир. c, 4H).

Соединение I-3

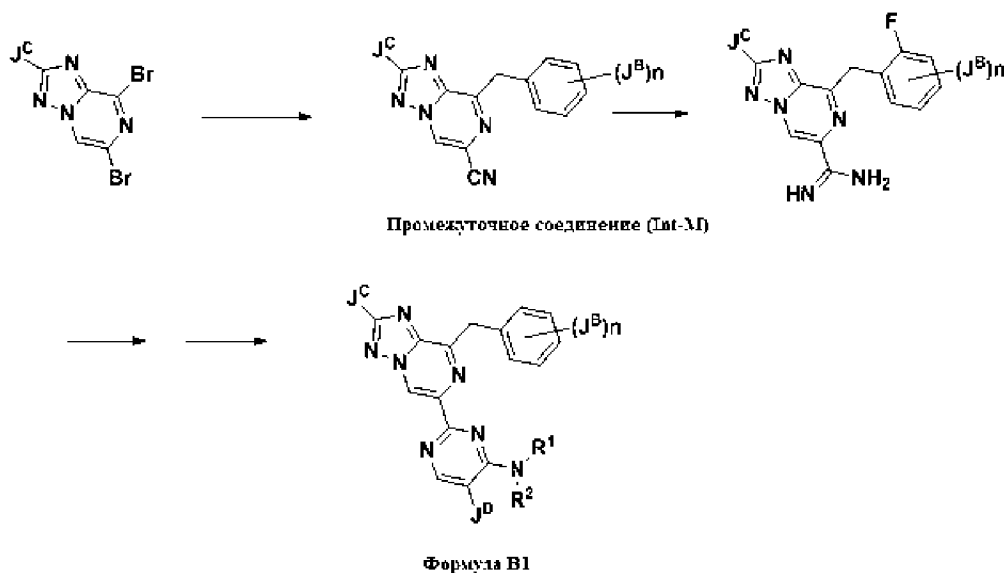


[0126] Раствор промежуточных соединений **Int-3** и **Int-4** и N, N-диизопропилэтиламина (3 эквив.) в DMSO (0,4 мл) и воде (0,04 мл) нагревали с помощью микроволнового излучения при 120°C во флаконе для микроволновой обработки в течение 2ч. После охлаждения смесь фильтровали, и неочищенный материал очищали с помощью HPLC с обращенной фазой, используя градиент 30-60% ацетонитрила в воде+0,1% муравьиной кислоты для предоставления соединения I-3 (13,1 мг, выход 32%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ (ч./мил.): 9,43 (s, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,32 (шир. c, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,78 (шир. s., 1H), 7,60 (шир.

s., 1H), 7,52 (t, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,06 (t, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,00 (d, 2H).

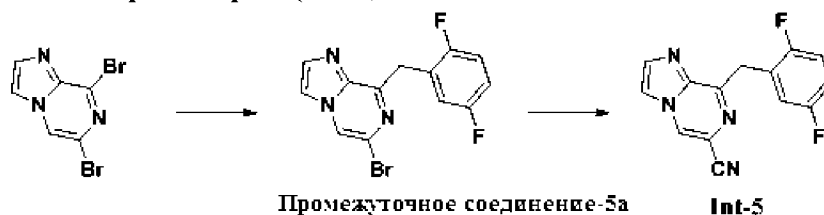
Соединение общей формулы В1

[0127] Аналогично синтезу, приведенному выше для соединений I-1, I-2, I-3 и I-4, соединения с ядром формулы В1, приведенной ниже, можно синтезировать по следующей схеме.



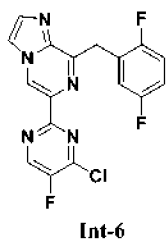
[0128] Соединения общей формулы промежуточного соединения Int-M могут быть получены в соответствии с протоколами, описанными в WO2016081668. Промежуточное соединение Int-M затем может быть дополнительно преобразовано с использованием протоколов, аналогичных описанным выше, для обеспечения доступа к соединениям с I-1 по I-4.

[0129] Промежуточное соединение-5: 8-(2,5-дифторбензил)имидазо[1,2-а]пиазин-6-карбонитрил (Int-5)



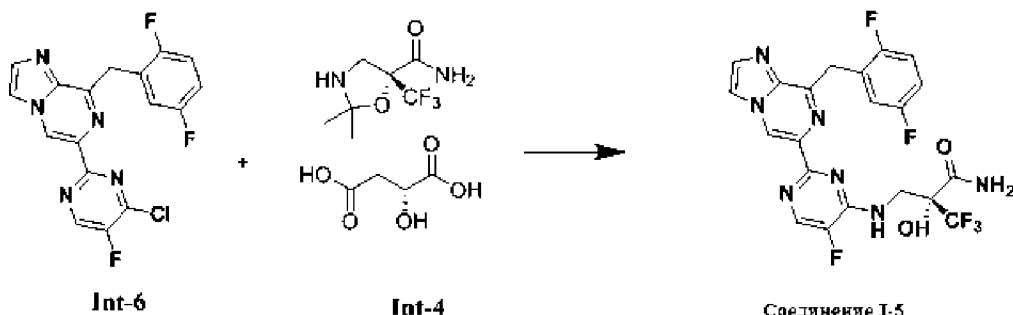
[0130] Являющееся нитрилом промежуточное соединение Int-5 получали из исходного бромида, 6,8-дибромимидазо[1,2-а]пиазина, используя 2,5-дифторбензилбромид, в соответствии с процедурой патентной литературы (WO 2015/187470A1), описанной для синтеза **Int-1**. MS ES⁺ m/z (масса/заряд) = 271,2 [M+H]⁺.

[0131] Промежуточное соединение 6: 6-(4-хлор-5-фторпиримидин-2-ил)-8-(2,5-дифторбензил)имидазо[1,2-а]пиазин (Int-6).



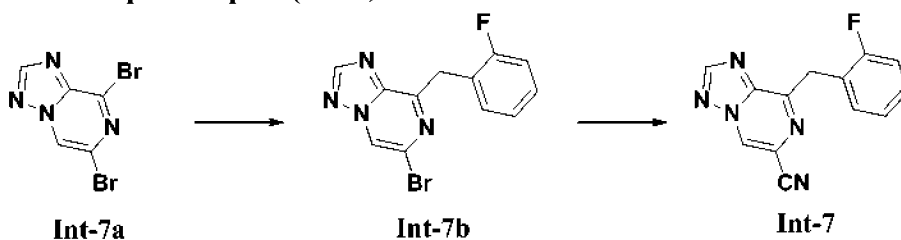
[0132] Промежуточное соединение **Int-6** было получено из промежуточного соединения **Int-5** в соответствии с общей процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения **Int-3** из **Int-1**. MS ES⁺ m/z 376,3 [M+H]⁺.

[0133] Соединение I-5



[0134] Раствор промежуточных соединений **Int-6** (1 эквив.), **Int-4** (3 эквив.) и триэтиламина (5 эквив.) в смеси диоксан/вода в соотношении 3:1 (1,3 мл) нагревали при 90°C в течение 18 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь уменьшали до половины ее объема, разбавляли 1 н водным раствором HCl и этилацетатом. Слои разделялись, и органический слой последовательно промывали водой, затем насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили (над сульфатом натрия) и концентрировали в вакууме с получением неочищенного твердого вещества. Неочищенный материал очищали с помощью HPLC с обращенной фазой, используя градиент от 30 до 60% ацетонитрила в воде (с модификацией 0,1% муравьиной кислотой) для предоставления соединения I-5 (20,0 мг, выход 29%) в виде не совсем белого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ (ч./мил.): 9,40 (s, 1H), 8,22-8,25 (m, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,15-7,21 (m, 1H), 7,06-7,10 (m, 1H), 6,91-6,98 (m, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,26 (d, 1H), 4,05 (d, 1H). MS ES⁺ m/z 512,2 [M+H]⁺.

[0135] Промежуточное соединение-7: 8-(2-фторбензил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пирозин-6-карбонитрил (Int-7)

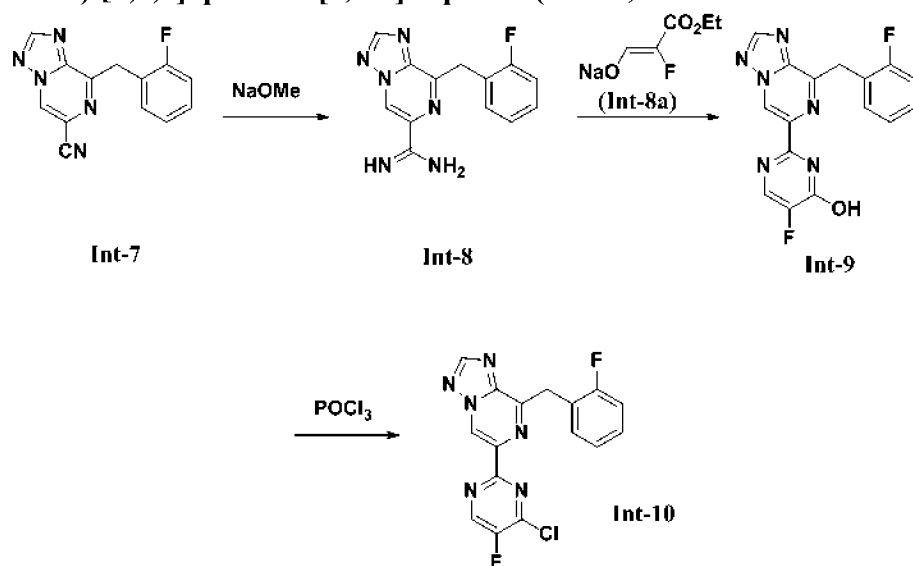


[0136] Раствор хлорида (2-фторбензил)цинка (II) (18,0 мл, 0,5 М в TNF, 9,00 ммоль) добавляли к смеси PdCl₂(PPh₃)₂ (0,253 г, 0,360 ммоль) и коммерчески доступного промежуточного соединения **Int-7a** (2,00 г, 7,20 ммоль). Реакционную смесь продували

азотом, герметизировали и нагревали до 50°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и непосредственно очищали с помощью хроматографии на силикагеле, используя градиент 0-70% этилацетата в гексанах, с получением промежуточного соединения **Int-7b** (1,49 г, 61%). ¹H ЯМР: (500 МГц, DMSO-d₆), δ (ч./мил.): 9,46 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 7,39-7,42 (m, 1H), 7,30-7,34 (m, 1H), 7,14-7,21 (m, 2H), 4,56 (s, 2H). MS ES⁺ m/z=307,1 [M]⁺, 309,0 [M+2]⁺.

[0137] Перемешиваемую смесь **Int-7b** (1,49 г, 4,85 ммоль), цианида цинка (II) (0,684 г, 5,82 ммоль), DPPF (0,538 г, 0,970 ммоль), Pd₂(dba)₃ (0,533 г, 0,582 ммоль) и цинка (0,162 г, 2,47 ммоль) в DMA (8 мл) нагревали при 120°C в течение 2 ч в атмосфере азота. По завершении смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли смесью этилацетат:дихлорметан:метанол (2:1:1, 100 мл), фильтровали через слой целита и концентрировали. Твердый остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, используя градиент 0-85% этилацетата в гексанах, с получением промежуточного соединения **Int-7** (869 мг, 71%). ¹H ЯМР: (500 МГц, MeOH-d₄), δ (ч./мил.): 9,52 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 7,39-7,42 (m, 1H), 7,28-7,32 (m, 1H), 7,08-7,15 (m, 2H), 4,65 (s, 2H). MS ES⁺ m/z 254,1 [M+H]⁺,

[0138] Промежуточное соединение 10: 6-(4-хлор-5-фторпиримидин-2-ил)-8-(2-фторбензил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пирозин (**Int-10**)



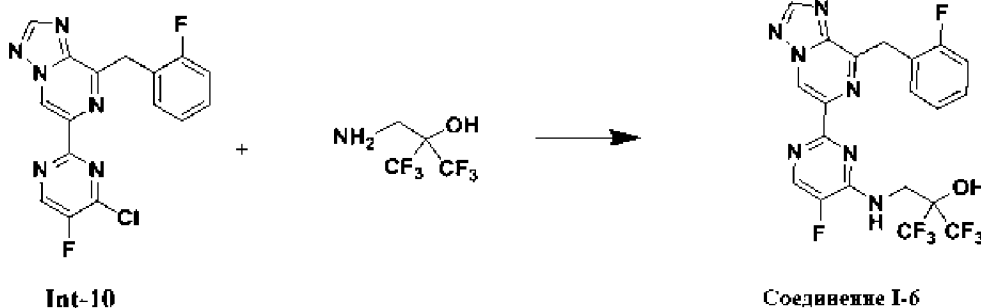
[0139] К перемешиваемому при комнатной температуре раствору промежуточного соединения **Int-7** (1,64 г, 6,48 ммоль) в MeOH (33 мл) добавляли раствор метоксида натрия (4,44 мл, 25% в MeOH, 19,4 ммоль). Через 1 ч образование сложного эфира имидата подтверждали методом LC-MS. Добавляли твердый NH₄Cl (1,73 г, 32,4 ммоль), и смесь перемешивали при контролировании хода реакции с помощью анализа LC-MS. По завершении полученный в результате осадок отфильтровывали и сушили в вакууме с предоставлением промежуточного соединения **Int-8** (1,63 г, 93%). MS ES⁺ m/z 271,1 [M+H]⁺.

[0140] К перемешиваемой смеси промежуточного соединения **Int-8** (1,63 г, 6,03 ммоль) в абсолютном EtOH (27 мл) при комнатной температуре добавляли

промежуточное соединение **Int-8a** (2,82 г, 18,1 ммоль). Смесь нагревали при 80°C в течение 30 мин, и ход реакции контролировали с помощью анализа LC-MS. По завершении добавляли водный раствор HCl (18,1 мл, 1 М), и полученную в результате смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре, что приводило к образованию осадка. Твердое вещество отфильтровывали и сушили в вакууме. Вторую партию извлекали из фильтрата после выдерживания в течение 30 мин. Объединенные твердые вещества сушили в высоком вакууме с получением промежуточного соединения **Int-9** (2,01 г, 98%). MS ES⁺ m/z 341,0 [M+H]⁺.

[0141] Перемешиваемую смесь POCl₃ (1,96 мл, 21,0 ммоль) и промежуточного соединения **Int-9** (358 мг, 1,05 ммоль) нагревали при 80°C в течение 30 мин при контроле хода реакции контролировали с помощью анализа LC-MS. После завершения POCl₃ выпаривали в вакууме, и остаток распределяли между насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (20 мл) и дихлорметаном (40 мл). Водный слой экстрагировали дихлорметаном (2 × 40 мл), и объединенные органические слои сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали для предоставления неочищенного остатка. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле, используя градиент 0-50% этилацетата в гексанах, с получением промежуточного соединения **Int-10** (200 мг, 53,0%) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ (ч./мил.): 9,65 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,34-7,26 (m, 1H), 7,23 7,15 (m, 1H), 7,15-7,08 (m, 1H), 4,66 (s, 2H). MS ES⁺ m/z 359,0 [M+H]⁺.

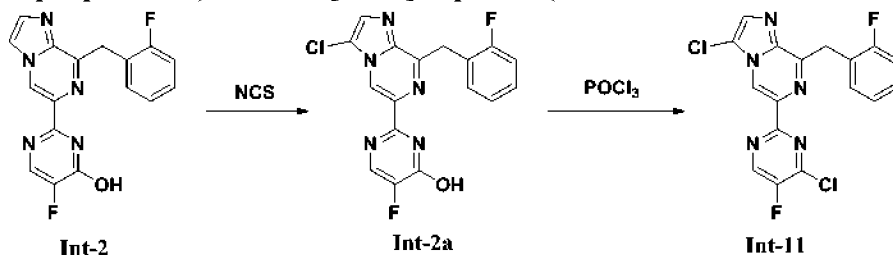
[0142] Соединение 1-6



[0143] Раствор промежуточного соединения **Int-10** (1 эквив.), 2-(аминометил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола (3 эквив.) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин в DMSO (0,8 мл) нагревали при 90°C в течение 1 ч, затем 70°C в течение еще 12 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли 1 н водным HCl до pH=3, что приводило к образованию оранжевого осадка, который отфильтровывали и высушивали. Очистку неочищенного материала осуществляли с помощью хроматографии на силикагеле, используя градиент от 0 до 20% раствора ацетонитрила/метанола в соотношении 7:1 в дихлорметане в течение 25 минут с последующей HPLC с обращенной фазой, используя градиент от 20 до 70% ацетонитрила в воде (с модификацией 0,1% трифторуксусной кислотой) в течение 25 минут с получением соединения **I-6** (12,2 мг, выход 17%) в виде светло-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР: (500 МГц, DMSO-d₆), δ (ч./мил.): 9,57 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,80 (s, 1H),

8,49 (d, 1H), 8,31 (m, 1H), 7,48-7,51 (t, 1H), 7,26-7,30 (m, 1H), 7,14-7,18 (t, 1H), 7,07-7,10 (t, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,16 (d, 2H). MS ES⁺ m/z=520,3.

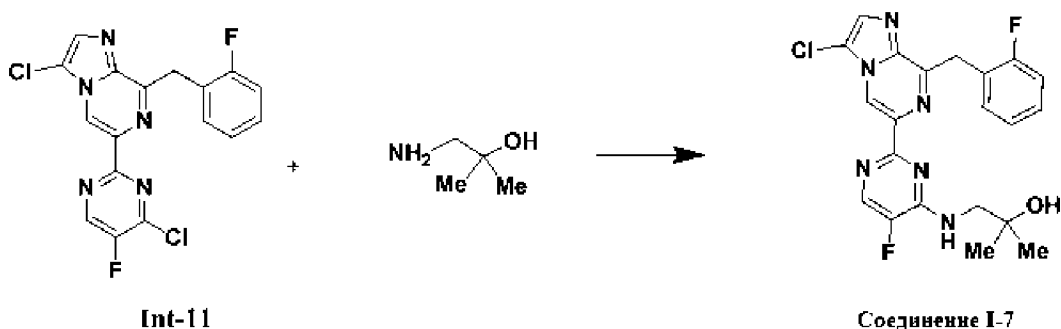
[0144] Промежуточное соединение 11: 3-хлор-6-(4-хлор-5-фторпиримидин-2-ил)-8-(2-фторбензил)имидазо[1,2-а]пирозин (Int-11)



[0145] К раствору промежуточного соединения **Int-2** (103 мг, 0,304 ммоль) в MeOH (5 мл) при 0°C добавляли N-хлорсукцинимид (NCS) (44,6 мг, 0,344 ммоль). Через 30 минут реакционную смесь нагревали до температуры окружающей среды в течение 17 ч, а затем до 50°C в течение 2,5 ч. Реакционную смесь концентрировали, и полученный в результате остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, используя градиент 0-20% ацетонитрила/метанола (7:1) в дихлорметане, с получением промежуточного соединения **Int-2a** (99,6 мг, 85%). MS ES⁺ m/z 374,2 [M+H]⁺.

[0146] Смесь промежуточного соединения **Int-2a** (47,9 мг, 0,128 ммоль) в POCl₃ (0,836 мл, 8,97 ммоль) перемешивали в течение 2,5 ч при 60°C, после чего анализ с помощью LC-MS показал, что реакция завершилась. Смесь концентрировали досуха. Остаточное количество POCl₃ удаляли путем выдавливания толуолом (2 × 1 мл) и последующей сушки в вакууме. Полученное неочищенное вещество **Int-11** использовали без очистки. MS ES⁺ m/z 392,2 [M+H]⁺.

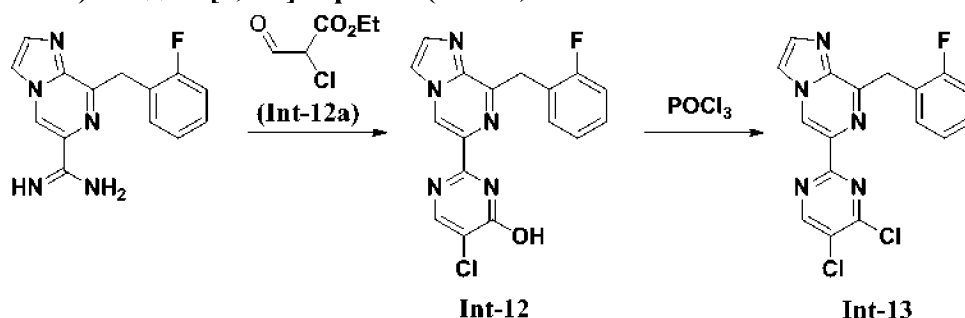
[0147] Соединение I-7



[0148] Суспензию промежуточного соединения **Int-11** (1,0 эквив.), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (6,0 эквив.) и 1-амино-2-метилпропан-2-ола (1,8 эквив.) в DMSO (1,0 мл) нагревали до 90°C в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь очищали непосредственно с помощью хроматографии на силикагеле, используя градиент ацетонитрила/метанола в соотношении 7:1 в дихлорметане в течение 75 минут, с получением соединения I-7 (19,4 мг, выход 35%) в виде не совсем белого цвета твердого вещества. ¹H ЯМР: (500 МГц, DMSO-d₆), δ (ч./мл): 8,90 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,55-7,57 (m, 1H), 7,44-7,47 (m, 1H), 7,25-7,30 (m, 1H), 7,15-7,19 (m, 1H), 7,09-7,12 (m, 1H), 4,73 (s, 1H) 4,58 (s, 2H), 3,49 (d, 2H), 1,15 (s, 6H). MS

ES⁺ m/z=445,2.

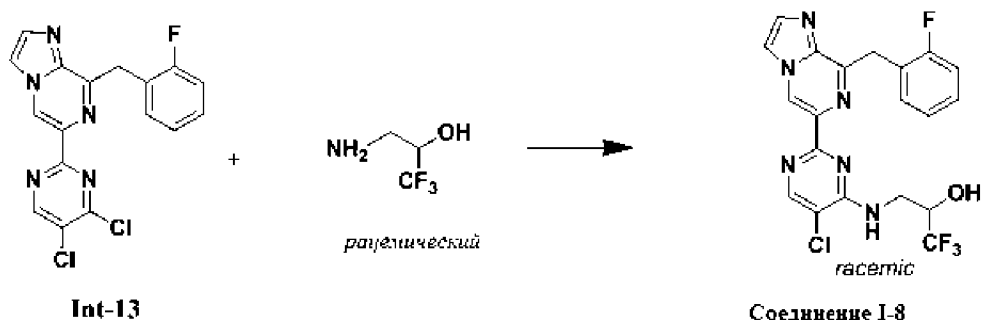
[0149] Промежуточное соединение 13: 6-(4,5-дихлорпиримидин-2-ил)-8-(2-фторбензил)имидазо[1,2-а]пирозин (Int-13)



[0150] К перемешиваемой смеси 8-(2-фторбензил)имидазо[1,2-а]пирозин-6-карбоксимидида (5,00 г, 18,6 ммоль) и **Int-12a** (4,19 г, 27,9 ммоль) в безводном MeOH (100 мл) при комнатной температуре добавляли раствор NaOMe (8,49 мл, 25 вес.% в MeOH, 37,1 ммоль) в безводном MeOH (24 мл) в течение 5 мин. Полученный в результате раствор нагревали с обратным холодильником. Через 2 ч реакция была незавершенной; соответственно, добавляли больше **Int-12a** (900 мг, 5,98 ммоль). После нагревания в течение еще 2 ч смесь охлаждали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Смесь концентрировали, и полученный в результате остаток перемешивали в H₂O (100 мл). pH доводили до 3 с помощью водного раствора HCl (2 мл, 6 М), смесь перемешивали 30 мин и фильтровали. Твердые вещества промывали H₂O (2 × 30 мл) и сушили в высоком вакууме с предоставлением промежуточного соединения **Int-12** (5,20 г, 79%). MS ES⁺ m/z 356,2 [M+H]⁺.

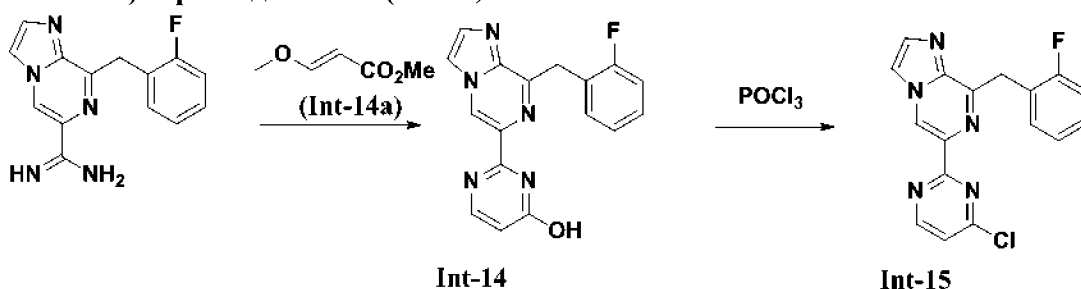
[0151] Перемешиваемую смесь **Int-12** (5,20 г, 14,6 ммоль) и DMAP (179 мг, 1,46 ммоль) в POCl₃ (27,0 мл, 292 ммоль) нагревали при 90°C в течение 3 ч. Смесь концентрировали, и оставшийся POCl₃ азеотропно удаляли с использованием толуола (100 мл). Остаток повторно растворяли в дихлорметане (200 мл), охлаждали в ледяной бане и нейтрализовали 10% водным раствором NaHCO₃ (150 мл). Смесь разбавляли DCM (100 мл), и фазы разделялись. Органический слой промывали H₂O (50 мл) и насыщенным водным раствором NaHCO₃ (2 × 50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, используя градиент 20-80% этилацетата в гексанах, с получением промежуточного соединения **Int-13** (2,50 г). ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ (ч./мил.): 9,18 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,69-7,73 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,08-7,12 (m, 1H), 6,89-7,01 (m, 2H), 4,71 (s, 2H). MS ES⁺ m/z 374,1 [M+H]⁺.

[0152] Соединение I-8



[0153] К раствору промежуточного соединения **Int-13** (1,0 эквив.) и рацемического 3-амино-1,1,1-трифторпропан-2-ола (3,0 эквив.) в смеси диоксан/вода в соотношении 3:1 (1,3 мл) добавляли триэтиламин (5,0 эквив.). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 18 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь уменьшали до половины ее объема, разбавляли 1 н водным раствором HCl и этилацетатом. Слои разделялись, и органический слой последовательно промывали водой, затем насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили (над сульфатом натрия) и концентрировали в вакууме с получением неочищенного твердого вещества. Неочищенный материал очищали с помощью HPLC с обращенной фазой, используя градиент от 30 до 60% ацетонитрила в воде (с модификацией 0,1% муравьиной кислотой), для предоставления рацемического соединения I-8 (34,5 мг, выход 55%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ (ч./мил.): 9,35 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,25-7,30 (m, 1H), 7,17-7,24 (m, 1H), 6,99-7,02 (m, 1H), 7,02-7,07 (m, 1H), 4,66 (s, 2H), 4,33-4,41 (m, 1H), 4,03 (dd, 1H), 3,76 (dd, 1H). MS ES^+ $m/z=467,2$

[0154] Промежуточное соединение 15: 2-(8-(2-фторбензил)имидазо[1,2-a]пирозин-6-ил)пиримидин-4-ол (**Int 15**)

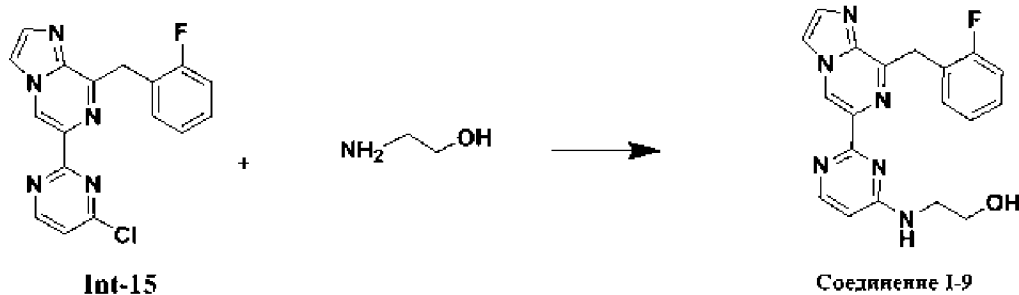


[0155] Раствор 8-(2-фторбензил)имидазо[1,2-a]пирозин-6-карбоксимидамида (1,00 г, 3,71 ммоль), промежуточного соединения **Int-14a** (1,21 мл, 11,1 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (1,95 мл, 11,1 ммоль) в этаноле (14,9 мл) перемешивали при 80°C в течение 12 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, к ней добавляли хлорид аммония (0,6 г), и полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов. Затем реакционную смесь нагревали до 80°C в течение еще 20 ч, и в это время LC-MS показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, что приводило к образованию осадка. Это твердое вещество отфильтровывали и сушили с получением желтого твердого вещества (350 мг). Фильтрат концентрировали до сухого состояния, разбавляли этилацетатом (100

мл) и водой (100 мл). Слои разделялись, и водный слой экстрагировали этилацетатом (2 × 100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили (над сульфатом натрия), фильтровали и концентрировали для получения дополнительных 380 мг желаемого продукта. Твердые партии объединяли с получением **Int-14** (730 мг, выход 58%) в виде темно-желтого твердого вещества. MS ES⁺ m/z 322,1 [M+H]⁺.

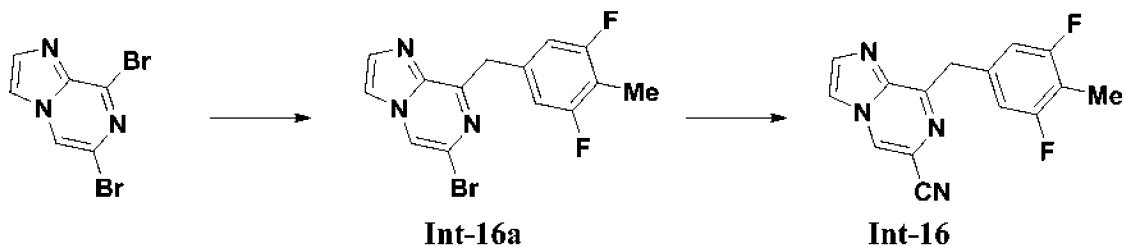
[0156] Смесь промежуточного соединения **Int-14** (350 мг, 1,09 ммоль) и POCl₃ (2,00 мл, 21,8 ммоль) перемешивали при 90°C в течение 3 ч, в это время LC-MS показала полное превращение. POCl₃ удаляли в вакууме, и полученный в результате остаток распределяли между насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (25 мл) и дихлорметаном (50 мл). Водный слой экстрагировали дихлорметаном (2 × 25 мл), и объединенные органические экстракты сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного **Int-15** (380 мг, выход 103%). На следующей стадии он использовался без очистки. MS ES⁺ m/z 340,1 [M+H]⁺.

[0157] Соединение I-9



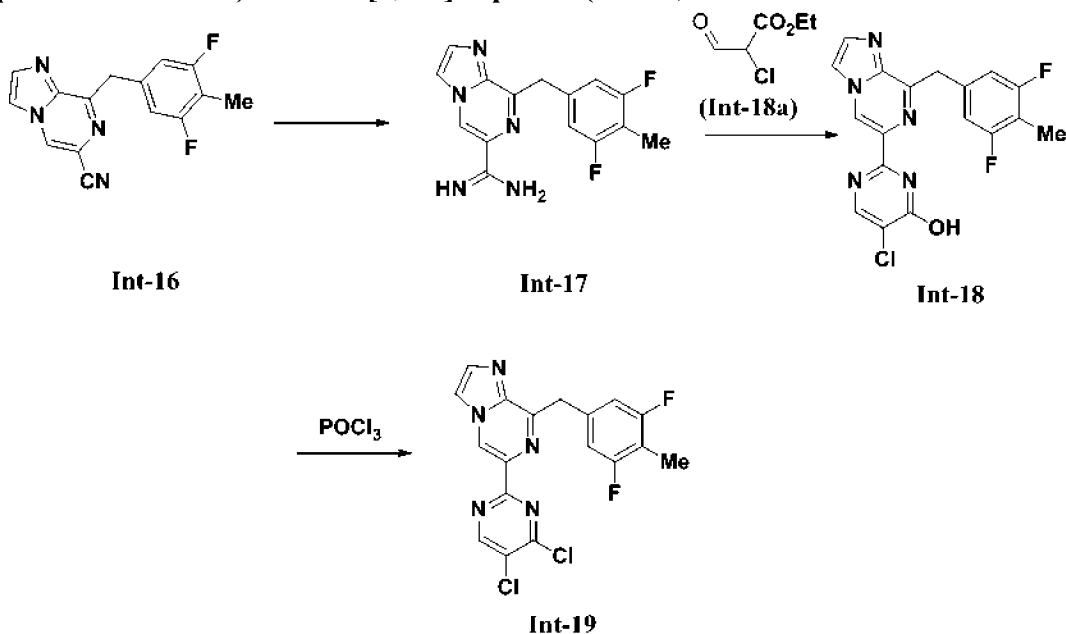
[0158] К раствору промежуточного соединения **Int-15** (1,0 эквив.) и 2-аминоэтан-1-ола (3,0 эквив.) в DMSO (1 мл) добавляли триэтиламин (5,0 эквив.), нагревали до 90°C в течение 18 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, что приводило к образованию осадка, который собирали. Очистка неочищенного твердого продукта достигалась с помощью HPLC с обращенной фазой, используя градиент 20-50% ацетонитрила в воде (с модификацией 0,1% муравьиной кислотой) с получением соединения I-9 в виде прозрачного стекла. ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ (ч./мил.): 9,58 (шир. s, 1H), 8,26 (s, 2H), 8,21 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,18-7,30 (m, 2H), 7,04-7,08 (m, 1H), 7,00-7,04 (m, 1H), 4,67 (s, 2H), 3,81 (шир. s, 4H). MS ES⁺ m/z 366,1 [M+H]⁺ (наблюдалось вторичное протонирование).

[0159] Промежуточное соединение 16: 8-(3,5-дифтор-4-метилбензил)имидазо[1,2-а]пиразин-6-карбонитрил (**Int-16**)



[0160] Являющееся нитрилом промежуточное соединение **Int-16** получали из исходного бромида, 6,8-дибромимидазо[1,2-а]пиразина, используя 3,5-дифтор-4-метилбензилбромид, в соответствии с процедурой патентной литературы (WO 2015/187470A1), описанной для синтеза промежуточного **Int-1**. MS ES⁺ m/z=285,2 [M+H]⁺.

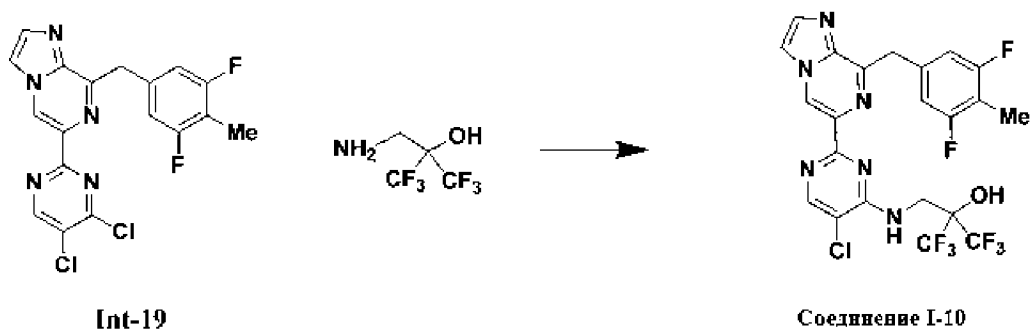
[0161] Промежуточное соединение-19: 6-(4,5-дихлорпиримидин-2-ил)-8-(3,5-дифтор-4-метилбензил)имидазо[1,2-а]пиразин (**Int-19**)



[0162] Промежуточное соединение **Int-17** в виде амидаина получали из **Int-16**, как описано для синтеза Int-2 из Int-1. MS ES⁺ m/z=302,2 [M+H]⁺.

[0163] Промежуточное соединение **Int-19** получали из **Int-17**, как описано в процедуре получения Int-13 из 8-(2-фторбензил)имидазо[1,2-а]пиразин-6-карбоксимидамида. ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ (ч./мил.): 9,88 (s, 1H), 8,79-8,90 (m, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 7,06-7,20. (m, 2H), 4,71 (s, 2H), 2,15 (s, 3H). MS ES⁺ m/z 406,1 [M+H]⁺.

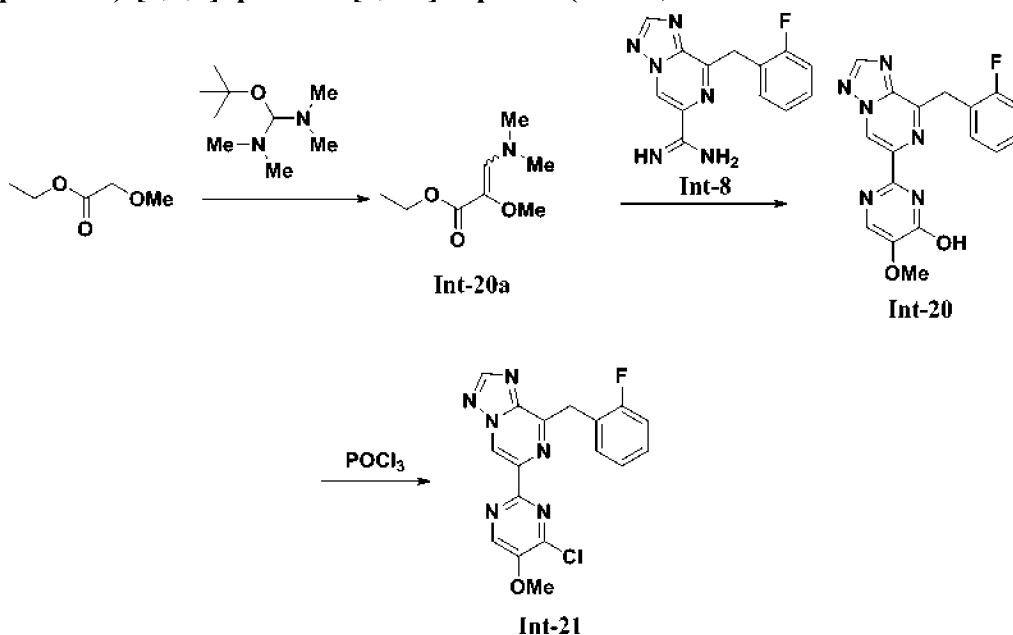
[0164] Соединение I-10



[0165] К раствору **Int-19** (1,0 эквив.) и 2-(аминометил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола (3,0 эквив.) в смеси диоксан/вода в соотношении 3:1 (1,3 мл) добавляли триэтиламин (5,0 эквив.). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 18 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь уменьшали до половины ее объема, разбавляли 1 н водным раствором HCl и этилацетатом. Слои разделялись, и

органический слой последовательно промывали водой, затем насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили (над сульфатом натрия) и концентрировали в вакууме с получением неочищенного твердого вещества. Неочищенный материал очищали с помощью HPLC с обращенной фазой, используя градиент от 30 до 60% ацетонитрила в воде (с модификацией 0,1% муравьиной кислотой), с предоставлением соединения I-10 (9,7 мг, выход 14%) в виде не совсем белого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ (ч./мил.): 9,38 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,23 (d, 2H), 4,49 (s, 2H), 4,17 (s, 2H), 2,08 (s, 3H). MSC ES^+ m/z 567,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0166] Промежуточное соединение-21: 6-(4-хлор-5-метоксипиримидин-2-ил)-8-(2-фторбензил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиазин (Int-21)



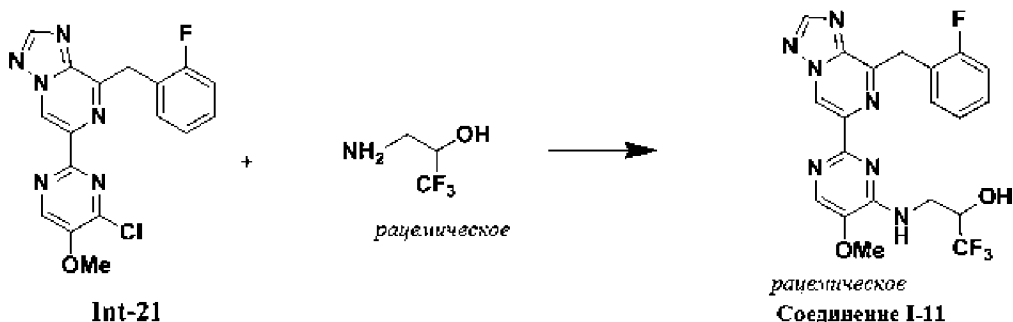
[0167] Смесь этилметоксиакрилата (1,0 эквив.) и трет-бутоксидис(диметиламино)метана (2,0 эквив.) нагревали при 110°C в течение 21 часа, после чего LC-MS показала превращение в продукт. Неочищенную реакционную смесь непосредственно очищали с помощью хроматографии на силикагеле, используя градиент от 0 до 60% этилацетата в гексанах в течение 30 минут, с получением этил-3-(диметиламино)-2-метоксиакрилата (**Int-20a**) в виде светло-желтого масла. MS ES^+ m/z 174,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0168] Раствор промежуточных соединений **Int-8** (170 мг, 0,629 ммоль), **Int-20a** (327 мг, 1,89 ммоль) и DBU (0,285 мл, 1,89 ммоль) в абсолютном этаноле (1,5 мл) нагревали при 90°C в течение 1 часа, после чего анализ с помощью LC-MS показал, что превращение завершено. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь подкисляли до pH 2-3 с помощью 2,5 М раствора HCl в этаноле, что приводило к образованию мелкодисперсного осадка. Твердое вещество собирали и сушили с получением промежуточного соединения **Int-20** (109 мг, выход 49%) в виде коричневого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ч./мил.): 12,30 (шир. s, 1H), 9,55 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,48-7,52 (m, 1H), 7,26-7,34 (m, 1H), 7,18-7,24 (m, 1H), 7,11-

7,14 (m, 1H), 4,63 (s, 2H), 3,83 (s, 3 H). MS ES⁺ m/z 353,1 [M+H]⁺.

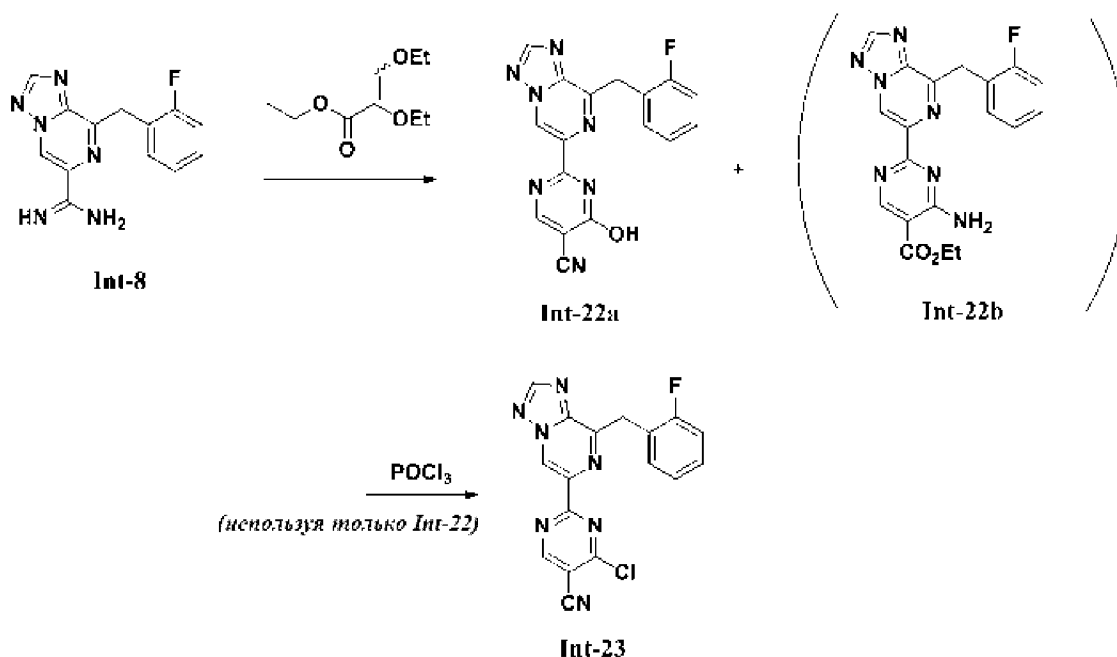
[0169] Смесь промежуточного соединения **Int-20** (108,5 мг, 0,308 ммоль) в POCl₃ (574 мкл, 6,16 ммоль) нагревали до 90°C в течение одного часа, после чего анализ LC-MS показал, что превращение завершено. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры POCl₃ удаляли в вакууме, и полученный в результате остаток суспендировали в ледяной воде и нейтрализовали насыщенным раствором бикарбоната натрия. Водную смесь экстрагировали смесью дихлорметан:ипопропанол в соотношении 5:1 (3 × 20 мл), сушили (над сульфатом натрия), фильтровали и концентрировали с получением промежуточного соединения **Int-21** (94,9 мг, выход 83%) в виде коричневого твердого вещества. Этот материал использовали на последующей стадии без очистки. MS ES⁺ m/z 371,1 [M+H]⁺.

[0170] Соединение I-11



[0171] Суспензию промежуточного соединения **Int-21** (1,0 эквив.) и рацемического-3-амино-1,1,1-трифторпропан-2-ола (3,0 эквив.) и триэтиламина (5,0 эквив.) в смеси диоксан/вода в соотношении 3:1 (1,3 мл) нагревали при 90°C в течение 12 часов, после чего анализ LC-MS показал, что превращение завершено. Реакционную смесь разбавляли водой и доводили до pH 6-7 1,0 н водным раствором соляной кислоты, что приводило к образованию оранжевого осадка. Твердое вещество отфильтровывали и сушили. Очистку неочищенного твердого вещества осуществляли с помощью HPLC с обращенной фазой, используя градиент 10-40% ацетонитрила в воде (с модификацией 0,1% трифторуксусной кислотой) в течение 20 минут, с получением рацемического соединения I-11 (57,4 мг, выход 48%) в виде не совсем белого твердого вещества. ¹H ЯМР: (500 МГц, CD₃OD), δ (ч./мил.): 9,63 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,30-7,33 (m, 1H), 7,15-7,20 (m, 1H), 6,97-7,01 (m, 2H, перекрывающиеся сдвиги), 4,67 (s, 2H), 4,28-4,32 (m, 1H), 3,98-4,02 (m, 4H, перекрывающиеся сдвиги), 3,86-3,91 (m, 1H). MS ES⁺ m/z 464,2 [M+H]⁺.

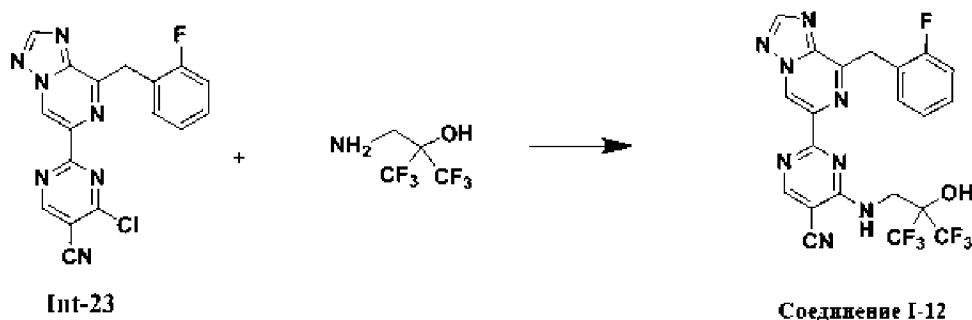
[0172] Промежуточное соединение-23: 4-хлор-2-(8-(2-фторбензил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пирозин-6-ил)пиримидин-5-карбонитрил (Int-23)



[0173] Раствор этил(этоксиметил)еницианоацетата (1,72 г, 10,2 ммоль), Int-8 (0,917 г, 3,39 ммоль) и DBU (1,53 мл, 10,2 ммоль) в этаноле (6,8 мл) нагревали до 100°C в течение 24 часов, после чего LC-MS анализ показал смесь продуктов. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и подкисляли путем добавления 2,5 н раствора HCl в этаноле (4,07 мл, 10,2 ммоль). Реакционную смесь концентрировали досуха, затем очищали с помощью хроматографии на силикагеле, используя градиент от 0 до 100% раствора ацетонитрила/метанола в соотношении 7:1 в дихлорметане в течение 75 минут. Требовалась вторая очистка, используя хроматографию на силикагеле с использованием градиента от 0 до 70% раствора ацетонитрила/метанола в соотношении 7:1 в дихлорметане в течение 75 минут, с предоставлением **Int-22a** (214 мг, выход 16%) в виде коричневого твердого вещества (степень чистоты $\square$ 90%). **Int-22b** не выделяли. ^1H ЯМР (Int-22a): (500 МГц, DMSO- d_6), δ (ч./мил.): 13,43 (шир. s, 1H), 9,78 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,80 (шир. s, 1H), 7,44-7,53 (шир. m, 1H), 7,28-7,32 (m, 1H), 7,19-7,22 (m, 1H), 7,09-7,12 (m, 1H) 4,64 (s, 2H). MS ES $^+$ m/z 348,1 [M+H] $^+$.

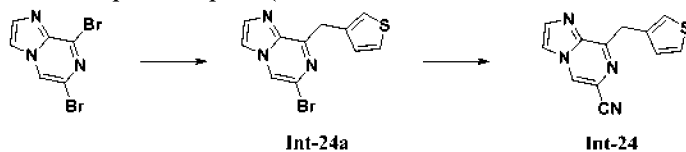
[0174] Суспензию **Int-22a** (211 мг, 0,608 ммоль) нагревали в POCl $_3$ (1,42 мл, 15,2 ммоль) при 80°C. Через 3 часа анализ LC-MS показал, что превращение завершено. Реакционную смесь концентрировали досуха с получением неочищенного **Int-23** (331 мг) в виде коричневого твердого вещества. ^1H ЯМР: (500 МГц, DMSO- d_6), δ (ч./мил.): 9,84 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 7,40-7,43 (m, 1H), 7,28-7,33 (m, 1H), 7,18-7,21 (m, 1H), 7,11-7,14 (m, 1H), 4,67 (s, 2H). MS ES $^+$ m/z 366,1 [M+H].

[0175] Соединение I-12



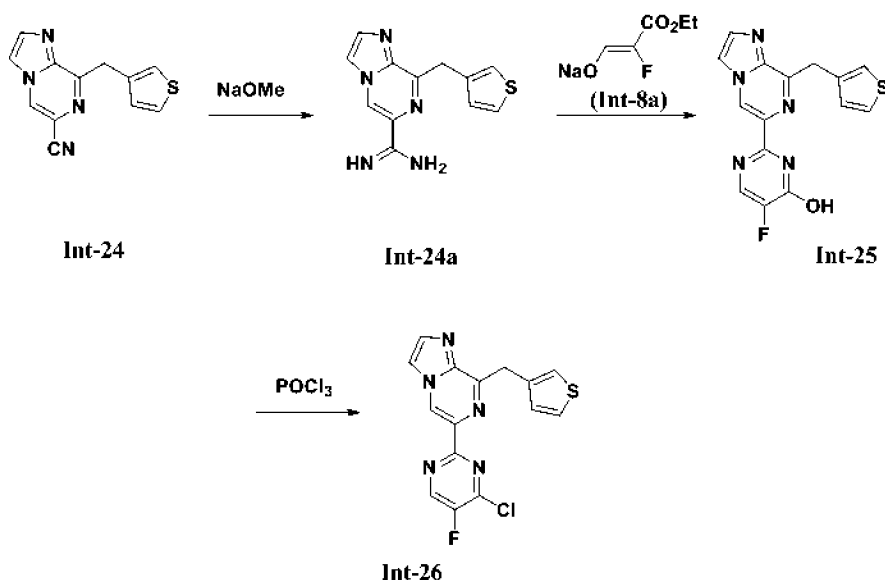
[0176] Раствор промежуточного соединения **Int-23** (1,0 эквив.), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (10,0 эквив.) и 2-(аминометил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола (2,5 эквив.) в диметилсульфоксиде (1,2 мл) нагревали до 95°C в течение 24 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь очищали непосредственно с помощью HPLC с обращенной фазой, используя градиент от 20 до 60% ацетонитрила в воде (с модификацией 0,1% муравьиной кислотой) в течение 10 минут, с получением соединения I-12 (8,6 мг, выход 8%) в виде твердого вещества золотого цвета. ^1H ЯМР: (500 МГц, DMSO- d_6), δ (ч./мил.): 9,71 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,62 (шир. s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,46-7,49 (m, 1H), 7,26-7,30 (m, 1H), 7,15-7,18 (m, 1H), 7,07-7,10 (m, 1H) 4,61 (s, 2H), 4,23-4,26 (m, 2H). MS ES $^+$ m/z 525,4 [MH] $^+$.

[0177] Промежуточное соединение **24**: 8-(тиофен-3-илметил)имидазо[1,2-a]пирозин-6-карбонитрил (Int-24)



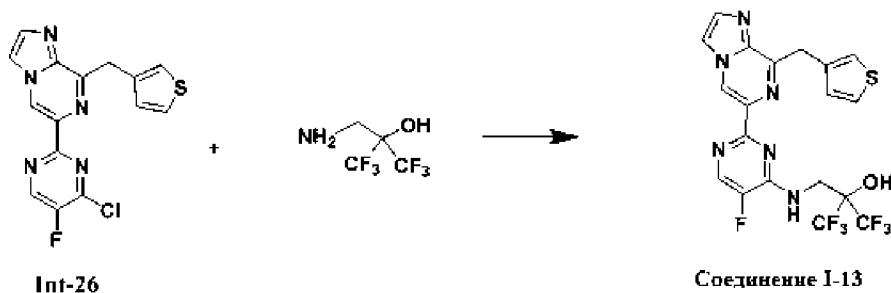
[0178] Промежуточное соединение **Int-24** в виде нитрила получали из исходного бромида, 6,8-дибромимидазо[1,2-a]пирозина, используя 3-(хлорметил)тиофен, в соответствии с процедурой патентной литературы (WO 2015/187470A1), описанной для синтеза промежуточного соединения-1, а также ссылкой на J. Org. Chem. **2018**, 83, 11437–11445 для получения хлорида (тиофен-3-илметил)цинка (II). Промежуточное соединение **Int-24a** выделяли в виде не совсем белого твердого вещества (выход 68%), а **Int-24** выделяли в виде желтого твердого вещества (выход 36%). Int-24a: MS ES $^+$ m/z 295,9 [M+H] $^+$. Int-24: MS ES $^+$ m/z 241,0 [M+H] $^+$.

[0179] Промежуточное соединение-26: 6-(4-хлор-5-фторпиримидин-2-ил)-8-(тиофен-3-илметил)имидазо[1,2-a]пирозин (Int-26)



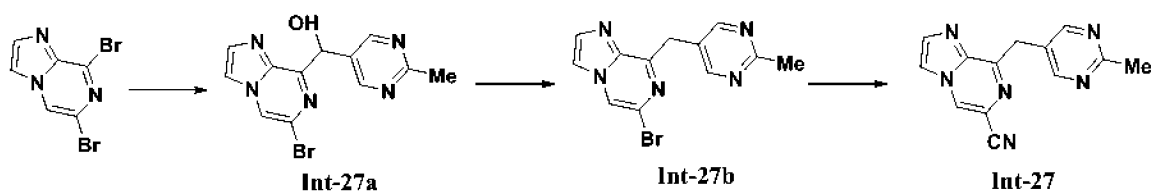
[0180] Промежуточное соединение **Int-26** получали с помощью той же процедуры, которая описана для получения Int-3 из Int-1. Int 25a: MS ES⁺ m/z 258,0 [M+H]⁺. Int 25: ¹H ЯМР: (500 МГц, DMSO-d₆), δ (ч./мил.): 12,82 (шир. s, 1H), 9,46 (шир. s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,22 (шир. s, 1H), 7,90 (s, 1 H), 7,43-7,46 (m, 2H, перекрывающиеся сдвиги), 7,30 (шир. s, 1 H), 4,54 (s, 2 H). MS ES⁺ m/z 328,0 [M+H]⁺. Int 26: MS ES⁺ m/z 346,0 [M+H]⁺.

[0181] Соединение I-13



[0182] Раствор промежуточного соединения **Int-26** (1,0 эквив.) и 2-(аминометил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола (3,0 эквив.) и триэтиламина (5,0 эквив.) в смеси диоксан/вода в соотношении 2:1 (0,6 мл) нагревали при 90°C в течение 22 ч, после чего реакция была завершена. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали дихлорметаном:изопропанолом (5:1) (3 × 25 мл). Объединенные органические слои сушили (над сульфатом натрия), фильтровали и концентрировали до коричневого остатка. Очистку осуществляли с помощью хроматографии на силикагеле, используя градиент от 0 до 40% ацетонитрила/метанола в соотношении 7:1 в дихлорметане в течение 12 минут, с получением соединения I-13 (15 мг, выход 25%) в виде не совсем белого твердого вещества. ¹H ЯМР: (500 МГц, DMSO-d₆), δ (ч./мил.): 9,57 (s, 1 H), 9,42 (s, 1 H), 8,48-8,51 (m, 2 H, перекрывающиеся сдвиги), 8,28 (s, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 7,42 (шир. s, 1 H), 7,38 (шир. s, 1 H), 7,26-7,27 (m, 1 H), 4,42 (s, 2H), 4,08-4,09 (m, 2H). MS ES⁺ m/z 507,1 [M+H]⁺.

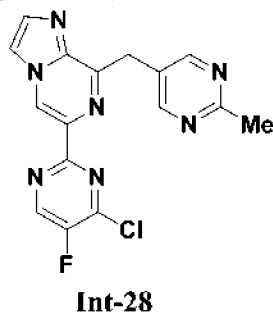
[0183] Промежуточное соединение-27: 8-((2-метилпиримидин-5-ил)метил)имидазо[1,2-а]пирозин-6-карбонитрил (Int-27)



[0184] Промежуточное соединение **Int-27a** получают литированием исходного бромида, 6,8-дибромимидазо[1,2-а]пиразина, и гашением 2-метилпиримидин-5-карбальдегидом в соответствии с Journal of the American Chemical Society, **2003**, 125, 8082-8083.

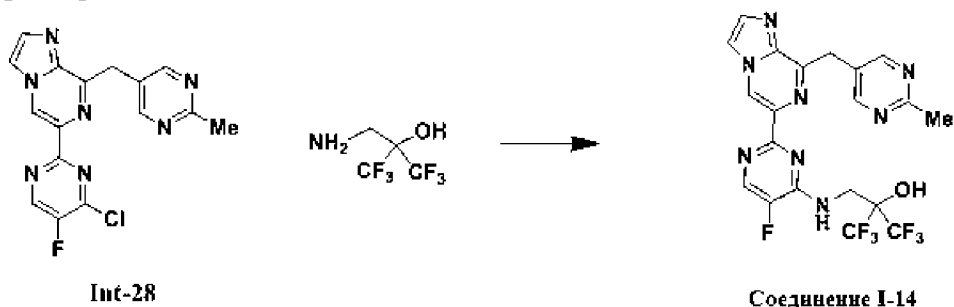
[0185] Промежуточное соединение **Int-27b** получают путем стандартного восстановления с использованием трифторуксусной кислоты и триэтилсилана. Превращение Int-27b в промежуточное циано-соединение Int-27 достигается с использованием процедуры, описанной для получения Int-1.

[0186] Промежуточное соединение **28: 6-(4-хлор-5-фторпиримидин-2-ил)-8-(2,5-дифторбензил)имидазо[1,2-а]пиразин (Int-28)**



[0187] Промежуточное соединение **Int-28** готовят из Int-27 в соответствии с общей процедурой, описанной для синтеза Int-3 из Int-1.

[0188] Соединение **I-14**

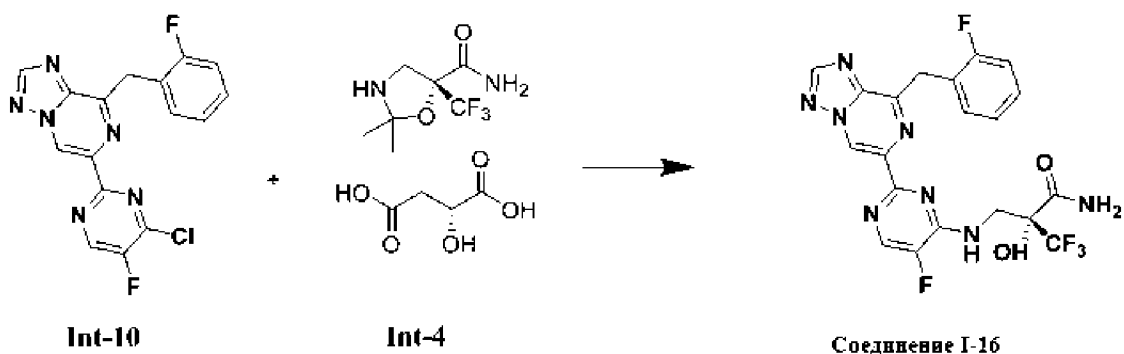


[0189] Соединение 1-14 получают с использованием тех же условий, которые описаны для получения соединения 1-2 из Int-3.

[0190] Соединение **I-15**

[0191] Динатриевую соль пролекарства I-1 получали, используя NaOMe и следуя процедуре, описанной в экспериментальной части J. Med. Chem. 2008, 51, 1111-1114.

[0192] Соединение **I-16**



[0193] Раствор промежуточного соединения **Int-10** (1 эквив.), промежуточного соединения **Int-4** (3 эквив.) и триэтиламина (6,0 эквив.) в смеси диоксане/вода в соотношении 1:1 (1,2 мл) нагревали при 80°C в течение 24 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли этилацетатом, и полученный в результате органический слой сушили (над сульфатом натрия), фильтровали и концентрировали с получением масла. Очистка неочищенного продукта достигалась с помощью хроматографии на силикагеле, используя градиент от 0 до 100% этилацетата в гексанах, с получением соединения I-16 (64,2 мг, выход 56%) в виде светло-желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ (ч./мил.): 9,52 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,64 (видимый 1H), 7,20-7,25 (m, 2 H), 7,02-7,14 (m, 2 H), 4,77 (s, 2H), 4,22-4,28 (m, 2H) [2 кислых протона, не наблюдаемых из-за обмена с CDCl_3]. Соединение I-16: MC ES⁺ m/z 495,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 2. Измерение биологической активности с помощью клеточного анализа на основе cGMP-GloSensor в 384-луночном формате

[0194] Для оценки активности тестируемых соединений использовали клетки человеческой эмбриональной почки (HEK293), экспрессирующие биосенсоры для cGMP GloSensor™ 40F (№ компонента: CS 182801, Promega). Люминесцентные биосенсоры (сконструированные люциферазы), которые были включены в эти клетки, обнаруживают cGMP, образуемый с помощью соединений, стимулирующими фермент sGC, и излучают люминесценцию.

[0195] Клетки, экспрессирующие cGMP-GloSensor, содержали в модифицированной Дульбекко среде Игла (DMEM), дополненной фетальной бычьей сывороткой (FBS, с конечной концентрацией - 10%) и гистромицином (200 мкг/мл). За день до анализа клетки высевали в DMEM с 10% FBS в объеме 50 мкл при плотности $1,5 \times 10^4$ клеток/лунку в планшет с 384-луночками с плоским белым дном и покрытием из поли-D-лизина (Corning каталожный № 35661). Клетки инкубировали в течение ночи при 37°C во влажной камере с 5% CO_2 . На следующий день среду удаляли, и клетки помещали в 40 мкл/лунку субстрата GloSensor™, 2 mM (Promega каталожный № E1291). Клетки обрабатывали в течение 90 минут при 25°C для уравнивания субстрата в клетках. Тестируемые соединения и диэтилентриамин NONOат (DETA-NONOат) разбавляли до 3 mM (20x) в бессывороточной среде, не содержащей CO_2 , и серийно разводили в 4-кратных разведениях для создания кривой зависимости от дозы в 5X количествах, из которых в

лунки добавляли 10 мкл (x мкМ концентрация для раствора тестируемого соединения и 10 мкМ концентрация для раствора DETA-NONOat; где x представляет собой одну из следующих конечных концентраций).

30000 нМ

7500 нМ

1875 нМ

468,75 нМ

117,19 нМ

29,29 нМ

7,32 нМ

1,83 нМ

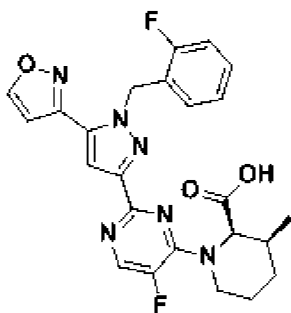
0,46 нМ

0,114 нМ

0,029 нМ

[0196] Для кинетических исследований люминесценцию измеряли немедленно в течение 0,2 сек на лунку с использованием Envision (Perkin Elmer). Для скрининга конечной точки с помощью анализа SAR данные собирали после 55 мин инкубации при комнатной температуре.

[0197] Данные приводили к контролю высокой точки с использованием следующего уравнения: $100 * (\text{образец} - \text{контроль высокой точки}) / (\text{контроль высокой точки} - \text{контроль низкой точки})$, где контроль низкой точки представляет собой среднее значение шестнадцати точек данных для DMSO (1%) в качестве контроля, а контроль высокой точки представляет собой среднее значение шестнадцати точек данных для соединения Y (30 мкМ), где соединение Y изображено ниже. Данные подбирались с использованием 4-параметрического соответствия ($\log(\text{агонист})$ против ответа - переменный наклон), используя программное обеспечение GraphPad Prism v.5. $n=2$ для всех соединений. Абсолютная EC_{50} была интерполирована из аппроксимации кривой и определяется как концентрация, в которой данное соединение вызывает 50% ответа в случае контроля высокой точки после приведения данных, как указано выше. Соединения, не вызывающие минимального ответа=50%, сообщаются как >30 мкМ или ND (не определено). Для соединений, тестируемых в двух повторах, или в случае n больше 2, приведенный здесь результат представляет собой среднее геометрическое нескольких полученных результатов. В таблице II обобщены результаты, полученные для выбранных соединений из таблицы I, соответственно.



Соединение Y

Таблица II. Активность цельных клеток в анализе на основе клеток GloSensor, 384-луночный формат (пример 2, соединения в Таблице I).

Соединение	Абсолютная EC ₅₀ (нМ) в анализе Glo-sGC
I-2	A
I-3	A
I-5	A
I-6	B
I-7	B
I-8	B
I-9	B
I-10	C
I-11	C
I-12	B
I-15	C
I-16	B

Значения ферментативной активности sGC в клетках НЕК, определенные с помощью анализа GloSensor. (∼) Определения кодов для значений ферментативной активности sGC, выраженных в виде абсолютной EC₅₀, которая определяется как концентрация, в которой данное соединение вызывает 50% ответа в случае контроля высокой точки (соединения Y) после приведения данных. EC₅₀ОП ≤100 нМ=A; 100 нМ < EC₅₀ОП ≤1000 нМ=B; 1000 нМ < EC₅₀ОП ≤30 мкМ=C; 30 мкМ < EC₅₀ОП=D. Соединения, не вызывающие минимальный ответ, составляющий менее 50% от контроля высокой точки, были зарегистрированы как > 30 мкМ (и попадали в категорию D).

Пример 3. Изменение кровяного давления у крыс Sprague-Dawley

[0198] Самцов крыс (с весом тела 250-350 г, поставляемых Harlan Laboratories) анестезировали кетамин/ксилазином, и заполненный гепаринизированным физиологическим раствором катетер имплантировали в правую бедренную артерию. Катетер выводили наружу между лопатками, закрывали крышкой, и животному давали возможность восстановиться в течение по крайней мере 7 дней после операции перед

любым тестированием соединений. До тестирования животных содержали на нормальной диете со свободным доступом к питьевой воде с использованием 12-часового цикла свет-темнота.

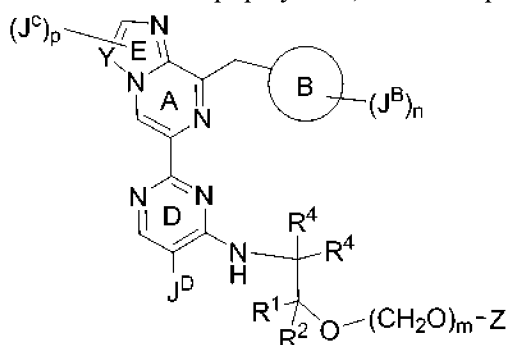
[0199] В день эксперимента под ингаляционной изофлурановой анестезией катетер открывали и подключали к соединителю (Instech Labs) и измерительному датчику давления (Harvard Apparatus). Впоследствии кровяное давление и частоту сердечных сокращений измеряли и анализировали с помощью специальной системы сбора данных (PowerLab, ADInstruments). Частота выборки данных была установлена на 1 цикл в секунду. После подключения каждой крысы давали возможность восстановиться после анестезии, и у этих находящихся в сознании, свободно перемещающихся животных определяли значения кровяного давления и частоты сердечных сокращений на исходном уровне. После определения исходного уровня либо носитель (0,5% метилцеллюлозы или 100% PEG400), либо тестируемое соединение вводили перорально (РО, 10 мг/кг), и эффекты на кровяное давление и частоту сердечных сокращений контролировали в течение вплоть до 24 часов.

[0200] Натриевую соль (соединение I-15) фосфорсодержащего пролекарства (соединения I-1) соединения I-2 вводили перорально в воде в дозе 10 мг/кг для определения эффектов соединения I-2 на кровяное давление. Через один час после введения дозы 97,5% введенного соединения I-15 было превращено в соединение I-2. Через 160 минут после введения дозы соединение I-2 снижало значение MAP (среднего кровяного давления) на приблизительно 10 мм рт.ст. ниже исходного уровня.

[0201] Хотя типичные варианты осуществления были изложены с целью иллюстрации, вышеприведенные описания и примеры не должны рассматриваться как ограничение объема настоящего изобретения. Соответственно, специалисту в данной области техники могут приходить на ум различные модификации, адаптации и альтернативы без отклонения от сущности и объема настоящего изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы I, или его фармацевтически приемлемая соль,



Формула I,

где:

Y независимо представляет собой N или C;

кольцо B представляет собой фенил или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома в кольце, независимо выбранных из N, O или S;

n представляет собой целое число, выбранное из 0-3; и каждый J^B независимо представляет собой галоген, -CN, C_{1-6} -алифатическую группу или $-OR^B$;

причем каждый J^B , который представляет собой C_{1-6} -алифатическую группу, необязательно и независимо замещен вплоть до 3 экземпляров R^3 ;

каждый R^B независимо представляет собой водород или C_{1-6} -алифатическую группу; при этом указанный R^B необязательно и независимо замещен вплоть до 3 экземпляров R^{3a} ;

каждый R^3 и R^{3a} представляет собой, в каждом экземпляре, независимо галоген, -CN, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, $-O(C_{1-4}$ алкил) или $-O(C_{1-4}$ галогеналкил);

Z выбран из группы, состоящей из водорода, $-P(O)(OH)_2$, $-P(O)(OH)O^+M^+$, $-P(O)(O^-)_2(M^+)_2$, $-P(O)(O^-)_2D^{2+}$ и $-P(O)(O-Бензил)_2$; где M^+ представляет собой фармацевтически приемлемый одновалентный катион, а D^{2+} представляет собой фармацевтически приемлемый двухвалентный катион;

m равно 0 или 1;

R^1 представляет собой C_{1-4} алкил, C_{1-4} фторалкил, $-C(O)NH_2$ или водород; и

R^2 представляет собой C_{1-4} алкил, C_{1-4} фторалкил или водород;

оба экземпляра R^4 являются одновременно водородом, или оба экземпляра R^4 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют карбонильную группу;

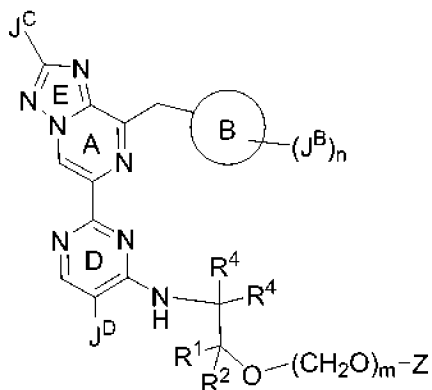
J^D представляет собой водород, галоген, метокси или -CN,

p равно 1 или 2; и

каждый J^C независимо представляет собой водород, галоген, C_{1-4} -алифатическую группу, C_{1-4} алкокси или -CN; причем каждая указанная C_{1-4} -алифатическая группа и каждый указанный C_{1-4} алкокси необязательно и независимо замещен(а) вплоть до 3 экземпляров C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси, -OH или галогена.

2. Соединение по п. 1, в котором кольцо В представляет собой фенил или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1 или 2 кольцевых атома азота.

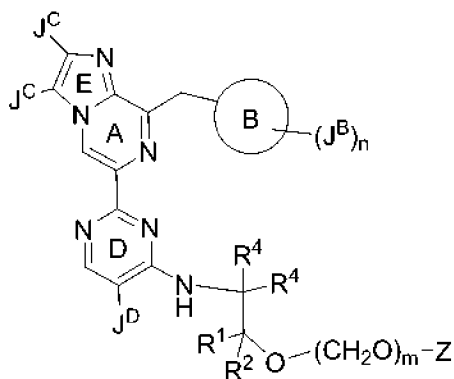
3. Соединение по п. 1 или 2, которое представляет собой соединение формулы IA:



Формула IA

или его фармацевтически приемлемую соль.

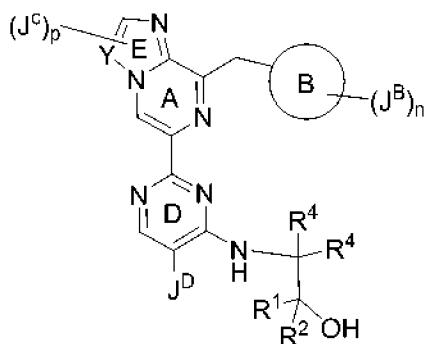
4. Соединение по п. 1 или 2, которое представляет собой соединение формулы IB:



Формула IB

или его фармацевтически приемлемую соль.

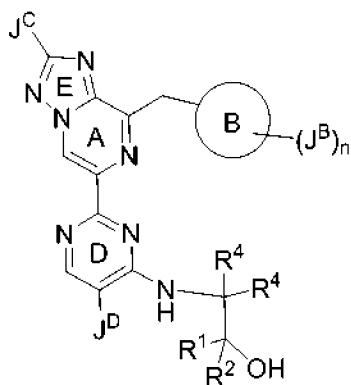
5. Соединение по п. 1 или 2, которое представляет собой соединение формулы II:



Формула II

или его фармацевтически приемлемую соль.

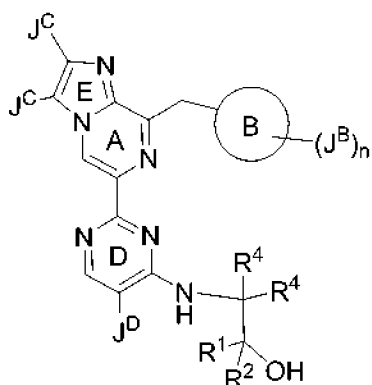
6. Соединение по п. 3, которое представляет собой соединение формулы IIA:



Формула IIА

или его фармацевтически приемлемую соль.

7. Соединение по п. 4, которое представляет собой соединение формулы IIВ:



Формула IIВ,

или его фармацевтически приемлемую соль.

8. Соединение по любому из п.п. 1-7, в котором J^D представляет собой водород, хлор, фтор, метокси или $-CN$.

9. Соединение по п. 8, в котором J^D представляет собой метокси.

10. Соединение по любому из п.п. 1-7, в котором J^D представляет собой водород, хлор, фтор или $-CN$.

11. Соединение по п. 10, в котором J^D представляет собой водород, хлор или фтор.

12. Соединение по п. 10, в котором J^D представляет собой фтор или водород.

13. Соединение по п. 10, в котором J^D представляет собой водород.

14. Соединение по п. 10, в котором J^D представляет собой фтор.

15. Соединение по п. 10, в котором J^D представляет собой $-CN$.

16. Соединение по п. 10, в котором J^D представляет собой хлор.

17. Соединение по любому из п.п. 1-16, в котором каждый J^C независимо представляет собой водород, C_{1-2} алкил, C_{1-2} алкокси, C_{1-2} фторалкил, C_{1-2} фторалкокси, галоген и $-CN$, причем каждый из указанных C_{1-2} алкила и C_{1-2} алкокси необязательно и независимо замещен вплоть до 3 экземпляров C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси, $-OH$ или галогена.

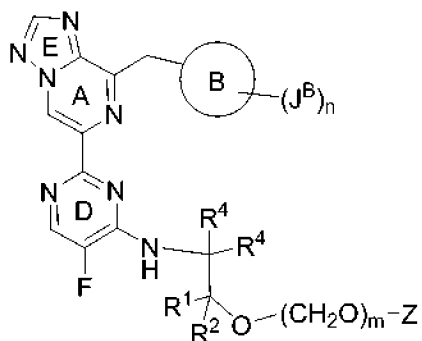
18. Соединение по п. 17, в котором каждый J^C независимо представляет собой водород, C_{1-2} алкил, C_{1-2} алкокси, C_{1-2} фторалкил, C_{1-2} фторалкокси, галоген или $-CN$.

19. Соединение по п. 18, в котором каждый J^C представляет собой водород или галоген.

20. Соединение по п. 18, в котором каждый J^C представляет собой водород.

21. Соединение по п. 18, в котором каждый J^C представляет собой фтор или хлор

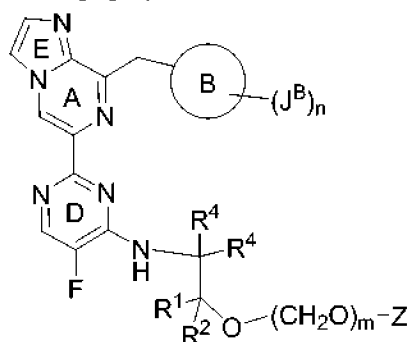
22. Соединение по любому из п.п. 1-3, 5, 6 и 8-16, которое представляет собой соединение формулы IIIA:



Формула IIIA

или его фармацевтически приемлемую соль.

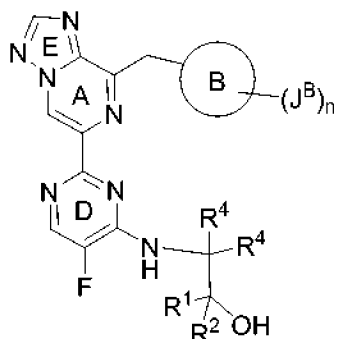
23. Соединение по любому из п.п. 1-2, 4, 5 и 7-16, которое представляет собой соединение формулы IIIB:



Формула IIIB

или его фармацевтически приемлемую соль.

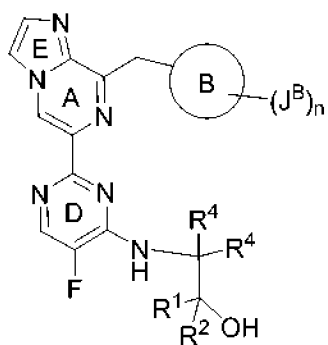
24. Соединение по п. 22, которое представляет собой соединение формулы IVA:



Формула IVA

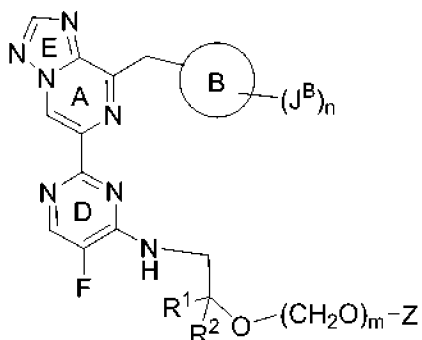
или его фармацевтически приемлемую соль.

25. Соединение по п. 23, которое представляет собой соединение формулы IVB:

**Формула IVB**

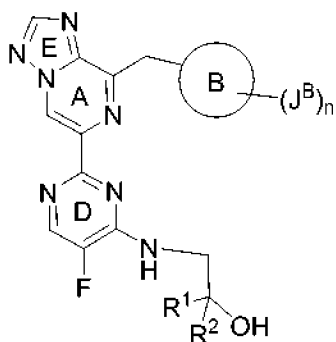
или его фармацевтически приемлемую соль.

26. Соединение по п. 22, которое представляет собой соединение формулы VA:

**Формула VA**

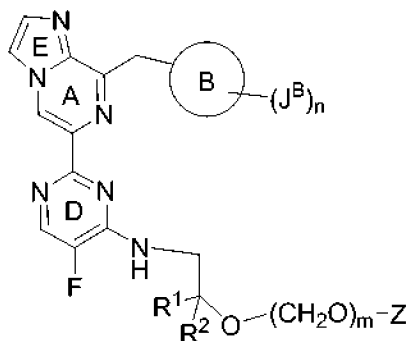
или его фармацевтически приемлемую соль.

27. Соединение по п. 26, которое представляет собой соединение формулы VIA:

**Формула VIA**

или его фармацевтически приемлемую соль.

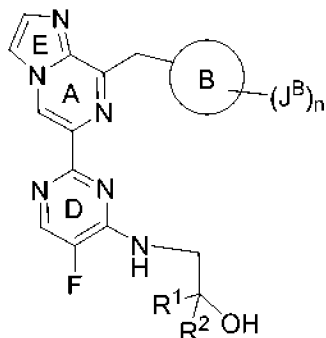
28. Соединение по п. 23, которое представляет собой соединение формулы VB:



Формула VB

или его фармацевтически приемлемую соль.

29. Соединение по п. 28, которое представляет собой соединение формулы VIB:

**Формула VIB**

или его фармацевтически приемлемую соль.

30. Соединение по любому из п.п. 1-29, в котором кольцо В представляет собой фенил.

31. Соединение по любому из п.п. 1-29, в котором кольцо В представляет собой 5 или 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома в кольце, независимо выбранных из N, O и S.

32. Соединение по п. 31, в котором кольцо В представляет собой 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1 или 2 кольцевых атома азота.

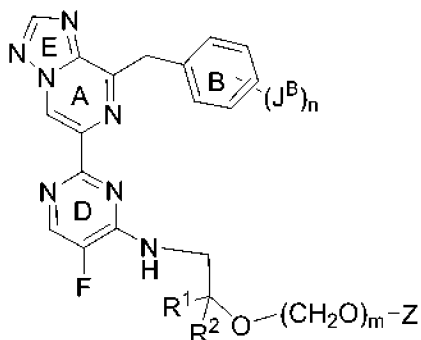
33. Соединение по любому из п.п. 1-32, в котором n равно 1, 2 или 3, и каждый J^B независимо представляет собой галоген или C₁₋₆алифатическую группу.

34. Соединение по п. 30, в котором n равно 1 или 2, и каждый J^B независимо представляет собой галоген или C₁₋₆алифатическую группу.

35. Соединение по п. 34, в котором n равно 1 или 2, и каждый J^B представляет собой фтор.

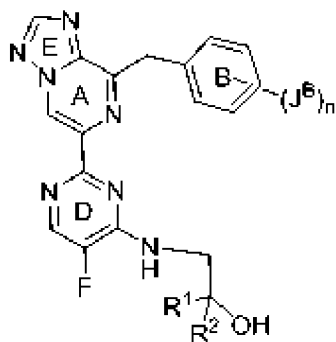
36. Соединение по п. 35, в котором n равно 1; и каждый J^B представляет собой фтор.

37. Соединение по п. 30, которое представляет собой соединение формулы VIIA:

**Формула VIIA**

или его фармацевтически приемлемую соль.

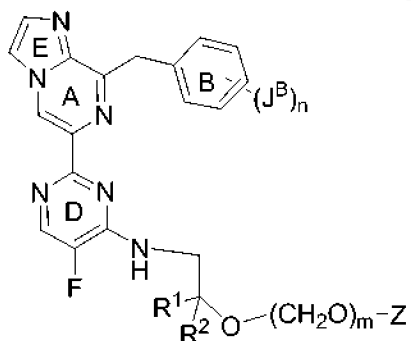
38. Соединение по п. 37, которое представляет собой соединение формулы VIIA:



Формула VIII A

или его фармацевтически приемлемую соль.

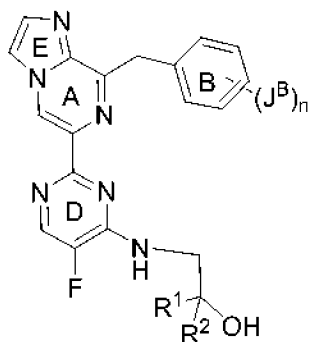
39. Соединение по п. 30, которое представляет собой соединение формулы VIII B:



Формула VIII B

или его фармацевтически приемлемую соль.

40. Соединение по п. 39, которое представляет собой соединение формулы VIII B:



Формула VIII B

41. Соединение по любому из п.п. 1-40, в котором R^1 представляет собой C_{1-2} алкил, C_{1-2} фторалкил, водород или $-C(O)NH_2$.

42. Соединение по любому из п.п. 1-41, в котором R^1 представляет собой C_{1-2} фторалкил или $-C(O)NH_2$.

43. Соединение по любому из п.п. 1-42, в котором R^2 представляет собой C_{1-2} фторалкил, C_{1-2} алкил или водород.

44. Соединение по любому из п.п. 1-42, в котором R^2 представляет собой C_{1-2} фторалкил.

45. Соединение по п. 42 или 44, в котором R^1 представляет собой трифторметил или $-C(O)NH_2$; и R^2 представляет собой трифторметил.

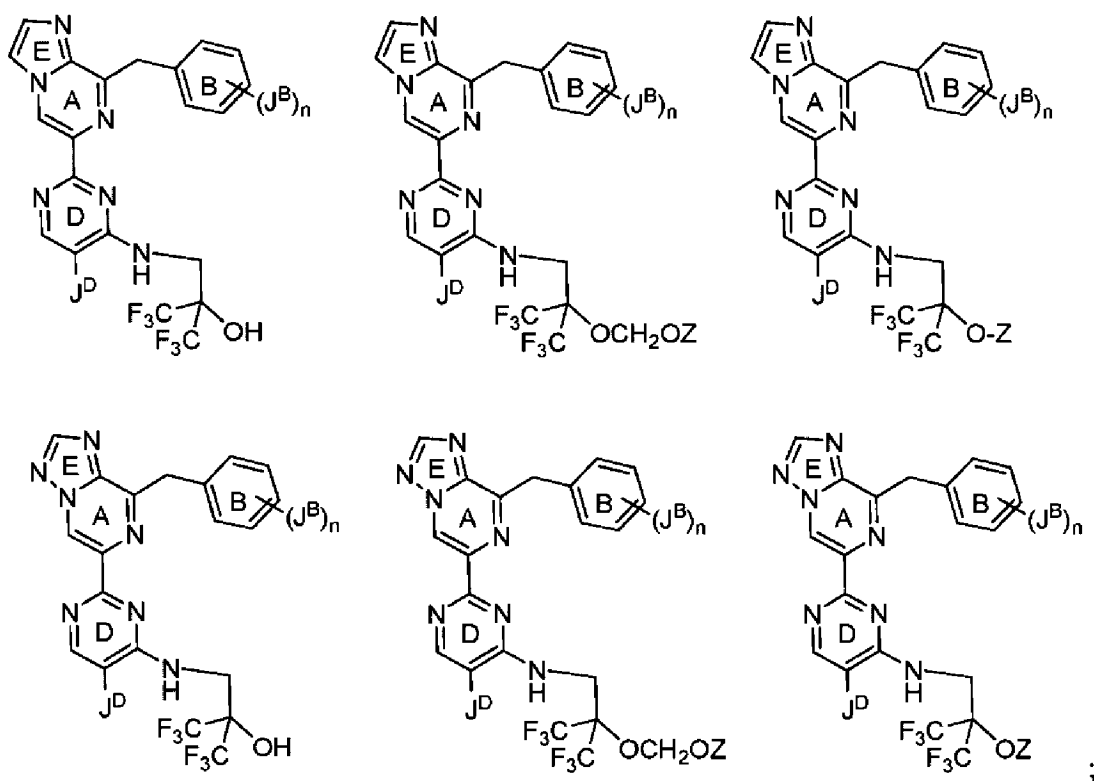
46. Соединение по любому из п.п. 1-41, в котором R^1 и R^2 оба представляют собой водород или C_{1-2} алкил; или один из R^1 и R^2 представляет собой водород, а другой представляет собой C_{1-2} фторалкил.

47. Соединение по п. 46, в котором R^1 и R^2 оба представляют собой водород.

48. Соединение по п. 46, в котором R^1 и R^2 оба представляют собой метил.

49. Соединение по п. 46, в котором один из R^1 и R^2 представляет собой водород, а другой представляет собой трифторметил.

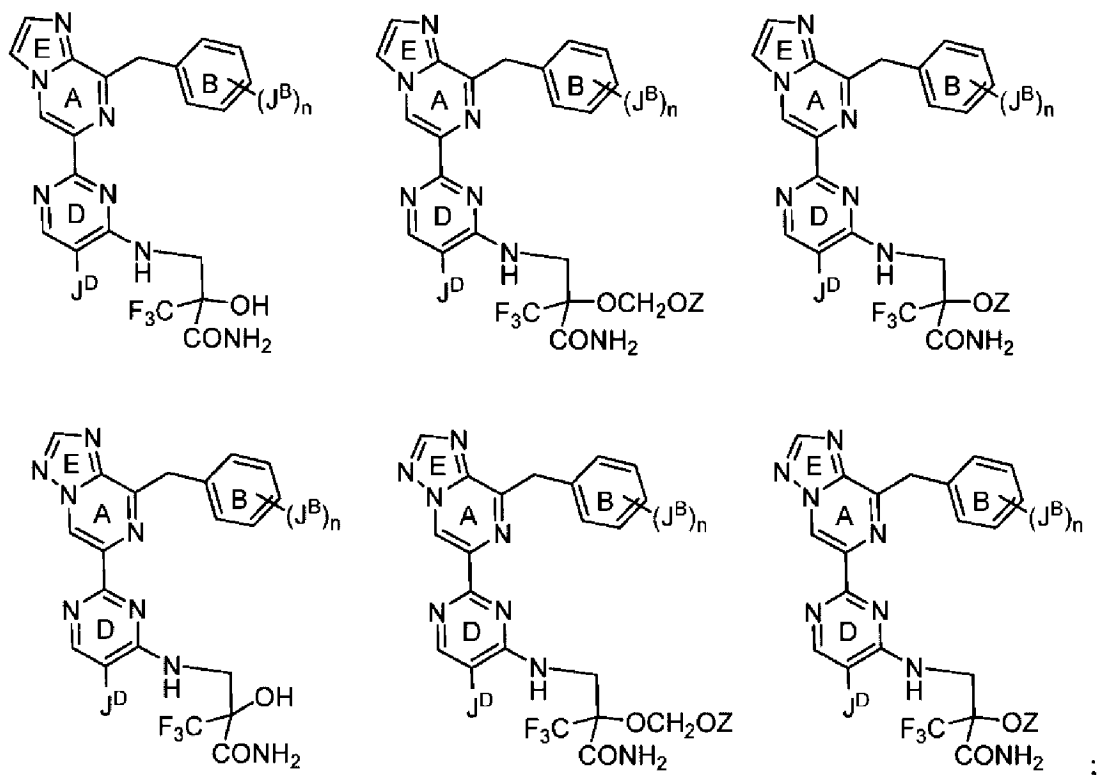
50. Соединение по п. 1 или 45, выбранное из:



где J^D выбран из водорода или фтора.

51. Соединение по п. 50, в котором J^D представляет собой фтор.

52. Соединение по п. 1 или 45, выбранное из:



где J^D выбран из водорода или фтора.

53. Соединение по п. 52, в котором J^D представляет собой фтор.

54. Соединение по любому из п.п. 1-53, в котором Z представляет собой -P(O)(OH)₂.

55. Соединение по любому из п.п. 1-53, в котором Z представляет собой -P(O)(OH)O⁻M⁺ или -P(O)(O⁻)₂(M⁺); и M⁺ представляет собой Na⁺, K⁺ или одновалентный катион органического амина.

56. Соединение по п. 55, в котором M⁺ представляет собой Na⁺.

57. Соединение по любому из п.п. 1-53, в котором Z представляет собой -P(O)(O⁻)₂D²⁺; и D²⁺ представляет собой Ca²⁺, Cs²⁺, Zn²⁺, Mg²⁺ или двухвалентный катион органического амина.

58. Соединение по п. 1, выбранное из соединений, перечисленных в таблице I.

59. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из п.п. 1-58 и по крайней мере один фармацевтически приемлемый наполнитель или носитель.

60. Способ лечения заболевания, состояния или нарушения здоровья у субъекта, нуждающегося в лечении, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения по любому из п.п. 1-58 или фармацевтической композиции по п. 58 субъекту, нуждающемуся в лечении; причем заболевание, состояние или нарушение здоровья выбрано из:

абеталипопротеинемии, ахалазии, ахалазии пищевода, острого респираторного дистресс-синдрома (ARDS), адгезивного капсулита, возрастных нарушений в обучении и памяти, возрастной потери памяти, алкоголизма, алопеции или выпадения волос, высотной болезни, болезни Альцгеймера, предшествующего болезни Альцгеймера

состояния, болезни Альцгеймера от легкой до умеренной степени тяжести и болезни Альцгеймера от умеренной до тяжелой степени, бокового амиотрофического склероза (ALS или болезни Лу Герига), трещин заднего прохода, аневризмы, стенокардии, стабильной или нестабильной стенокардии, вариантной стенокардии, стенокардии Принцметала, микрососудистой стенокардии, тревожности или тревожных расстройств, аргиносукуцинатной ацидурии, артериальных и венозных тромбозов, артрита, синдрома Аспергера, астмы и астматических заболеваний, атаксии, телеангиэктазии, атеросклероза, атеросклероза, связанного с повреждением эндотелия, адгезией и агрегацией тромбоцитов и моноцитов, пролиферацией гладкомышечных клеток или их миграцией, атрофического вагинита, синдрома дефицита внимания (ADD) и синдрома дефицита внимания и гиперактивности (ADHD), аутизма и расстройств аутистического спектра, доброкачественной гиперплазии предстательной железы (BPH) или ее гипертрофии или увеличения, биполярного расстройства, обструкции выходного отверстия мочевого пузыря, синдрома болезненного мочевого пузыря (BPS), блефарита, нарушений костного метаболизма и метаболизма углеводов, заживления костей, заживления костей после остеокластического ремоделирования кости, остеокластической резорбции кости, образования новой кости, аневризмы сосудов головного мозга, гипоксии головного мозга, метастазирования рака, церебральной амилоидной ангиопатии (CAA) или конгофильной ангиопатии, церебральной аутосомно-доминантной артериопатии с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (CADASIL или синдром CADASIL), нарушения перфузии головного мозга, церебральной микроангиопатии, спазма сосудов головного мозга, центральной нейротоксичности, дезинтегративного расстройства детского возраста, хронического бронхита, хронической усталости, хронической травматической энцефалопатии (СТЕ), цирроза, цирроза печени, цирроза печени, связанного с хроническим заболеванием печени, первичного билиарного цирроза, связанного с заболеванием ЦНС нарушения половой функции, связанных с заболеванием ЦНС нарушений сна, связанного с болезнью Хантингтона нарушения познавательной функции, когнитивной дисфункции, когнитивного нарушения, сосудистого когнитивного нарушения, легкого когнитивного нарушения, связанного с диабетом когнитивного нарушения, связанного с рассеянным склерозом когнитивного нарушения, связанного с обструктивным апноэ во сне когнитивного нарушения, связанного с шизофренией когнитивного нарушения (CIAS), связанного с серповидно-клеточной анемией когнитивного нарушения, сотрясения мозга, врожденного миастенического синдрома, заболевания соединительной ткани, последствий церебрального инфаркта (апоплексии головного мозга), консервирования кровезаместителей у пациентов с травмой, синдрома CREST, болезни Крона, муковисцидоза (CF), бредового расстройства, деменций, сосудистой деменции, постинсультной деменции, деменции с тельцами Леви, деменции с дегенерацией лобной доли, деменции с лобно-височной долевым дегенерацией, деменции с кортикобазальной дегенерацией, деменции при болезни Крейтцфельдта-Якоба, деменции при ВИЧ, мультиинфарктной деменции, послеоперационной деменции,

деменции вследствие одного инфаркта в «стратегической» области, связанной с ВИЧ деменции, бессимптомного нейрокогнитивного нарушения (ANI), незначительного нейрокогнитивного нарушения (MND), связанной с ВИЧ деменции (HAD, также называемой комплексом СПИДа и деменции [ADC] или ВИЧ-энцефалопатией), пресенильной деменции (легкого когнитивного нарушения, MCI), смешанной деменции, деменции Бинсвангера (подкорковой артериосклеротической энцефалопатии), деменции при болезни Паркинсона), демиелинизации, депрессии, депрессивного расстройства, дерматомиозита, диабетической ангиопатии, диабетического макулярного отека, диабетических ангиопатий, диабетических язв или ран, диабетической язвы стопы, заболеваний, родственных или связанных с метаболическим синдромом, ожирения, диабета, инсулинорезистентности, повышенного уровня глюкозы натощак, повышенного уровня инсулина натощак, повышенного уровня липидов, заболеваний, связанных с подавлением нейромедиаторов, заболеваний, связанных с нарушением мозгового кровообращения, заболеваний, связанных с нарушением нейродегенерации, заболеваний, связанных с нарушением синаптической функции, заболеваний, связанных с нейровоспалением, заболеваний, связанных с нейротоксичностью, заболеваний органов мужской и женской мочеполовой системы (доброкачественных и злокачественных), нарушений концентрации у детей с проблемами в обучении и памяти, синдрома Дауна, наркомании, вызванного употреблением наркотических средств психоза, синдрома сухого глаза, мышечной дистрофии Дюшенна, контрактуры Дюпюитрена, дискинезии, острой дискинезии, хронической или поздней дискинезии, немоторной дискинезии, леводопаминдуцированной дискинезии (LID), дисменореи, первичной дисменореи, вторичной дисменореи, диспареурии, дисфагии, дистонии, генерализованной дистонии, фокальной дистонии, сегментарной дистонии, сцепленной с полом дистонии, промежуточной дистонии, острой дистонической реакции, наследственной или первичной дистонии, отека, электролитных нарушений, гиперкалиемии, гипонатриемии, эмфиземы, эндометриоза, эндотелиальной дисфункции или травмы и заболеваний, связанных с эндотелиальной дисфункцией, эректильной дисфункции, ахалазии пищевода, болезни Фабри, женской половой дисфункции, нарушения сексуального возбуждения у женщин, фибромиалгии, фиброза, эндомиокардиального фиброза, фиброза предсердий, интерстициального фиброза сердца, фиброза сердца, фиброза легких, фиброза глаз, фиброза кожи, фиброза кишечника, ренального фиброза или фиброза почек, интерстициального фиброза почек, фиброза легких, идиопатического фиброза легких, прогрессирующего массивного фиброза легких, фиброза печени, фиброза средостения, абдоминального фиброза, артрофиброза, фиброза костного мозга, миелофиброза, остеомиелофиброза, лучевого фиброза, фиброза поджелудочной железы, синдрома ломкой X-хромосомы, функциональной диспепсии, гастропареза, болезни Гоше, общих нарушений концентрации, общего психоза, глаукомы, глиобластомы, гломерулопатий, гломерулонефрита, острого гломерулонефрита, гломерулосклероза, очагового сегментарного гломерулосклероза, гранулем, травмы головы, нарушения слуха, частичной

потери слуха, полной потери слуха, частичной глухоты, полной глухоты, вызванной воздействием шума потери слуха, болезни сердца, ремоделирования миокарда левого желудочка, систолической дисфункции левого желудочка, ишемической кардиомиопатии, дилатационной кардиомиопатии, алкогольной кардиомиопатии, кардиомиопатий при болезни накопления, врожденных пороков сердца, снижения коронарного кровотока, диастолической или систолической дисфункции, коронарной недостаточности, острого коронарного синдрома, болезни коронарных артерий, аритмий, уменьшения преднагрузки на желудочек, гипертрофии сердца, гипертрофии правого сердца, нарушений ритма сокращений предсердий и желудочков и нарушений сердечной проводимости, атриовентрикулярных блокад I-III степени (AVB I-III), суправентрикулярной тахикардии, преждевременного сокращения желудочков, фибрилляции предсердий, трепетания предсердий, фибрилляции желудочков, трепетания желудочков, желудочковой тахикардии, двунаправленной тахикардии, предсердных и желудочковых экстрасистол, экстрасистол из AV-узла, синдрома слабости синусового узла, AV-реципрокной тахикардии, синдрома Вольфа-Паркинсона-Уайта, миокардиальной недостаточности, хронического, острого или вирусного миокардита, кардиогенного шока, ремоделирования сердца, сердечной недостаточности (HF), сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (HFPEF), сердечной недостаточности с уменьшенной фракцией выброса (HFREF), острой сердечной недостаточности, хронической сердечной недостаточности, острых фаз существующей хронической сердечной недостаточности (ухудшения сердечной недостаточности), преходящей сердечной недостаточности, постострой сердечной недостаточности, систолической сердечной недостаточности, диастолической сердечной недостаточности, застойной сердечной недостаточности, острой декомпенсированной сердечной недостаточности, правожелудочковой недостаточности, недостаточности работы всего сердца, сердечной недостаточности с высоким выбросом, сердечной недостаточности с пороками сердца, сердечной недостаточности при диабете, сердечной недостаточности/кардиоренального синдрома, недостаточности работы правого отдела сердца, высокой концентрации ингибитора активатора плазминогена 1 (PA-1), высоких уровней фибриногена и липопротеинов низкой плотности, гистиоцитоза X, болезни Хантингтона или хореи (HD), гипераммониемии и связанных с ней состояний, гипертензии, артериальной гипертензии, стойкой гипертензии, гипертензии при диабете, идиопатической гипертензии, эссенциальной гипертензии, вторичной гипертензии, гестационной гипертензии, портальной гипертензии, системной гипертензии, преэклампсии, повышенного острого и хронического коронарного кровяного давления, гипертонии, гипертрофических рубцов, гипоактивного расстройства полового влечения, гипоперфузии, импотенции, воспалительного заболевания кишечника, болезни Крона, неспецифического язвенного колита, вызванного церебральной малярией воспаления, вызванного инфекционным заболеванием воспаления, воспалительной реакции при периоперативной помощи, агрегации тромбоцитов, умственной отсталости, перемежающейся хромоты,

интерстициального цистита (IC), интрадиализной гипотензии, ишемии, церебральной ишемии, ишемии миокарда, тромбоэмболической ишемии, критической ишемии конечностей, келоидных рубцов, заболевания почек, хронического заболевания почек, острой и хронической почечной недостаточности, острой и хронической почечной недостаточности, последствий почечной недостаточности, почечной недостаточности, связанной с отеком легких, почечной недостаточности, связанной с HF, почечной недостаточности, связанной с уремией или анемией, первичного заболевания почек, врожденного заболевания почек, прогрессирования поликистозной болезни почек, отторжения почечного трансплантата, вызванной иммунным комплексом болезни почек, аномально сниженной экскреции креатинина и/или воды, аномально повышенных концентраций мочевины, азота, калия и/или креатинина в крови, измененной активности почечных ферментов, измененной активности глутамилсинтетазы, изменения осмолярности мочи или объема мочи, повышенной микроальбуминурии, макроальбуминурии, поражений клубочков и артериол, тубулярной дилатации, гиперфосфатемии, сосудистого заболевания почек, кист почки, отека почек вследствие сердечной недостаточности, психоза Корсакова, активации лейкоцитов, индуцированного леводопой аддиктивного поведения, каплевидной склеродермии, связанных с липидами нарушений, чрезмерного ожирения, избыточного подкожного жира, гиперлипидемий, дислипидемии, гиперхолестеринемий, снижения холестерина липопротеинов высокой плотности (HDL-холестерина), умеренно повышенного уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (LDL-холестерина), гипертриглицеридемий, гиперглицеридемии, гиполипидемии, ситостеролемии, жирового заболевания печени, стеатоза печени или аномального накопления липидов в печени, стеатоза сердца, почек или мышц, ситостеролемии, ксантоматоза, болезни Танжера, заболеваний печени, сосудистого заболевания печени, активации звездчатых клеток печени, накопления коллагена при фиброзе печени и общего коллагена, заболевания печени некровоспалительного и/или иммунологического генеза, холестатического заболевания печени, связанного с гранулематозными заболеваниями печени, холестатического заболевания печени, связанного с злокачественными новообразованиями печени, холестатического заболевания печени, связанного с внутрипеченочным холестазом при беременности, холестатического заболевания печени, связанного с гепатитом, холестатического заболевания печени, связанного с сепсисом, холестатического заболевания печени, связанного с лекарственными средствами или токсинами, холестатического заболевания печени, связанного с реакцией трансплантат против хозяина, холестатического заболевания печени после трансплантации печени, холестатического заболевания печени, связанного с холедохолитиазом, холестатического заболевания печени, связанного с опухолями желчных протоков, холестатического заболевания печени, связанного с раком поджелудочной железы, холестатического заболевания печени, связанного с синдромом Мириizzi, холестатического заболевания печени, связанного с СПИДом, холангиопатии, холестатического заболевания печени,

связанное с паразитами, холестатического заболевания печени, связанного с шистосомозом, гепатита, неалкогольного стеатогепатита (NASH), неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD), веноокклюзионного заболевания печени (VOD), печеночной энцефалопатии, локального тромбоза, синдромов поражения нижних отделов мочевыводящих путей (LUTS), стеноза поясничного отдела позвоночника, волчаночного нефрита, волчанки или системной красной волчанки, эритематоза, микроальбуминурии, нарушений микроциркуляции, мигреней, незначительного нейрокогнитивного расстройства (MND), кольцевидной склеродермии, болезни моямая, множественного лакунарного инфаркта, синдрома полиорганной дисфункции (MODS), полиорганной недостаточности (MOF), рассеянного склероза (MS, включая клинически изолированный синдром (CIS), рецидивирующий-ухающий MS (RRMS), первичный прогрессирующий MS (PPMS), вторичный прогрессирующий MS (SPMS)), множественной системной атрофии (MSA), инфаркта миокарда или инфаркта, инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST, инфаркта миокарда без подъема сегмента ST, старого инфаркта миокарда, миопической хориоидальной неоваскуляризации, невусов, наркотической зависимости, нефропатий, диабетической нефропатии, недиабетической нефропатии, нефрита, индуцированной токсинами нефропатии, индуцированной контрастным веществом нефропатии, диабетического или недиабетического нефросклероза, нефротического синдрома, пиелонефрита, нефрогенного фиброза, нейродегенеративных заболеваний, нейрогенного мочевого пузыря и недержания мочи, нейровоспаления, неврологических расстройств, связанных со снижением выработки оксида азота, нервно-мышечных заболеваний, мышечной дистрофии Дюшенна (DMD), мышечной дистрофии Беккера (BMD), тазово-плечевой формы мышечной дистрофии, дистальных миопатий, миотонических дистрофий типа I и типа II, лице-лопаточно-перонеальной мышечной дистрофии, аутомной и X-сцепленной мышечной дистрофии Эмери-Дрейфуса, окулофаренгиальной мышечной дистрофии, бокового амиотрофического склероза, атрофии остистой мышцы (SMA), нейромиеелита зрительного нерва, невропатий, периферической невропатии, вегетативной невропатии, связанной с поражением центральной нервной системы невропатии, индуцированной химиотерапией невропатии, диабетической невропатии, вызывающих боль невропатий, невропатической боли, не вызывающих боль невропатий, вызывающей боль диабетической невропатии, не вызывающей боль диабетической невропатии, связанные с заболеванием ЦНС невропатии, рассеянного склероза (MS), невропатической боли, связанной с опоясывающим лишаем, невропатической боли, связанной с операцией на позвоночнике, обсессивно-компульсивного расстройства (OCD), облитерирующего тромбоангинита, обструктивной уропатии, эозинофильного фасциита, остеопороза, гиперактивного мочевого пузыря, боли, острой боли, центрального болевого синдрома, воспалительной боли, послеоперационной боли, тонической боли, висцеральной боли, боли в виде перемежающейся хромоты, редких болевых признаков, ацетазоламид-чувствительной миотонии, синдрома аутоэритроцитарной сенсибилизации, аутомно-доминантной

болезни Шарко-Мари-Тута типа 2V, аутосомно-доминантной временной болезни Шарко-Мари-Тута с невропатической болью, аутосомно-рецессивной тазово-плечевой формы мышечной дистрофии типа 2A, связанной с каналопатией врожденной нечувствительности к боли, хронической боли, требующей интраспинальной анальгезии, комплексного регионарного болевого синдрома, комплексного регионарного болевого синдрома типа 1, комплексного регионарного болевого синдрома типа 2, врожденной нечувствительности к боли с гипергидрозом, врожденной нечувствительности к боли с тяжелой умственной отсталостью, врожденной нечувствительности к болевому синдрому с гипогидрозом, диффузной пальмоплантарной кератодермии с причиняющими боль трещинами, наследственного эпизодического болевого синдрома, наследственного эпизодического болевого синдрома с преимущественно поражением нижних конечностей, наследственного эпизодического болевого синдрома с поражением преимущественно верхней части тела, наследственных причиняющих боль келоидов, наследственной сенсорно-вегетативной невропатии типа 4, наследственной сенсорно-вегетативной невропатии типа 5, наследственной сенсорно-вегетативной невропатии типа 7, интерстициального цистита, причиняющих боль орбитальных и системных нейрофибром-синдрома «марфаноидного» вида, пароксизмального крайнего болевого расстройства, персистирующей идиопатической лицевой боли, качественных или количественных дефектов кальпаина, синдрома Толоса-Ханта, панкреатита, панического расстройства, болезни Паркинсона, паркинсонизма плюс, дисфагии Паркинсона, патологических расстройств пищевого поведения, боли в области таза, заболевания периферических сосудов, заболевания периферических артерий, окклюзии периферических артерий, периферической эмболии, нарушений периферической перфузии, перитонита, глубокого нарушение развития, болезни Пейрони, синдрома Пика, полихондрита, полимиозита, постгерпетической невралгии, посттравматического повреждения головы, посттравматического стрессового расстройства (PTSD), преждевременного семяизвержения, прогрессирующего надъядерного паралича, гипертрофии предстательной железы, заболевания легких, плексогенной легочной артериопатии, бронхоконстрикции или легочной бронхоконстрикции, сосудистого заболевания легких, хронической обструктивной болезни легких (COPD), легочного капиллярного гемангиоматоза, лимфангиоматоза и сдавленных легочных сосудов вследствие аденопатии, опухоли или фиброзирующего медиастинита, ремоделирования легочных сосудов, легочной гипертонии, легочной гипертензии (PH), легочной артериальной гипертензии (PAH), первичной PH, вторичной PH, спорадической PH, прекапиллярной PH, идиопатической PH, связанной с заболеванием левого желудочка PH, связанной с ВИЧ PH, связанной с SCD PH, связанной с тромбоэмболией PH (хронической тромбоэмболической PH или СТЕPH), связанной с саркоидозом PH, связанной с хронической обструктивной болезнью легких PH, связанной с острым респираторным дистресс-синдромом (ARDS) PH, связанной с острым повреждением легких PH, связанной с недостатком альфа-1-антитрипсина (AATD) PH, PH, связанной с эмфиземой легких,

эмфиземой, вызванной курением, связанной с заболеванием легких РН, связанной с гипоксемией РН, связанной со склеродермией РН, связанной с муковисцидозом (CF) РН, связанной с дисфункцией левого желудочка РН, связанной с гипоксемией РН, РН (группы ВОЗ I, II, III, IV и V), связанной с заболеванием митрального клапана РН, связанной с перикардитом РН, связанной с констриктивным перикардитом РН, связанной со стенозом аорты РН, связанной с дилатационной кардиомиопатией РН, связанной с гипертрофической кардиомиопатией РН, связанной с рестриктивной кардиомиопатией РН, связанной с фиброзом предсердия РН, связанной с фиброзом легких РН, связанной с аномальным дренажем легочных вен РН, связанной с веноокклюзионной болезнью легких РН, связанной с легочным васкулитом РН, связанной с коллагеновым сосудистым заболеванием РН, связанной с врожденным пороком сердца РН, связанной с легочной венозной гипертензией РН, связанной с интерстициальным заболеванием легких РН, связанной с нарушенным дыханием во сне РН, связанной с хронической обструкцией дыхательных путей РН, связанной с обструктивным апноэ во сне РН, связанной с центральным апноэ во сне РН, связанной со смешанным апноэ во сне РН, связанной с нарушениями в виде альвеолярной гиповентиляции РН, связанной с постоянным нахождением на большой высоте РН, связанной с заболеванием легких у новорожденных РН, связанной с альвеолярно-капиллярной дисплазией РН, связанной с серповидно-клеточной анемией РН, связанной с другими нарушениями свертывания крови РН, связанной с хронической тромбоэмболией РН, радикулопатии, болезни Рейно, синдрома Рейно (первичного или вторичного), рефрактерной эпилепсии, синдрома Ренпеннинга, реперфузионного повреждения, ишемического-реперфузионного повреждения, ишемии-реперфузии, связанной с трансплантацией органа, рестеноза, рестеноза, развившегося после тромболитической терапии, после чрескожной транслюминальной ангиопластики (РТА), после транслюминальной коронарной ангиопластики (РТСА), после трансплантации сердца или после операций шунтирования, ретинопатий, диабетической ретинопатии, недиабетической ретинопатии, непролиферативной диабетической ретинопатии, пролиферативной витроретинопатии, периферической дегенерации сетчатки, окклюзии вен сетчатки, синдрома Ретта, ревматоидного или ревматического заболевания, артрита, ревматоидного артрита, саркоидоза, саркоидов, шистосомоза, шизоаффективного расстройства, шизофрении, шизофрении с деменцией, склеродермии, локализованной склеродермии или ограниченной склеродермии, системной склеродермии, склероза, склероза почки, прогрессирующего склероза, склероза печени, первичного склерозирующего холангита, склероза желудочно-кишечного тракта, склероза гиппокампа, очагового склероза, первичного латерального склероза, остеосклероза, отосклероза, атеросклероза, туберозного склероза, системного склероза, сепсиса или септического шока или анафилактического шока, серповидно-клеточной анемии, серповидно-клеточной болезни, синдрома Шегрена, нарушений сна-бодрствования, синдрома Снеддона, спазмов, коронарных спазмов, сосудистых спазмов, спазмов периферических артерий, повреждения спинного мозга, спинальной мышечной атрофии,

подвывихов позвоночника, спиноцеребеллярных атаксий, болезни Стила-Ричардсона-Ольшевского (прогрессирующего надъядерного паралича), инсульта, субарахноидального кровоизлияния, подкорковой артериосклеротической энцефалопатии, обмороков, тауопатий, напряжения, дегенерации таламуса, тромбоэмболических или тромбогенных расстройств, транзиторных ишемических атак (TIA), черепно-мозговых травм, тубулоинтерстициальных заболеваний, язв, миомы матки, вагинальной атрофии, клапанных поражений, стеноза митрального клапана, регургитации, недостаточности или некомпетентности митрального клапана, стеноза аортального клапана, недостаточности аортального клапана, недостаточности трехстворчатого клапана, стеноза клапана легочной артерии, недостаточности клапана легочной артерии, комбинированных клапанных поражений, сосудистого заболевания головного мозга, сосудистого нарушения, вызванного сердечными и почечными осложнениями, трансудации или проницаемости сосудов, васкулита, тромботического васкулита, окклюзионного тромботического васкулита, болезни Кавасаки, артериита, аортита, вазоокклюзивного криза, недостаточности венозных трансплантатов, влажной возрастной дегенерации желтого пятна и синдрома Вильямса.

61. Способ по п. 60, включающий, кроме того, введение субъекту эффективного количества дополнительного подходящего терапевтического средства.

По доверенности