

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 038096

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента

2021.07.06

(21) Номер заявки

201891739

(22) Дата подачи заявки

2017.01.31

(51) Int. Cl. *A61K 31/197* (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 31/198 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)

(54) ПРИМЕНЕНИЕ СТИМУЛЯТОРОВ sGC ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТА (NASH)

(31) 62/289,463; 62/398,872

(32) 2016.02.01; 2016.09.23

(33) US

(43) 2019.05.31

(86) PCT/US2017/015749

(87) WO 2017/136309 2017.08.10

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
САЙКЛЕРИОН ТЕРАПЬЮТИКС,
ИНК. (US)

(72) Изобретатель:

Им Г-Йоон Джами, Карри Марк Дж.,
Шеппек Джеймс Эдвард, Ренхауз Пол
Аллан, Гэ Пэй, Масферрер Джейме Л.
(US)

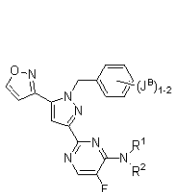
(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

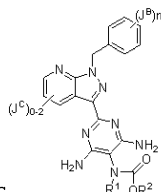
(56) WO-A2-2014144100
WO-A2-2008124505

LINDA S. HOFFMANN ET AL.: "Stimulation of soluble guanylyl cyclase protects against obesity by recruiting brown adipose tissue", NATURE COMMUNICATIONS, vol. 6, 26 May 2015 (2015-05-26), page 7235, XP055357671, DOI: 10.1038/ncomms8235 abstract; title; first of discussion

(57) Изобретение относится к способам, применениям, фармацевтическим композициям и наборам, включающим стимулятор sGC, представленный формулой IC или формулой XY, или его фармацевтически приемлемую соль, отдельно или в сочетании с одним или несколькими дополнительными терапевтическими агентами, для лечения неалкогольного стеатогепатита (NASH). Настоящее изобретение обеспечивает значительные преимущества по сравнению с другими существующими альтернативными способами лечения, нацеленными на доставку NO в печень или увеличение синтеза.



формула IC



формула XY

038096 B1

038096 B1

Перекрестная ссылка на родственные заявки

Для настоящей заявки испрашивается приоритет по предварительным заявкам США 62/289463, поданной 1 февраля 2016 г., и 62/398872, поданной 23 сентября 2016 г., полное описание которых включено в настоящий документ посредством ссылки.

Область техники

Настоящее изобретение относится к способам применения стимуляторов растворимой гуанилатциклазы (sGC) и их фармацевтически приемлемых солей, отдельно или в сочетании с одним или несколькими дополнительными терапевтическими агентами, для лечения неалкогольного стеатогепатита (NASH).

Предпосылки изобретения

NASH.

Неалкогольный стеатогепатит (NASH) является распространенным, часто "тихим" заболеванием печени. Он похож на алкогольную болезнь печени, но встречается у людей, которые пьют мало или вообще не употребляют алкоголь. Три основные особенности характеризуют NASH и отличают его от других заболеваний печени метаболического происхождения: аномальное накопление или отложение жира в печени (стеатоз печени), воспаление печени, повреждение печени или повреждение тканей печени (фиброз).

Большинство людей с NASH чувствуют себя хорошо и не знают о том, что у них есть проблема с печенью. Тем не менее, NASH может быть серьезным и может привести к циррозу, при котором печень необратимо повреждена и травмирована и больше не может работать должным образом. Цирроз может прогрессировать еще дальше и становиться гепатоцеллюлярной карциномой. Примерно у 10-15% пациентов с гистологически подтвержденным NASH прогрессирует до цирроза и его осложнений, таких как печеночная недостаточность и гепатоцеллюлярная карцинома (HCC).

NASH поражает от 2 до 5% американцев. Еще от 10 до 20% американцев имеют жир в печени, но не воспаление или повреждение печени, состояние, называемое "жирная печень" (или стеатоз). Хотя наличие жира в печени не является нормальным, само по себе оно, вероятно, причиняет небольшой вред или небольшое необратимое повреждение. Если на основании результатов анализа крови или сканирования печени ожирение подозревается у человека, который мало употребляет или вообще не употребляет алкоголь, эта проблема называется неалкогольной жировой болезнью печени (NAFLD). Если в этом случае будет проведена биопсия печени, она покажет, что у некоторых людей есть NASH, в то время как у других имеется простая жирная печень (FL).

Как NASH, так и NAFLD становятся все более распространенными, возможно, из-за большего числа американцев, страдающих ожирением. За последние 10 лет уровень ожирения у взрослых удвоился, а у детей утроился. Ожирение также способствует диабету и высокому холестерину в крови, что может еще больше ухудшить здоровье человека, страдающего NASH.

Обычно наличие NASH предполагается у человека, у которого в печеночных пробах, которые включены в обычные клинические анализы крови, обнаружены повышенные показатели, такие как аланинаминотрансферазы (ALT) или аспаратаминотрансферазы (AST) и триглицеридов (TG). Когда дальнейшее освидетельствование показывает отсутствие явных причин для заболевания печени (таких как применение лекарственных средств, вирусный гепатит или чрезмерное употребление алкоголя), и когда рентгеновские снимки или визуализирующие исследования печени показывают жир, подозревается NASH. Единственным средством подтверждения диагноза NASH и отделения его от диагноза простой жирной печени является биопсия печени. При биопсии печени через кожу вводят иглу для отбора небольшого кусочка печени. NASH диагностируется, когда исследование ткани с помощью микроскопа показывает жир вместе с воспалением и повреждением клеток печени или фиброзом. Если ткань показывает жир без воспаления и повреждения, диагностируется простая жирная печень или NAFLD. Важной частью информации, получаемой при биопсии, является факт, развилась ли в печени рубцовая ткань (фиброзная ткань). В настоящее время никакие анализы крови или сканирования не могут достоверно предоставить эту информацию.

NASH обычно является тихой болезнью со слабыми симптомами или без них. Пациенты в основном хорошо себя чувствуют на ранних стадиях, и такие симптомы, как утомляемость, потеря веса и слабость, начинают испытывать только когда болезнь прогрессирует или развивается цирроз. Прогрессирование NASH может занять годы, даже десятилетия. Процесс может остановиться и, в некоторых случаях, повернуть обратно сам по себе без конкретной терапии. Альтернативно, NASH может медленно ухудшаться, вызывая дальнейшее образование рубцов (фиброз) и накопление в печени. По мере того как фиброз ухудшается, развивается цирроз; печень становится серьезным образом зарубцованной, затвердевает и не может нормально функционировать. Не у каждого человека, страдающего NASH, развивается цирроз, но как только присутствуют серьезные рубцы или цирроз, небольшое лечение может остановить прогрессирование. У человека, страдающего циррозом, проявляются задержка жидкости, истощение мышечной ткани, кровотечения из кишечника и печеночная недостаточность. Трансплантация печени является единственным методом лечения прогрессирующего цирроза с печеночной недостаточностью, и трансплантация все чаще проводится у людей, страдающих NASH. NASH считается одной из основных

причин цирроза в Америке после гепатита С и алкогольной болезни печени.

Хотя NASH стал более распространенным явлением, его основная причина до сих пор не ясна. Он чаще всего встречается у лиц среднего возраста и с избыточным весом или ожирением. Многие пациенты с NASH имеют повышенные уровни липидов в крови, такие как холестерин и триглицериды, и многие из них страдают диабетом или преддиабетом, но не каждый пациент с ожирением или не каждый пациент с диабетом или преддиабетом имеет NASH. Кроме того, некоторые пациенты с NASH не страдают ожирением, не имеют диабета или преддиабета и имеют нормальный уровень холестерина и липидов в крови. NASH может возникать без какого-либо очевидного фактора риска и может возникать даже у детей. Таким образом, NASH не является просто ожирением, которое поражает печень.

Хотя основополагающие механизмы поражения печени, вызывающие NASH, неизвестны, некоторые факторы являются возможными кандидатами. К ним относятся резистентность к инсулину, выделение токсичных воспалительных белков жировыми клетками (цитокины) и окислительный стресс.

В настоящее время нет конкретных способов лечения NASH. Самые важные рекомендации, даваемые людям с этим заболеванием, это уменьшить свой вес (при ожирении или избыточном весе), соблюдать сбалансированную и здоровую диету, увеличивать физическую активность, избегать употребления алкоголя, избегать ненужных лекарств и контролировать уровень сахара в крови, обычно путем использования препаратов для лечения диабета.

Подлежащие оценке экспериментальные подходы для пациентов с NASH включают антиоксиданты, такие как витамин Е, селен и бетаин. Эти препараты действуют путем снижения окислительного стресса, который, как представляется, увеличивается в печени у пациентов с NASH. Хотя эти вещества, действительно помогающие при лечении заболевания, не являются известными, результаты клинических испытаний должны стать доступными в ближайшие несколько лет. Другим экспериментальным подходом к лечению NASH является применение новых антидиабетических препаратов - даже у лиц без диабета или преддиабета. Большинство пациентов с NASH обладают резистентностью к инсулину, что означает, что инсулин, обычно присутствующий в кровотоке, менее эффективен для них по контролю уровня глюкозы в крови и жирных кислот в крови, чем для людей, у которых нет NASH. Новые антидиабетические препараты делают организм более чувствительным к инсулину и могут помочь уменьшить повреждение печени у пациентов с NASH. В настоящее время ведутся исследования этих препаратов, включая метформин, розиглитазон и пиоглитазон, обетихоловую кислоту или INT-767 (двойной фарнезоидный рецептор X (FXR) и агонист TGR5).

NASH и путь NO/cGMP.

В организме оксид азота (NO) синтезируется из аргинина и кислорода различными ферментами синтазами азота (NOS) и посредством последовательного восстановления неорганических нитратов. Были идентифицированы три различные изоформы NOS: индуцибельная NOS (iNOS или NOS II), обнаруженная в активированных клетках макрофагов; нейронная NOS (nNOS или NOS I), участвующая в нейротрансмиссии и долгосрочном потенцировании; и конститутивная эндотелиальная NOS (eNOS или NOS III), которые регулируют расслабление гладких мышц и кровяное давление.

Растворимая гуанилатциклаза (sGC) является основным рецептором NO *in vivo*. В ответ на активацию NO sGC преобразует гуанозинтрифосфат (GTP) во вторичный мессенджер циклический гуанозинмонофосфат (cGMP). Повышенный уровень cGMP, в свою очередь, модулирует активность нисходящих эффекторов, включая протеинкиназы, такие как протеинкиназа G (PKG), фосфодиэстеразы (PDE) и ионные каналы.

Экспериментальные данные исследований как на клетках, так и на животных предполагают, что дисрегуляция пути NO/cGMP/PKG в печени может играть жизненно важную роль в развитии воспаления, стеатоза и фиброза, которые характерны для NASH (см., например: "Nitric oxide plays a crucial role in the development/progression of nonalcoholic steatohepatitis in the choline-deficient, L-amino acid-defined diet-fed rat model", Fujita K. et al., *Alcohol Clin Exp Res.*, 2010; 34 Suppl 1:S18-24 или "Nitric Oxide in liver diseases", Yasuko Iwakiri et al., *Trends in Pharmacol. Sci.*, 36 (8), 524 (2015)).

Вещества, нацеленные на различные этапы пути NO, были оценены для лечения NASH главным образом на животных моделях. Например, добавки аргинина оценивали на крысиной модели NASH, индуцированного введением интралипида (IL) (Marwa M. Abu-Serie et al., *Lipids in Health and Disease*, 14 (128), 1, (2015)). Предполагается, что доноры NO, такие как S-нитрозотиолы (например, S-нитрозо-N-ацетилцистеин, SNAP), предотвращают и реверсируют NASH у мышей OB/OB (de Oliverira CP et al., *J. Am. Coll. Nutri.*, 27(2), 299-305 (2008)). На животной модели на крысах было также показано, что SNAP предотвращает начало NASH (de Oliverira C.P. et al., *World J. Gastroenterol*, 12(12), 1905-1911 (2006)). Тем не менее, NO-доноры не были одобрены для использования человеком при NASH. Известно, что доноры NO нитропруссид, изосорбид динитрат и нитроглицерин, которые используются для лечения некоторых сердечно-сосудистых заболеваний, обладают ограничениями, препятствующими их длительному использованию, такими как развитие толерантности и другие побочные эффекты.

Было показано, что селективный по отношению к печени NO-донор NCX-1000 (производное урсодезоксихолевой кислоты, обладающее свойствами NO-донора) реверсирует экспериментальный NASH у крыс (Haddad Y. et al., *Int. J. Hepatol.* 2011; 2011:136816. doi: 10.4061/2011/136816. Epub 2011 Oct 16). То

же самое соединение, когда его исследовали на людях, не понижало портальное давление у пациентов с циррозом (Berzigotti A. et al., *Am. J. Gastroenterol.* 2010 May; 105 (5): 1094-101. doi: 10.1038/ajg.2009.661. Epub 2009 Nov 17). Было показано, что другой NO-донор, селективный в отношении печени, V-PYRRO/NO, защищает от стеатоза печени и улучшает толерантность к глюкозе после приема пищи у мышей, которых кормили пищей с высоким содержанием жиров (Edyta Maslak et al., *Biochem Pharmacol.* 93, 389-400 (2015). Сообщалось также об использовании ингибиторов PDE5 (например, силденафила) для лечения стеатоза печени на некоторых животных моделях (см., например, Tateya et al., *Diabetes*, 62, 1913-1922 (2013)).

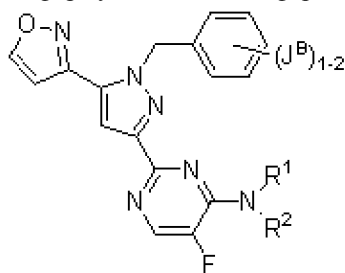
NO и его производные играют важную роль как в физиологии, так и в патофизиологии печени. Наблюдалась определенная закономерность влияния NO на патогенез и прогрессирование заболеваний печени. Главным образом, NO, получаемый из эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) в синусоидальных эндотелиальных клетках печени (LSEC), по-видимому, защищает от развития болезни, тогда как NO производные индуцибельной NOS (iNOS), как представляется, способствуют патологическим процессам. Было высказано предположение, что в патологических условиях iNOS производит большое количество NO и что это является основным источником реакционноспособных видов азота и, таким образом, окислительного стресса. Также было высказано предположение о том, что NO, создаваемое повышенной NOS, наблюдаемое при заболеваниях печени, может ингибировать активность eNOS (что помогает поддерживать гомеостаз в печени), способствуя уменьшению NO, создаваемого eNOS, и даун-регуляции пути NO-cGMP-PKG.

Краткое изложение сущности изобретения

Таким образом, может быть успешно активировать sGC в условиях, при которых нарушена активация сигнального пути NO. Стимуляторы sGC представляют собой соединения, способные стимулировать sGC синергически с NO, а также NO-независимым образом. В результате они могут обеспечить значительные преимущества по сравнению с другими существующими альтернативными способами лечения, нацеленными на доставку NO в печень или увеличение синтеза. Существует потребность в разработке способов лечения NASH путем введения стимуляторов sGC, особенно когда эти стимуляторы sGC способны распространяться преимущественно в печени.

Остается потребность в новых методах лечения NASH. Ориентация на абберантный путь NO-cGMP-PKG с использованием стимулятора sGC по изобретению представляет собой новый и полезный терапевтический подход для лечения NASH.

В одном аспекте изобретение относится к способу лечения неалкогольного стеатогепатита (NASH) у пациента, нуждающегося в этом, включающему введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества стимулятора sGC или его фармацевтически приемлемой соли, где стимулятор sGC представляет собой соединение формулы IC или его фармацевтически приемлемую соль:



Формула IC

где J^B представляет собой галоген;

R^1 представляет собой водород или C_{1-6} алкил;

R^2 представляет собой C_{1-6} алкильную группу, необязательно и независимо имеющую до трех заместителей, выбранных из R^{5a} ;

каждый R^{5a} независимо выбран из галогена, -CN, C_{1-6} алкила, -OR^{6a}, -SR^{6a}, -COR^{6a}, -OC(O)R^{6a}, -C(O)OR^{6a}, -C(O)N(R^{6a})₂, -C(O)N(R^{6a})SO₂R^{6a}, -N(R^{6a})C(O)R^{6a}, -N(R^{6a})C(O)OR^{6a}, -N(R^{6a})C(O)N(R^{6a})₂, -N(R^{6a})₂, -SO₂R^{6a}, -SO₂N(R^{6a})₂, -SO₂N(R^{6a})COOR^{6a}, -SO₂N(R^{6a})C(O)R^{6a}, -N(R^{6a})SO₂R^{6a}, -(C=O)NHOR^{6a} и C_{3-8} циклоалкильного кольца, где каждый из указанной группы C_{1-6} алкила необязательно и независимо имеет до 3 заместителей, выбранных из галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, -OH, -NH₂, -NH(C_{1-4} алкила), -N(C_{1-4} алкила)₂, -CN, -COOH, -COO(C_{1-4} алкила), -O(C_{1-4} алкила), -O(C_{1-4} галогеналкила) или оксо; и

каждый R^{6a} независимо выбран из водорода и C_{1-6} алкила.

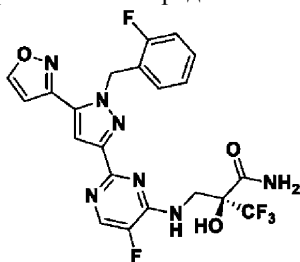
В указанной формуле каждый R^{5a} независимо выбран из галогена, -CN, C_{1-6} алкила, -OR^{6a}, -COR^{6a}, -OC(O)R^{6a}, -C(O)OR^{6a}, -C(O)N(R^{6a})₂, -N(R^{6a})C(O)R^{6a}, -N(R^{6a})₂, -(C=O)NHOR^{6a} и C_{3-8} циклоалкильного кольца, где каждый из указанной группы C_{1-6} алкила необязательно и независимо имеет до 3 заместителей, выбранных из галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, -OH, -NH₂, -NH(C_{1-4} алкила) или -CN.

Более предпочтительно каждый R^{5a} независимо выбран из галогена, -CN, C_{1-6} алкила, -OR^{6a}, -C(O)N(R^{6a})₂, -N(R^{6a})C(O)R^{6a}, -N(R^{6a})₂, -(C=O)NHOR^{6a} и C_{3-8} циклоалкильного кольца, где каждый из указанной группы C_{1-6} алкила необязательно и независимо имеет до 3 заместителей, выбранных из галогена,

C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, -OH, -NH₂, -NH(C_{1-4} алкила) или -CN.

В одном из вариантов каждый R^{5a} независимо выбран из CF₃, -C(O)NH₂ и -OH.

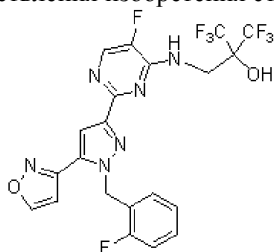
В частности, стимулятор sGC может представлять собой



(Соединение А),

или его фармацевтически приемлемую соль.

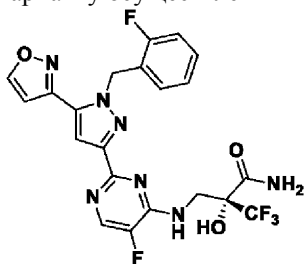
В другом варианте осуществления изобретения стимулятор sGC представляет собой



(Соединение В),

или его фармацевтически приемлемую соль.

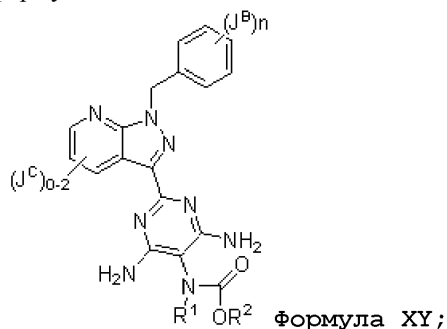
Согласно следующему варианту осуществления изобретения стимулятор sGC представляет собой



(Соединение С),

или его фармацевтически приемлемую соль.

В другом аспекте изобретение относится к способу лечения неалкогольного стеатогепатита (NASH) у пациента, нуждающегося в этом, включающему введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества стимулятора sGC или его фармацевтически приемлемой соли, где стимулятор sGC представляет собой соединение формулы XY



где n обозначает 0 или целое число, выбранное из от 1 до 3;

каждый J^B независимо выбран из галогена, -CN, C₁₋₆алифатической группы, -OR^B или C₃₋₈циклоалифатического кольца; где каждая из указанной C₁₋₆алифатической группы и каждое из указанного C₃₋₈циклоалифатического кольца необязательно имеет до 3 заместителей, выбранных из галогена;

каждый R^B независимо выбран из водорода, C₁₋₆алифатической группы или C₃₋₈циклоалифатического кольца; где каждый из указанного R^B, который представляет собой C₁₋₆алифатическую группу, и каждый из указанного R^B, который представляет собой C₃₋₈циклоалифатическое кольцо, необязательно имеет до 3 заместителей, выбранных из галогена;

каждый J^C, если присутствует, независимо выбран из галогена;

R¹ представляет собой водород или C₁₋₆алкил; и

R² представляет собой C₁₋₆алкил.

Предпочтительно n представляет собой 1;

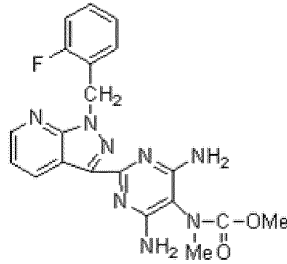
J^B представляет собой фтор;

J^C представляет собой фтор;

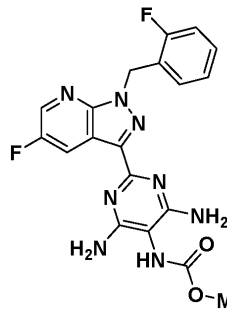
R^1 представляет собой водород или метил; и

R^2 представляет собой метил или этил.

В одном из вариантов осуществления изобретения стимулятор sGC представляет собой риоцигуат или верицигуат



(риоцигуат), или



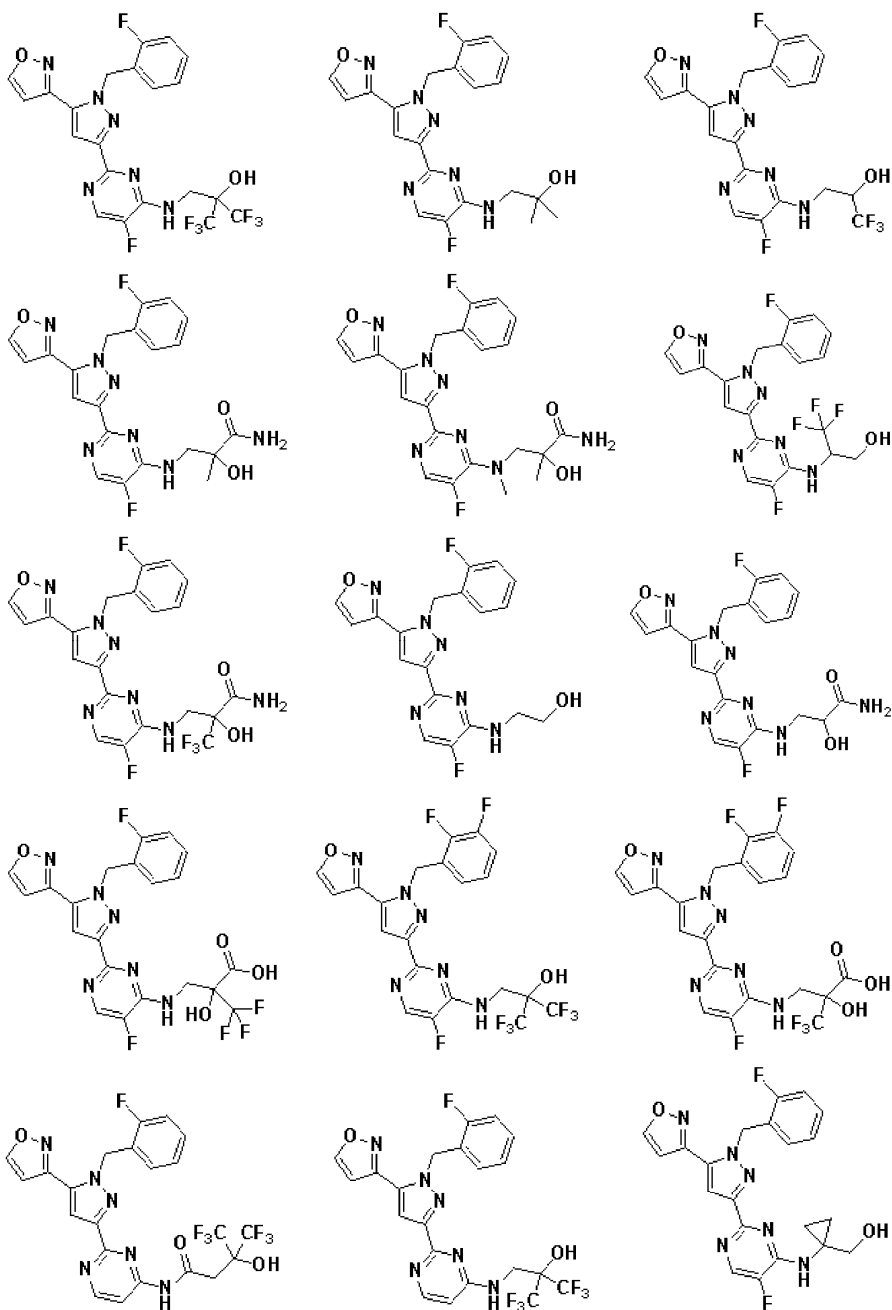
(верицигуат).

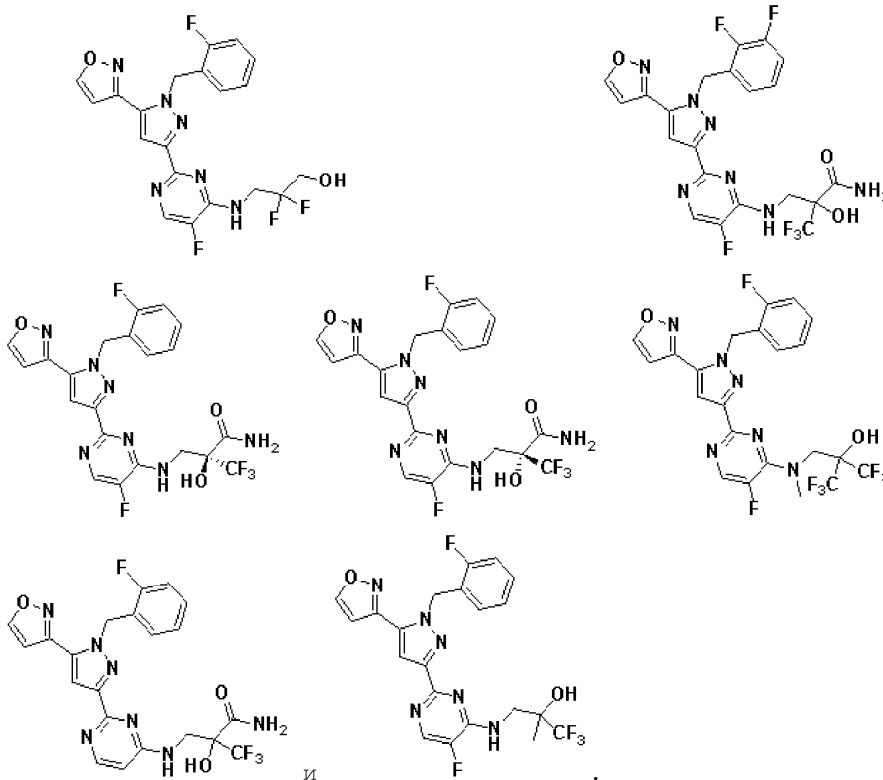
При этом пациент, нуждающийся в указанном лечении, может являться взрослым или ребенком.

Согласно изобретению пациент, нуждающийся в указанном лечении, страдает клиническим ожирением, и у него был диагностирован диабет, или преддиабет, или метаболический синдром.

Предпочтительно введение стимулятора sGC или его фармацевтически приемлемой соли приводит к (i) наблюдаемому или измеримому снижению уровня стеатоза или аномального накопления жира в печени, (ii) наблюдаемому или измеримому снижению степени воспаления печени или гепатита, (iii) наблюдаемому или измеримому уменьшению степени фиброза, цирроза или склероза печени, (iv) наблюдаемому или измеряемому одновременному снижению уровней стеатоза, воспаления и фиброза печени, (v) наблюдаемому или измеримому уменьшению чувства слабости, (vi) наблюдаемому или измеримому уменьшению чувства утомляемости, наблюдаемому или измеримому уменьшению повышения уровня ферментов печени, (vii) наблюдаемому или измеримому уменьшению повышения уровня воспалительных цитокинов, (viii) наблюдаемому или измеримому ингибированию потери веса.

В еще одном аспекте изобретения стимулятор sGC выбран из одного из указанных ниже или его фармацевтически приемлемой соли





Краткое описание графических материалов

На фиг. 1 иллюстрируется фиброз, который был обнаружен с использованием окрашивания Picrosirius Red у животных, обработанных в соответствии с вариантами осуществления изобретения.

На фиг. 2 показаны уровни экспрессии мРНК для маркеров фиброза печени, оцененных в данном исследовании с применением вариантов осуществления изобретения.

На фиг. 3 иллюстрируются уровни экспрессии мРНК для маркеров воспаления печени, оцененных в этом исследовании с применением вариантов осуществления изобретения.

На фиг. 4 демонстрируются результаты трихромного окрашивания и α -SMA-осаждения в печени мышей MCD/HFD, обработанных в соответствии с вариантами осуществления изобретения.

На фиг. 5 сравниваются отношение массы ткани печени к общей массе тела (график слева) и снижение процента белой жировой ткани в печени (график справа) у животных контрольной группы по сравнению с животными, обработанными в соответствии с вариантами осуществления изобретения.

На фиг. 6 показано сравнение воспалительного инфильтрата, определенного с помощью иммуногистохимии F4/80, в печени животных контрольной группы по сравнению с животными, обработанными в соответствии с вариантами осуществления изобретения.

На фиг. 7 иллюстрируется сравнение общего показателя NAS (стеатоз+воспаление+баллонирование) в печени животных контрольной группы по сравнению с животными, обработанными в соответствии с вариантами осуществления изобретения.

На фиг. 8 продемонстрированы слайды, окрашенные сириусом красным, показывающие накопление коллагена в печени животных контрольной группы по сравнению с животными, обработанными в соответствии с вариантами осуществления изобретения.

На фиг. 9 показано процентное содержание накопления коллагена у контрольных животных и животных, обработанных в соответствии с вариантами осуществления изобретения.

Подробное описание

Далее приведена ссылка на некоторые варианты осуществления изобретения, примеры которых проиллюстрированы в сопроводительных структурах и формулах. Хотя изобретение описано в сочетании с перечисленными вариантами осуществления, следует понимать, что они не предназначены для ограничения изобретения этими вариантами осуществления. Напротив, изобретение предназначено для охвата всех альтернатив, модификаций и эквивалентов, которые могут быть включены в объем настоящего изобретения, определяемого формулой изобретения. Настоящее изобретение не ограничивается описанными в настоящем документе способами и материалами, но включает любые способы и материалы, аналогичные или эквивалентные описанным в настоящем документе, которые могут быть использованы при практическом осуществлении настоящего изобретения. В случае, если одна или несколько ссылок на литературу, патенты или аналогичные материалы отличаются или противоречат этой заявке, включая, но не ограничиваясь, указанные термины, использование термина, описанные методы или т.п.,

данная заявка имеет преимущество. Соединения, описанные в настоящем документе, могут быть определены их химическими структурами и/или химическими названиями. Когда соединение охарактеризовано и тем, и другим, как химической структурой, так и химическим названием, химическая структура является определяющей для установления идентичности соединения.

Терапевтические способы.

Термины "болезнь", "расстройство" и "состояние" в настоящем документе могут быть взаимозаменяемы при ссылке на медицинское или патологическое состояние, опосредованное sGC, cGMP и/или NO.

Как используется в настоящем документе, термины "субъект" и "пациент" используются взаимозаменяемо для обозначения животного (например, птицы, такой как цыпленок, перепелка или индейка, или млекопитающего), предпочтительно "млекопитающего", включая не приматов (например, корова, свинья, лошадь, овца, кролик, морская свинка, крыса, кошка, собака и мышь) и приматов (например, обезьяна, шимпанзе и человек) и более предпочтительно человека. В одном варианте осуществления субъект представляет собой животное, не относящееся к человеку, такое как сельскохозяйственное животное (например, лошадь, корова, свинья или овца) или домашнее животное (например, собака, кошка, морская свинка или кролик). В предпочтительном варианте осуществления субъектом или пациентом является человек.

Как используется в настоящем документе, термин "пациент, нуждающийся в этом" используется для обозначения пациента, страдающего NASH. В некоторых вариантах осуществления "пациент, нуждающийся в этом" является пациентом с NASH, или у которого был диагностирован NASH, или который генетически предрасположен к развитию NASH, или который может быть предрасположен к развитию NASH, поскольку он или она страдают метаболическим синдромом, ожирением, диабетом или преддиабетом. В других вариантах осуществления пациентом, нуждающимся в этом, является человек, который был протестирован и у которого было обнаружено, что у него отображаются клинические данные, характерные для NASH (патологическое накопление жира в печени, воспаление печени и фиброз печени), даже если у него или у нее могут и не проявляться какие-либо физические симптомы NASH. В некоторых случаях "пациент, нуждающийся в этом", демонстрирует симптомы NASH, хотя диагноз еще не установлен. В некоторых вариантах осуществления "пациент, нуждающийся в этом", является пациентом, страдающим метаболическим синдромом, ожирением, диабетом или преддиабетом.

Как используется в настоящем документе, термин "лечить", "лечение" или "излечение" в отношении расстройства или заболевания относится к облегчению или устранению причины и/или последствий или симптомов или клинических проявлений расстройства или заболевания. Более конкретно, как используется в настоящем документе, термины "лечить", "лечение" и "излечение" относятся к уменьшению или улучшению или замедлению прогрессирования, тяжести и/или продолжительности NASH. В некоторых вариантах осуществления термины "лечить", "лечение" и "излечение" относятся к сокращению, улучшению или замедлению прогрессирования, тяжести и/или продолжительности одного или нескольких физических симптомов или клинических проявлений (предпочтительно одного или нескольких измеримых физических симптомов или клинических проявлений) состояния в результате проведения одной или нескольких терапий (например, стимулятором sGC или его фармацевтически приемлемой солью либо отдельно, либо в комбинированной терапии). В некоторых вариантах осуществления "лечение" может приводить к полному или частичному купированию болезни (т.е. как это определено путем нормализации клинических параметров, результатов или проявлений, связанных с заболеванием). В других вариантах осуществления "лечение" может привести к замедлению или остановке прогрессирования NASH при циррозе.

В некоторых вариантах осуществления термины "лечить", "лечение" и "излечение" относятся к задержке начала NASH у пациента, нуждающегося в этом. В некоторых вариантах осуществления термины "лечить", "лечение" и "излечение" относятся к задержке возникновения физического симптома или набора физических симптомов или клинических проявлений или результатов, связанных с NASH. В других вариантах осуществления термины "лечить", "лечение" и "излечение" относятся к задержке появления физического симптома или набора физических симптомов или клинических проявлений или результатов, связанных с циррозом печени. В некоторых вариантах клиническое проявление цирроза определяется гистологией.

В некоторых вариантах осуществления лечение приводит к улучшению по меньшей мере одного измеримого физического симптома NASH, такого как, например, потеря веса, слабость или утомляемость. В других вариантах осуществления лечение приводит к улучшению по меньшей мере одного клинического параметра или обнаружению NASH, такого как аномальное накопление жира в печени, фиброз печени, определяемые биопсией, воспаление печени, ненормальный уровень ферментов печени, ненормальный уровень воспалительных цитокинов или NAS.

В других вариантах осуществления лечение приводит к снижению, ингибированию или замедлению прогрессирования NASH, либо физически, например, путем стабилизации измеримого симптома или набора симптомов (таких как утомляемость, потеря веса или слабость), либо клинически/физиологически, например, стабилизация измеримого параметра, такого как аномальное накопление жира в печени, ненормальные уровни ферментов печени, ненормальные уровни воспалительных марке-

ров печени, ненормальные результаты биопсии печени, показатель NAS или оба. В другом варианте осуществления лечение может также приводить к предотвращению причины и/или последствий клинического проявления NASH или одного из симптомов, развивающихся в результате NASH, перед тем как заболевание или расстройство проявится полностью.

В некоторых вариантах осуществления лечение приводит к увеличению выживаемости или времени выживания у пациента с NASH. В некоторых вариантах осуществления лечение приводит к уменьшению возможной необходимости трансплантации печени для пациента с NASH. В других вариантах осуществления лечение приводит к устранению необходимости того, чтобы пациент с NASH подвергался трансплантации печени. В других вариантах осуществления это приводит к уменьшению шансов, что у пациента с NASH будет развиваться цирроз. В других вариантах осуществления это приводит к предотвращению прогрессирования цирроза, как определено гистологией.

Лечение может включать введение соединения, композиции или набора, описанных в настоящем документе, пациенту с диагнозом NASH, и может включать введение соединения пациенту, у которого нет активных симптомов. Напротив, лечение может включать введение соединения, композиции или набора пациенту с риском развития NASH или пациенту, сообщившему об одном или нескольких физиологических симптомах заболевания, хотя диагноз этого заболевания, возможно, не был установлен.

Термин "терапевтически эффективное количество", как он используется в настоящем документе, означает то количество активного соединения или фармацевтического агента, которое вызывает биологический или лекарственный ответ в ткани, системе, животном или человеке, инициируемый исследователем, ветеринаром, врачом или иным клиницистом. Терапевтически эффективное количество вводимого соединения будет определяться такими соображениями, и оно является минимальным количеством, необходимым для улучшения, излечения или лечения заболевания или расстройства или одного или нескольких его симптомов.

Термин "профилактически эффективное количество" относится к количеству, эффективно снижающему шансы на развитие расстройства или уменьшающему тяжесть расстройства или одного или нескольких его симптомов до того, как они будут диагностированы, или перед тем, как симптомы полностью разовьются.

В одном аспекте изобретение относится к способу лечения NASH, включающему введение терапевтически или профилактически эффективного количества стимулятора sGC или его фармацевтически приемлемой соли, отдельно или в комбинации с терапевтически или профилактически эффективным количеством одного или нескольких дополнительных терапевтических агентов, нуждающемуся в этом пациенту.

В другом аспекте изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей стимулятор sGC или его фармацевтически приемлемую соль, для применения при лечении NASH у пациента, нуждающегося в этом. В другом аспекте изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей стимулятор sGC или его фармацевтически приемлемую соль в комбинации с одним или несколькими дополнительными терапевтическими агентами, для применения при лечении NASH у пациента, нуждающегося в этом.

В еще одном аспекте изобретение относится к набору, содержащему по меньшей мере две отдельные стандартные лекарственные формы (A) и (B), где (A) представляет собой терапевтический агент, комбинацию более чем одного терапевтического агента, его фармацевтически приемлемую соль или его фармацевтическую композицию, и (B) представляет собой стимулятор sGC, его фармацевтически приемлемую соль или фармацевтическую композицию, содержащую стимулятор sGC или его фармацевтически приемлемую соль, для применения при лечении NASH у пациента, нуждающегося в этом.

В некоторых вариантах осуществления вышеуказанных способов, применений, композиций и наборов пациентом, нуждающимся в этом, является взрослый человек. В других вариантах осуществления пациентом является ребенок. В некоторых вариантах осуществления вышеуказанных способов, применений, композиций и наборов пациент страдает клиническим ожирением. В других вариантах осуществления у пациента был диагностирован диабет или преддиабет. В других вариантах осуществления у пациента был диагностирован метаболический синдром. В других вариантах осуществления пациент имеет нормальный вес. В еще других вариантах осуществления пациент имеет клинически избыточный вес.

В некоторых вариантах осуществления вышеуказанных способов, применений, композиций и наборов введение стимулятора sGC или его фармацевтически приемлемой соли, отдельно или в комбинации с другим терапевтическим агентом, приводит к наблюдаемому или измеримому снижению уровня стеатоза или аномального накопления жира в печени. В некоторых вариантах осуществления это приводит к наблюдаемому или измеримому снижению степени воспаления или гепатита. В некоторых вариантах осуществления это приводит к наблюдаемому или измеримому уменьшению степени фиброза, цирроза или склероза печени. В других вариантах осуществления это приводит к наблюдаемому или измеримому одновременному снижению уровней стеатоза, воспаления и фиброза печени.

В некоторых вариантах осуществления вышеуказанных способов, применений, композиций и наборов введение стимулятора sGC или его фармацевтически приемлемой соли, отдельно или в комбинации с другим терапевтическим агентом, приводит к наблюдаемому или измеримому уменьшению чувства

утомляемости. В некоторых вариантах осуществления это приводит к наблюдаемому или измеримому уменьшению чувства слабости. В других вариантах осуществления это приводит к наблюдаемому или измеримому уменьшению повышения уровня ферментов печени. В других вариантах осуществления это приводит к наблюдаемому или измеримому уменьшению повышения уровня воспалительных цитокинов.

В некоторых вариантах осуществления вышеуказанных способов, применений, композиций и наборов введение стимулятора sGC или его фармацевтически приемлемой соли, отдельно или в комбинации с другим терапевтическим агентом, приводит к наблюдаемому или измеримому ингибированию внезапной или неконтролируемой потере веса. В других вариантах осуществления это приводит к наблюдаемой или измеримой потере веса у человека, который имеет клинически избыточный вес или ожирение.

В некоторых вариантах осуществления вышеуказанных способов, применений, композиций и наборов введение стимулятора sGC или его фармацевтически приемлемой соли, отдельно или в комбинации с другим терапевтическим агентом, приводит к наблюдаемому или измеримому улучшению в одном или нескольких уровнях воспаления, стеатозе и фиброзе печени.

В некоторых вариантах осуществления вышеуказанных способов, применений, композиций и наборов введение стимулятора sGC или его фармацевтически приемлемой соли, отдельно или в сочетании с другим терапевтическим агентом, приводит к наблюдаемому или измеримому улучшению балльного значения NAS (шкала активности NAFDL). Общий балл NAS представляет собой сумму баллов для стеатоза, лобулярного воспаления и баллонирования, и колеблется от 0 до 8. Сначала должна быть проведена диагностика NASH (или, альтернативно, жирная печень не является диагностикой NASH), затем для оценки активности используется NAS. В справочном исследовании баллы NAS 0-2 в основном считаются не диагностическими для NASH, баллы 3-4 равномерно распределены среди тех, которые не считаются диагностическими, пограничными или положительными для NASH. Баллы 5-8 встречаются в случаях, которые в значительной степени считаются диагностикой NASH.

В некоторых вариантах осуществления вышеуказанных способов, применений, композиций и наборов введение стимулятора sGC или его фармацевтически приемлемой соли, отдельно или в комбинации с другим терапевтическим агентом, приводит к измеримому уменьшению степени стеатоза или аномального накопления жира в печени, что определяется биопсией ткани.

В некоторых вариантах осуществления вышеуказанных способов, применений, композиций и наборов введение стимулятора sGC или его фармацевтически приемлемой соли, отдельно или в комбинации с другим терапевтическим агентом, приводит к измеримому уменьшению степени воспаления печени или гепатита, определяемого биопсией ткани.

В некоторых вариантах осуществления вышеуказанных способов, применений, композиций и наборов введение стимулятора sGC или его фармацевтически приемлемой соли, отдельно или в комбинации с другим терапевтическим агентом, приводит к измеримому уменьшению степени фиброза, склероза или цирроза печени, что определяется биопсией ткани печени или магниторезонансной эластографией или гистологией.

В некоторых вариантах осуществления вышеуказанных способов, применений, композиций и наборов введение стимулятора sGC или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, содержащей стимулятор sGC или его фармацевтически приемлемую соль, отдельно или в комбинации с другим терапевтическим агентом, нуждающемуся в этом пациенту, нацелено или приводит к снижению шансов на развитие у пациента NAFLD. В других вариантах осуществления это уменьшает шансы на то, что у пациента с диабетом, преддиабетом или метаболическим синдромом будет развиваться некротическое воспалительное повреждение печени, фиброз, повреждение печени, склероз печени или цирроз. В других вариантах это уменьшает шансы на то, что у пациента, у которого есть клинически избыточный вес или ожирение, будет развиваться NASH.

В некоторых вариантах осуществления вышеуказанных способов, применений, композиций и наборов введение стимулятора sGC или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, содержащей стимулятор sGC или его фармацевтически приемлемую соль, отдельно или в комбинации с другим терапевтическим агентом, нуждающемуся в этом пациенту имеет целью или приводит к полному или частичному купированию NASH, что определяется частичной или полной нормализацией одной или нескольких клинических картин.

В некоторых вариантах осуществления вышеуказанных способов, применений, композиций и наборов введение стимулятора sGC или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, содержащей стимулятор sGC или его фармацевтически приемлемую соль, отдельно или в комбинации с другим терапевтическим агентом, нуждающемуся в этом пациенту имеет целью или приводит к замедлению или остановке прогрессирования NASH при циррозе, что определяется гистологией.

В некоторых вариантах осуществления вышеуказанных способов, применений, композиций и наборов введение стимулятора sGC или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, содержащей стимулятор sGC или его фармацевтически приемлемую соль, отдельно или в комбинации с другим терапевтическим агентом, нуждающемуся в этом пациенту имеет целью или приводит к увеличению времени выживания пациента с диагнозом NASH.

В некоторых вариантах осуществления вышеуказанных способов, применений, композиций и наборов

ров введение стимулятора sGC или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, содержащей стимулятор sGC или его фармацевтически приемлемую соль, отдельно или в комбинации с другим терапевтическим агентом, нуждающемуся в этом пациенту имеет целью или приводит к снижению или полному отказу от необходимости подвергать пациента трансплантации печени.

Стимуляторы sGC.

Определения и общая терминология.

Для целей данного описания химические элементы идентифицируются в соответствии с Периодической таблицей элементов, версия CAS, и Справочником по химии и физике 75-е изд., 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 включены в настоящее описание посредством ссылки в полном объеме.

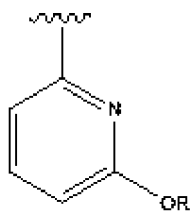
Соединения, описанные в настоящем документе, могут быть необязательно замещены одним или несколькими заместителями, такими как проиллюстрировано в целом ниже, или, как это показано в конкретных классах, подклассах и видах изобретения. Фраза "необязательно замещенный" используется взаимозаменяемо с фразой "замещенный или незамещенный". Обычно термин "замещенный" относится к замене одного или нескольких водородных радикалов в данной структуре радикалом указанного заместителя. Если не указано иное, необязательно замещенная группа может иметь заместитель в каждом замещаемом положении группы. Когда более чем одно положение в данной структуре может быть заменено на более чем один заместитель, выбранный из указанной группы, заместители могут быть либо одинаковыми, либо различными в каждом положении, если не указано иное. Как будет очевидно специалисту в данной области, такие группы, как -H, галоген, -NO₂, -CN, -OH, -NH₂ или -OCF₃ не являются заменяемыми группами.

Фраза "до", как используется в настоящем документе, относится к нулю или любому целому числу, которое равно или меньше числа, следующего за фразой. Например, "до 3" означает любое из 0, 1, 2 или 3. Как описано в настоящем документе, определенный численный диапазон атомов включает в себя любое целое число. Например, группа, имеющая 1-4 атома, может иметь 1, 2, 3 или 4 атома. Когда любая переменная встречается более одного раза в любом положении, ее определение в каждом случае не зависит от каждого другого случая.

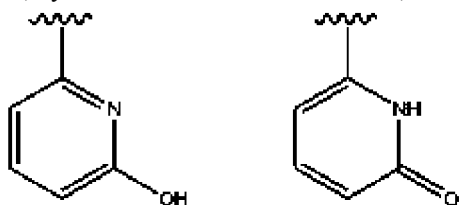
Выбор заместителей и комбинации, предусмотренные настоящим изобретением, являются только такими, которые приводят к образованию стабильных или химически приемлемых соединений. Такой выбор и комбинации будут очевидны специалистам в данной области техники и могут быть определены без излишних экспериментов. Термин "стабильный", как используется в настоящем документе, относится к соединениям, которые существенно не изменяются при обработке в условиях их получения, обнаружения и в некоторых вариантах осуществления, их выделения, очистки и применения для одной или нескольких целей, описанных в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления стабильное соединение представляет собой соединение, которое существенно не изменяется при хранении при температуре 25°C или ниже в отсутствие влаги или других химически активных условий в течение, по меньшей мере, недели. Химически осуществимое соединение представляет собой соединение, которое может быть получено специалистом в данной области на основе описанных в настоящем документе материалов, при необходимости, соответствующих знаний в данной области.

Соединение, такое как описанное в настоящем документе, может быть в своей свободной форме (например, аморфная форма, или кристаллическая форма, или полиморф). При определенных условиях соединения могут также образовывать соформы. Как используется в настоящем документе, термин "соформа" является синонимом термина многокомпонентной кристаллической формы. Когда один из компонентов в соформе ясно переносит протон на другой компонент, полученная соформа называется "солью". Образование соли определяется тем, насколько велика разница в рKa между партнерами, которые образуют смесь. Для целей настоящего описания соединения включают фармацевтически приемлемые соли, даже если термин "фармацевтически приемлемые соли" явно не упомянут.

Если только один из изомеров изображен или конкретно назван, структуры, изображенные в настоящем документе, также должны включать все стереоизомерные (например, энантиомерные, диастереомерные, атроизомерные и цис-транс-изомерные) виды структур; например R- и S-конфигурации для каждого асимметричного центра, Ra- и Sa-конфигурации для каждой асимметричной оси, (Z) и (E) конфигурации для двойной связи, а также цис- и транс-конформационные изомеры. Следовательно, отдельные стереохимические изомеры, а также рацематы и смеси энантиомеров, диастереомеров и цис-транс-изомеров (по двойной связи или конформационные) соединений по настоящему изобретению входят в объем настоящего изобретения. Если не указано иное, все таутомерные формы соединений настоящего изобретения также входят в объем изобретения. В качестве примера заместитель, представленный ниже:



где R может быть водородом, будет включать оба соединения, показанные ниже:



Один вариант осуществления изобретения включает изотопно-меченные соединения, которые идентичны указанным в настоящем изобретении, но при том, что один или несколько атомов заменены атомом, имеющим атомную массу или массовое число, отличное от атомной массы или массового числа, обычно встречающихся в природе. Все изотопы любого конкретного атома или элемента, как указано в настоящем документе, рассматриваются в объеме соединений по настоящему изобретению. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения по изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, серы, фтора, хлора и йода, такие как ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I и ^{125}I соответственно. Некоторые изотопно-меченные соединения по настоящему изобретению (например, те, которые мечены ^3H и ^{14}C) могут быть использованы в анализах распределения в тканях соединения и/или субстрата. Тритированные (т.е. ^3H) и углерод-14 (т.е. ^{14}C) изотопы могут быть использованы ввиду легкости их получения и обнаружения. Кроме того, замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий (т.е. ^2H) может давать определенные терапевтические преимущества, связанные с большей метаболической стабильностью (например, увеличенный период полужизни *in vivo* или уменьшенные дозы) и, следовательно, может быть предпочтительным в некоторых случаях. Позитронно-излучающие изотопы, такие как ^{15}O , ^{13}N , ^{11}C и ^{18}F , могут быть использованы в исследованиях позитронно-эмиссионной томографии (PET) для изучения активности рецептора субстрата.

Термин "алифатический" или "алифатическая группа", как он используется в настоящем документе, означает линейную (т.е. неразветвленную) или разветвленную замещенную или незамещенную углеводородную цепь, которая полностью насыщена или содержит одну или несколько единиц ненасыщенности. Если не указано иное, алифатические группы содержат 1-20 алифатических атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления алифатические группы содержат 1-10 алифатических атомов углерода. В других вариантах осуществления алифатические группы содержат 1-8 алифатических атомов углерода. В других вариантах осуществления алифатические группы содержат 1-6 алифатических атомов углерода. В других вариантах осуществления алифатические группы содержат 1-4 алифатических атома углерода, а в других вариантах алифатические группы содержат 1-3 алифатических атома углерода. Подходящие алифатические группы включают, но этим не ограничиваются, линейные или разветвленные замещенные или незамещенные алкильные, алкенильные или алкинильные группы. Конкретные примеры алифатических групп включают, но этим не ограничиваются, метил, этил, пропил, бутил, изопропил, изобутил, винил, втор-бутил, трет-бутил, бутенил, пропаргил, ацетилен и т.п. Для полной ясности, термин "алифатическая цепь" может быть взаимозаменяемым с термином "алифатический" или "алифатическая группа".

Термин "алкил", как он используется в настоящем документе, относится к насыщенному одновалентному углеводородному радикалу с линейной или разветвленной цепью. Если не указано иное, алкильная группа содержит 1-20 атомов углерода (например, 1-20 атомов углерода, 1-10 атомов углерода, 1-8 атомов углерода, 1-6 атомов углерода, 1-4 атома углерода или 1-3 атома углерода). Примеры алкильных групп включают, но этим не ограничиваются, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, гексил, гептил, октил и т.п.

Термин "алкенил" относится к одновалентному углеводородному радикалу с линейной или разветвленной цепью, содержащей по меньшей мере один участок ненасыщенности, т.е. sp^2 двойную связь углерод-углерод, где алкенильный радикал включает радикалы, имеющие ориентацию "цис" и "транс", или, альтернативно, ориентацию "E" и "Z". Если не указано иное, алкенильная группа содержит 2-20 атомов углерода (например, 2-20 атомов углерода, 2-10 атомов углерода, 2-8 атомов углерода, 2-6 атомов углерода, 2-4 атома углерода или 2-3 атома углерода). Примеры включают, но этим не ограничиваются, винил, аллил и т.п.

Термин "алкинил" относится к линейному или разветвленному одновалентному углеводородному радикалу, содержащему по меньшей мере один участок ненасыщенности, т.е. тройную связь углерод-

углерод. Если не указано иное, алкинильная группа содержит 2-20 атомов углерода (например, 2-20 атомов углерода, 2-10 атомов углерода, 2-8 атомов углерода, 2-6 атомов углерода, 2-4 атома углерода или 2-3 атома углерода). Примеры включают, но этим не ограничиваются, этинил, пропинил и т.п.

Термин "карбоциклический" относится к кольцевой системе, образованной только атомами углерода и водорода. Если не указано иное, в настоящем описании термин карбоцикл используется как синоним терминов "неароматический карбоцикл" или "циклоалифатический". В некоторых случаях этот термин можно использовать во фразе "ароматический карбоцикл", и в этом случае он относится к "арильной группе", как определено ниже.

Термин "циклоалифатический" (или "неароматический карбоцикл", "неароматический карбоцикл", "неароматический карбоциклический") относится к циклическому углеводороду, который полностью насыщен или содержит одну или несколько единиц ненасыщенности, но который не является ароматическим, и который имеет одну точку присоединения к остальной части молекулы. Если не указано иное, циклоалифатическая группа может быть моноциклической, бициклической, трициклической, конденсированной, спиро или мостиковой. В одном варианте осуществления термин "циклоалифатический" относится к моноциклическому C₃-C₁₂-углеводороду или бициклическому C₇-C₁₂-углеводороду. В некоторых вариантах осуществления любое отдельное кольцо в бициклической или трициклической кольцевой системе имеет 3-7 членов. Подходящие циклоалифатические группы включают, но этим не ограничиваются, 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 "циклоалифатический" также включает полициклические кольцевые системы, в которых неароматическое карбоциклическое кольцо может быть "конденсировано" с одним или несколькими ароматическими или неароматическими карбоциклическими или гетероциклическими кольцами или их комбинациями, при условии, если радикал или точка присоединения находятся на неароматическом карбоциклическом кольце.

"Циклоалкил", как используется в настоящем документе, относится к кольцевой системе, которая является полностью насыщенной, и которая имеет одну точку присоединения к остальной части молекулы. Если не указано иное, циклоалифатическая группа может быть моноциклической, бициклической, трициклической, конденсированной, спиро или мостиковой. В одном варианте осуществления термин "циклоалкил" относится к моноциклическому C₃-C₁₂ насыщенному углеводороду или бициклическому C₇-C₁₂ насыщенному углеводороду. В некоторых вариантах осуществления любое отдельное кольцо в бициклической или трициклической кольцевой системе имеет 3-7 членов. Подходящие циклоалкильные группы включают, но этим не ограничиваются, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклогептенил, норборнил, циклооктил, циклононил, циклодецил, циклоундецил, циклододецил и т.п.

"Гетероцикл" (или "гетероцикл" или "гетероциклический"), как используется в настоящем документе, относится к кольцевой системе, в которой один или несколько членов кольца представляют собой независимо выбранный гетероатом, которая полностью насыщена или содержит одну или несколько единиц ненасыщенности, но которая не является ароматической и имеет одну точку присоединения к остальной части молекулы. Если не указано иное, в данном описании термин гетероцикл используется как синоним "неароматического гетероцикла". В некоторых случаях этот термин можно использовать во фразе "ароматический карбоцикл", и в этом случае он относится к "арильной группе", как определено ниже. Термин гетероцикл также включает конденсированные, спиро- или мостиковые гетероциклические кольцевые системы. Если не указано иное, гетероцикл может быть моноциклическим, бициклическим или трициклическим. В некоторых вариантах осуществления гетероцикл имеет 3-18 кольцевых членов, из которых один или несколько членов кольца представляют собой гетероатом, независимо выбранный из кислорода, серы или азота, и каждое кольцо в системе содержит от 3 до 7 кольцевых членов. В других вариантах осуществления гетероцикл может представлять собой моноцикл, содержащий 3-7 кольцевых членов (2-6 атомов углерода и 1-4 гетероатома), или бицикл, содержащий 7-10 кольцевых членов (4-9 атомов углерода и 1-6 гетероатомов). Примеры бициклических гетероциклических кольцевых систем включают, но этим не ограничиваются, адамантанил, 2-оксабицикло[2.2.2]октил, 1-азабицикло[2.2.2]октил.

Как используется в настоящем документе, термин "гетероцикл" также включает полициклические кольцевые системы, в которых гетероциклическое кольцо конденсировано с одним или несколькими ароматическими или неароматическими карбоциклическими или гетероциклическими кольцами, или с их комбинациями, при условии, если радикал или точка присоединения находятся на гетероциклическом кольце.

Примеры гетероциклических колец включают, но этим не ограничиваются, 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-пиразолилин, 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, 5-имидазолидинил; и следующие бициклы: 3-1Н-бензимидазол-2-он, 3-(1-алкил)-бензимидазол-2-он, индолинил, тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил, бензотиолан, бензодитиан и 1,3-дигидроимидазол-2-он.

Как используется в настоящем документе, термин "арил" (как в "арильном кольце" или в "арильной группе"), используемый отдельно или как часть большего фрагмента, как в "аралкиле", "аралкокси", "арилоксиалкиле", относится к карбоциклической системе, в которой по меньшей мере одно кольцо в системе является ароматическим и имеет одну точку присоединения к остальной части молекулы. Если не указано иное, арильная группа может быть моноциклической, бициклической или трициклической и содержать 6-18 кольцевых членов. Термин также включает полициклические кольцевые системы, в которых арильное кольцо конденсировано с одним или несколькими ароматическими или неароматическими карбоциклическими или гетероциклическими кольцами или с их комбинациями, в том случае, если радикал или точка прикреплена находятся на арильном кольце. Примеры арильных колец включают, но этим не ограничиваются, фенил, нафтил, инданил, инденил, тетралин, флуоренил и антраценил.

Термин "аралкил" относится к радикалу, имеющему арильное кольцо, замещенное алкиленовой группой, где открытый конец алкиленовой группы позволяет аралкильному радикалу связываться с другой частью соединения. Алкиленовая группа представляет собой двухвалентную линейную или разветвленную насыщенную углеводородную группу. Как используется в настоящем документе, термин "C₇₋₁₂ аралкил" означает аралкильный радикал, где общее число атомов углерода в арильном кольце и присоединенной алкиленовой группе составляет от 7 до 12. Примеры "аралкила" включают, но этим не ограничиваются, фенильное кольцо, замещенное C₁₋₆алкиленовой группой, например бензил и фенилэтил, и нафтильную группу, замещенную C₁₋₂алкиленовой группой.

Термин "гетероарил" (или "гетероароматический", или "гетероарильная группа", или "ароматический гетероцикл"), используемый отдельно или как часть более крупного фрагмента, как в "гетероаралкиле" или "гетероарилалкокси", относится к кольцевой системе, в которой по меньшей мере одно кольцо в системе является ароматическим и содержит один или несколько гетероатомов, причем каждое кольцо в системе содержит от 3 до 7 членов кольца и которое имеет одну точку присоединения к остальной части молекулы. Если не указано иное, гетероарильная кольцевая система может быть моноциклической, бициклической или трициклической и имеет в общей сложности от пяти до четырнадцати кольцевых членов. В одном варианте осуществления все кольца в гетероарильной системе являются ароматическими. Также в это определение включены гетероарильные радикалы, где гетероарильное кольцо конденсировано с одним или несколькими ароматическими или неароматическими карбоциклическими или гетероциклическими кольцами или их комбинацией, в том случае, если радикал или точка присоединения находятся на гетероарильном кольце. Бициклическая 6, 5 гетероароматическая система, как используется в настоящем документе, например, представляет собой шестичленное гетероароматическое кольцо, конденсированное со вторым пятичленным кольцом, где радикал или точка присоединения находится на шестичленном кольце.

Гетероарильные кольца включают, но этим не ограничиваются, 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, пиазинил, 1,3,5-триазинил, и следующие бициклы: бензимидазолил, бензофурил, бензотиофенил, бензопиразинил, бензопиранонил, индолил (например, 2-индолил), пуринил, хинолинил (например, 2-хинолинил, 3-хинолинил, 4-хинолинил) и изохинолинил (например, 1-изохинолинил, 3-изохинолинил или 4-изохинолинил).

Как используется в настоящем документе, термин "цикло" (или "циклический" или "циклический фрагмент") охватывает моно-, би- и трициклические кольцевые системы, включая циклоалифатическую, гетероциклическую, арильную или гетероарильную, каждая из которых была определена ранее.

"Конденсированные" бициклические кольцевые системы содержат два кольца, которые обладают двумя общими кольцевыми атомами.

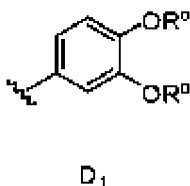
"Мостиковые" бициклические кольцевые системы содержат два кольца, которые обладают тремя или четырьмя общими кольцевыми атомами. Как используется в настоящем документе, термин "мостик" относится к атому или цепочке атомов, соединяющих две разные части молекулы. Два атома, которые связаны через мостик (обычно, но не всегда, два третичных атома углерода), называются "головами мостика". В дополнение к мостику две головы мостика связаны по меньшей мере двумя отдельными атомами или цепочками атомов. Примеры мостиковых бициклических кольцевых систем включают, но этим не ограничиваются, адамантанил, норборнанил, бицикло[3.2.1]октил, бицикло[2.2.2]октил, бицикло[3.3.1]нонил, бицикло[3.2.3]нонил, 2-оксабицикло[2.2.2]октил, 1-азабицикло[2.2.2]октил, 3-азабицикло

[3.2.1]октил и 2,6-диоксатрицикло[3.3.1.0^{3,7}]нонил. "Спиро" бициклические кольцевые системы разделяют только один кольцевой атом (обычно четвертичный атом углерода) между двумя кольцами.

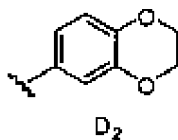
Термин "кольцевой атом" относится к атому, такому как С, N, O или S, который является частью кольца ароматического кольца, циклоалифатического кольца, гетероциклического или гетероарильного кольца. "Замещаемый кольцевой атом" представляет собой кольцевой атом углерода или азота, связанный по меньшей мере с одним атомом водорода. Водород необязательно может быть заменен подходящей группой заместителя. Таким образом, термин "замещаемый кольцевой атом" не включает кольцевой азот или атомы углерода, которые являются общими, когда два кольца конденсированы. Кроме того, "замещаемый кольцевой атом" не включает кольцевые атомы углерода или азота, когда на структуре показано, что они уже присоединены к одному или нескольким фрагментам, отличным от водорода, и на них нет атомов водорода, способных к замещению.

"Гетероатом" относится к одному или нескольким атомам кислорода, серы, азота, фосфора или кремния, включая любую окисленную форму азота, серы, фосфора или кремния, кватернизованную форму любого основного азота или замещаемый азот гетероциклического или гетероарильного кольца, например N (как в 3,4-дигидро-2Н-пирролиле), NH (как в пирролидиниле) или NR⁺ (как в случае N-замещенного пирролидинила).

В некоторых вариантах осуществления, когда это конкретно указано, два независимых варианта переменных могут быть взяты вместе с атомом(атомами), с которым каждая переменная связана с образованием 5-8-членного гетероциклического, арильного или гетероарильного кольца или 3-8-членного циклоалифатического кольца. Примеры колец, которые образуются, когда два независимых варианта заместителя берутся вместе с атомом(атомами), с которыми связана каждая переменная, включают, но этим не ограничиваются, следующие: а) два независимых варианта заместителя, которые связаны с одним и тем же атомом и взяты вместе с этим атомом с образованием кольца, где оба варианта заместителя берутся вместе с атомом, с которым они связаны, с образованием гетероциклического, гетероарильного, циклоалифатического или арильного кольца, где группа присоединена к остальной части молекулы одной точкой присоединения; и б) два независимых варианта заместителя, которые связаны с различными атомами и взяты вместе с обоими этими атомами с образованием гетероциклического, гетероарильного, циклоалифатического или арильного кольца, где образовавшееся кольцо имеет две точки присоединения с остальной частью молекулы. Например, когда фенильная группа замещена двумя заместителями -OR^o как в формуле D₁



эти два заместителя -OR^o, взятые вместе с атомами углерода, с которыми они связаны, образуют конденсированное 6-членное кислородсодержащее кольцо, как в формуле D₂



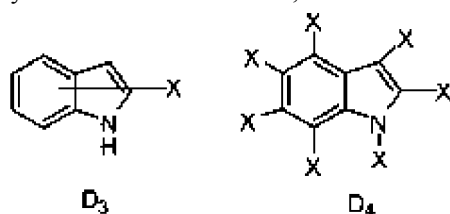
Будет понятно, что могут быть образованы различные другие кольца, когда два независимых заместителя взяты вместе с атомом(атомами), с которым связан каждый заместитель, и что приведенные выше примеры не предназначены для ограничения. При необходимости они будут указаны в каждом случае.

В некоторых вариантах осуществления алкильная или алифатическая цепь может быть необязательно прервана другим атомом или группой. Если такое имеет место, то это будет ясно указано в определении конкретной алкильной или алифатической цепи (например, определенная переменная будет описана как C₁₋₆алкильная группа, где указанная алкильная группа необязательно прерывается определенной группой). Если не указано иное, алкильные и алифатические цепи будут считаться образованными только атомами углерода, без прерывания. Это означает, что метиленовое звено алкильной или алифатической цепи необязательно может быть заменено другим атомом или группой. Если не указано иное, необязательные замены образуют химически стабильное соединение. Возможные прерывания, если это указано, могут происходить как внутри цепочки, так и/или на обоих концах цепочки; т.е. как в точке(точках) присоединения к остальной части молекулы, так и/или на конце. Две необязательные замены также могут быть соседними друг с другом внутри цепи, в том случае, если это приводит к химически стабильному соединению. Если не указано иное, если замена или прерывание происходит на конце цепи, замещающий атом на конце связан с H. Например, если -CH₂CH₂CH₃ необязательно прерван -O-, полученное соединение могло бы представлять собой -OCH₂CH₃, -CH₂OCH₃ или -CH₂CH₂OH. В другом при-

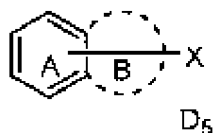
мере, если двухвалентный линкер $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ необязательно прерывается $-\text{O}-$, получаемое соединение могло бы представлять собой $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ или $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$. Необязательные замены, когда конкретно указано, также могут полностью заменить все атомы углерода в цепи. Например, C_3 алифатическая группа может быть необязательно заменена на $-\text{N}(\text{R}')-$, $-\text{C}(\text{O})-$ и $-\text{N}(\text{R}')-$ с образованием $-\text{N}(\text{R}')\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')-$ (мочевина).

Обычно термин "вицинальный" относится к размещению заместителей в группе, которая включает два или более атомов углерода, где заместители присоединены к соседним атомам углерода.

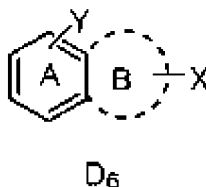
Как описано в настоящем документе, связь, изображенная от заместителя к центру одного кольца в системе с несколькими кольцами (как показано ниже), представляет замещение заместителем в любом способном к замещению положении в любом из колец в многокольцевой системе. Например, формула D3 изображает возможную замену в любом из положений, показанных в формуле D4



Это также относится к различным кольцевым системам, конденсированным с возможными кольцевыми системами (которые будут представлены пунктирными линиями). Например, в формуле D5 X является необязательным заместителем как для кольца A, так и для кольца B.



Если, однако, два кольца в системе с несколькими кольцами имеют различные заместители, изображенные от центра каждого кольца, то, если не указано иное, каждый заместитель представляет собой замещение в кольце, к которому он присоединен. Например, в формуле D6 Y представляет собой необязательный заместитель только для кольца A, а X является необязательным заместителем только для кольца B.



Как используется в настоящем документе, термины "алкокси" или "алкилтио" относятся к алкильной группе, определенной выше, присоединенной к молекуле или к другой цепи или кольцу через атом кислорода ("алкокси", т.е. $-\text{O}-$ алкил-) или атом серы ("алкилтио", т.е. $-\text{S}-$ алкил).

Как используется в настоящем документе, термины "галоген" или "гало" означают F, Cl, Br или I.

Термины "галогеналкил", "галогеналкенил", "галогеналифатический" и "галоалкокси" означают алкил, алкенил, алифатическую группу или алкокси, в зависимости от ситуации, замещенные одним или несколькими атомами галогена. Например, C_{1-3} галоалкил может представлять собой $-\text{CFHCH}_2\text{CHF}_2$, и C_{1-2} галоалкокси может представлять собой $-\text{OC}(\text{Br})\text{HCHF}_2$. Этот термин включает перфорированные алкильные группы, такие как $-\text{CF}_3$ и $-\text{CF}_2\text{CF}_3$.

Как используется в настоящем документе, термин "циано" относится к $-\text{CN}$ или $-\text{C}\equiv\text{N}$.

Термины "цианоалкил", "цианоалкенил", "цианоалифатическая группа" и "цианоалкокси" означают алкил, алкенил, алифатическую группу или алкокси, в зависимости от ситуации, замещенные одной или несколькими цианогруппами. Например, C_{1-3} цианоалкил может представлять собой $-\text{C}(\text{CN})_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, и C_{1-2} цианоалкенил может представлять собой $=\text{CHC}(\text{CN})\text{H}_2$.

Как используется в настоящем документе, термин "аминогруппа" относится к $-\text{NH}_2$.

Термин "гидроксил" или "гидрокси" относится к $-\text{OH}$.

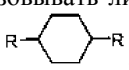
Как используется в настоящем документе, термин "карбонил", используемый отдельно или в связи с другой группой, относится к $-\text{C}(\text{O})-$ или $-\text{C}(\text{O})\text{H}$. Например, как используется в настоящем документе, термин "алкоксикарбонил" относится к группе, такой как $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{алкил})$.

Как используется в настоящем документе, термин "оксо" относится к $=\text{O}$, где группа оксо обычно, но не всегда, присоединена к атому углерода (например, она также может быть присоединена к атому серы). Алифатическая цепь может быть необязательно прервана карбонильной группой или может быть необязательно замещена оксогруппой, и оба выражения относятся к одному и тому же, например

$-\text{CH}_2\text{-C(O)-CH}_3$.

Во всех других ситуациях "линкер", как используется в настоящем документе, относится к двухвалентной группе, в которой две свободные валентности находятся на разных атомах (например, углероде или гетероатоме) или находятся на одном и том же атоме, но могут быть замещены двумя различными заместителями. Например, метиленовая группа может представлять собой C_1 алкиловый линкер ($-\text{CH}_2-$), который может быть замещен двумя различными группами, по одной на каждой свободной валентности (например, как в $\text{Ph-CH}_2\text{-Ph}$, где метилен действует как линкер между двумя фенильными кольцами). Этилен может представлять собой C_2 алкиловый линкер ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), где две свободные валентности находятся на разных атомах. Амидная группа, например, может действовать как линкер, когда находится во внутреннем положении цепи (например, $-\text{CONH}-$). Линкер может быть результатом прерывания алифатической цепи определенными функциональными группами или замены метиленовых звеньев на указанную цепь указанными функциональными группами. Например, линкер может представлять собой C_{1-6} алифатическую цепь, в которой до двух метиленовых звеньев заменены на $-\text{C(O)-}$ или $-\text{NH-}$ (как в $-\text{CH}_2\text{-NH-CH}_2\text{-C(O)-CH}_2-$ или $-\text{CH}_2\text{-NH-C(O)-CH}_2-$).

Альтернативным способом описания тех же $-\text{CH}_2\text{-NH-CH}_2\text{-C(O)-CH}_2-$ и $-\text{CH}_2\text{-NH-C(O)-CH}_2-$ групп является C_3 алкильная цепь, необязательно прерываемая до двух $-\text{C(O)-}$ или $-\text{NH-}$ фрагментами. Циклические группы также могут образовывать линкеры, например 1,6-циклогександиол может быть линкером

между двумя группами R, как в 

Линкер может дополнительно быть необязательно замещен в любой части или положении.

Возможны также двухвалентные группы типа R-CH= или $\text{R}_2\text{C=}$, где обе свободные валентности находятся на одном и том же атоме и присоединены к одному и тому же заместителю. В этом случае они будут указаны названиями, принятыми по IUPAC. Например, алкилиден (такой как, например, метилиден ($=\text{CH}_2$) или этилиден ($=\text{CH-CH}_3$)) не будет охватываться определением линкера в этом описании.

Соединения по изобретению описаны в настоящем документе своими химическими структурами и/или химическими названиями. Когда соединение указано и тем и другим, как химической структурой, так и химическим названием, химическая структура является определяющей для идентичности соединения.

В некоторых вариантах осуществления вышеуказанных способов, применений, фармацевтических композиций и наборов стимулятор sGC выбран из соединений, описанных в публикациях патентных заявок WO 2013101830 (например, любое из соединений от 1 до 122), WO 2012064559 (например, любое из соединений от I-1 до I-68), WO 2012003405 (например, любое из соединений от I-1 до I-312), WO 2011115804 (например, любое из соединений от I-1 до I-63), WO 2014047111 (например, любое из соединений от I-1 до I-5), WO 2014047325 (например, любое из соединений от I-1 до I-10); WO 2014144100 (например, любое из соединений от I-1 до I-634); WO 2015089182 (например, любое из соединений от I-1 до I-72), WO 2016044447 (например, любое из соединений от 1 до 217), WO 2016044446 (например, любое из соединений от I-1 до I-94), WO 2016044445 (например, любое из соединений от I-1 до I-39), WO 2016044441 (например, любое из соединений от I-1 до I-20) или их фармацевтически приемлемых солей.

В других вариантах осуществления вышеуказанных способов, применений, фармацевтических композиций и наборов стимулятор sGC представляет собой соединение, описанное в одной или нескольких из следующих публикаций: US 20140088080 (WO 2012165399), WO 2014084312, US 6414009, US 6462068, US 6387940, US 6410740 (WO 9816507), US 6451805 (WO 9823619), US 6180656 (WO 9816223), US 20040235863 (WO 2003004503), US 20060052397, US 7173037 (WO 2003095451), US 20060167016, US 7091198 (WO 2004009589), US 20060014951, US 7410973 (WO 2004009590), US 20100004235 (WO 2007124854, например примеры 1, 2, 3, 6, 7, 18 или 19), US 20100029653 (WO 2008031513, например примеры 1, 2, 3, 4 или 7), US 20100113507 (WO 2007128454, например примеры 1, 4 или 7), US 20110038857, US 8114400 (WO 2008061657), US 20110218202 (WO 2010065275, например примеры 1, 3, 59, 60 или 111), US 20110245273 (WO 2010078900, например примеры 1 или 5), US 2012029002 (WO 2010079120), US 20120022084, US 20130237551, US 8420656 (WO 2011147809, WO 2011147810), US 20130210824 (WO 2013104598), US 20130172372 (WO 2012004259, например примеры 2, 3 или 4), US 20130267548 (WO 2012059549, например примеры 1, 2, 7, 8 или 13), WO 2012143510 (например, примеры 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10), WO 2012004258 (например, примеры 1, 18, 19 или 27), WO 2012152629 (например, примеры 11 или 12), WO 2012152630 (например, примеры 1, 5, 8, 11, 15 или 19), WO 2012010577 (например, примеры 3-1, 4, 5 или 6), WO 2012028647 (например, примеры 1, 2 или 3), WO 2013104597 (например, примеры 16, 18, 22 или 23), WO 2013131923 (например, примеры 1, 2, 7, 8 или 9), WO 2013104703, WO 2013004785 (например, примеры 1, 3 или 6), WO 2013030288, US 20090209556, US 8455638, US 20110118282 (WO 2009032249), US 20100292192, US 20110201621, US 7947664, US 8053455 (WO 2009094242), US 20100216764, US 8507512, (WO 2010099054), US 20110218202 (WO 2010065275), US 20130012511 (WO 2011119518), US 20130072492 (WO 2011149921, например пример #160, пример #164 и пример #181), US 20130210798 (WO 2012058132), US 8796305 (WO 2014068095), US 20140128372 и US 20140179672 (WO 2014068099),

US 8778964 (US 20140128386, US 20140128424, WO 2014068104), WO 2014131741, US 20140249168 (WO 2014131760), WO 2011064156, WO 2011073118, WO 1998023619, WO 2000006567, WO 2000006569, WO 2000021954, WO 2000066582, WO 2001083490, WO 2002042299, WO 2002042300, WO 2002042301, WO 2002042302, WO 2002092596, WO 2003097063, WO 2004031186, WO 2004031187, WO 2014195333, WO 2015018814, WO 2015082411, WO 2015124544, US 6833364 (DE 19834047), WO 2001017998 (DE 19942809), WO 2001047494 (DE 19962926), WO 2002036120 (DE 10054278), WO 2011064171, WO 2013086935, WO 2014128109, WO 2012010578, WO 2013076168, WO 2000006568, WO 2015124544, WO 2015150366, WO 2015150364, WO 2015150363, WO 2015150362, WO 2015140199, WO 2015150350, WO 2015140254, WO 2015088885 и WO 2015088886.

В некоторых дополнительных вариантах осуществления вышеуказанных способов, применений, фармацевтических композиций и наборов стимулятор sGC представляет собой соединение, описанное в одной или нескольких из следующих публикаций: WO 2000006568, WO 2001017998, WO 2001047494 и WO 2002036120.

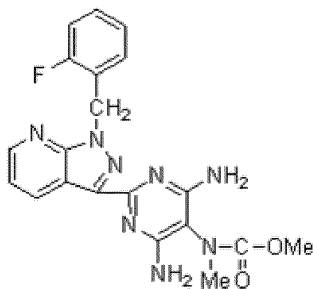
В некоторых дополнительных вариантах осуществления вышеуказанных способов, применений, фармацевтических композиций и наборов стимулятор sGC представляет собой соединение, описанное в одной или нескольких из следующих публикаций: US 20110131411, WO 2011064156 и WO 2011073118.

В некоторых дополнительных вариантах осуществления вышеуказанных способов, применений, фармацевтических композиций и наборов стимулятор sGC представляет собой соединение, описанное в одной или нескольких из следующих публикаций: US 20140315926, WO 2003095451, WO 2011064171, WO 2013086935 и WO 2014128109.

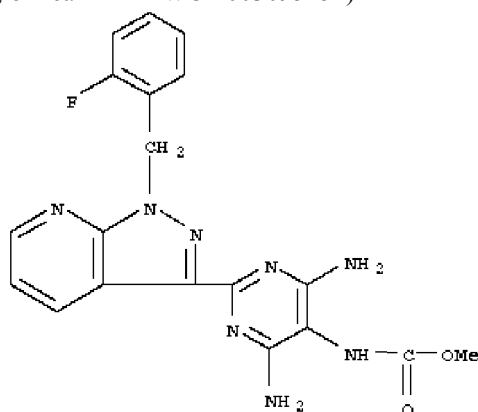
В некоторых дополнительных вариантах осуществления вышеуказанных способов, применений, фармацевтических композиций и наборов стимулятор sGC представляет собой соединение, описанное в одной или нескольких из следующих публикаций: WO 2011147809, WO 2012010578, WO 2012059549 и WO 2013076168.

В некоторых вариантах осуществления вышеуказанных способов, применений, фармацевтических композиций и наборов стимулятор sGC представляет собой соединение представленное ниже:

риоцигуат (BAY 63-2521, Adempas®, одобренное FDA лекарственное средство, описанное в DE 19834044)

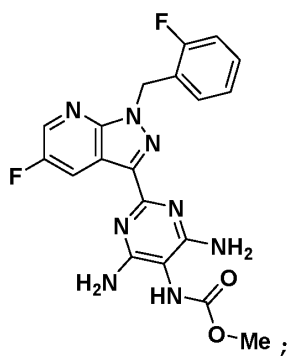


нелицигуат (BAY 60-4552, описанный в WO 2003095451)

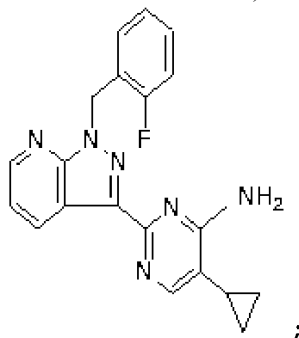


верицигуат (BAY 1021189)

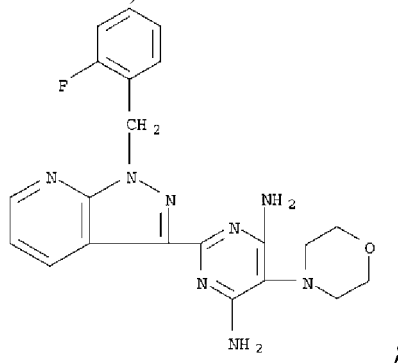
038096



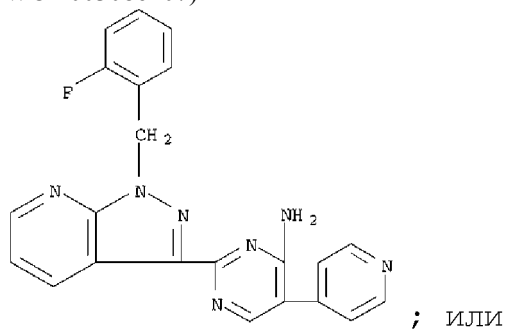
BAY 41-2272 (описанный в DE 19834047 и DE 19942809)



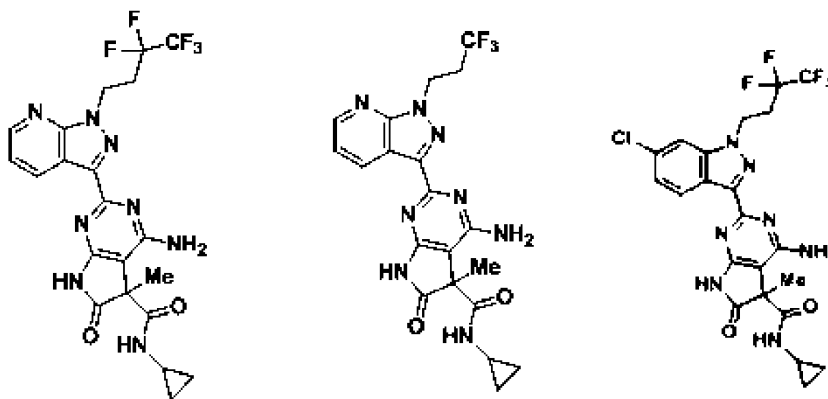
BAY 41-8543 (описанный в DE 19834044)



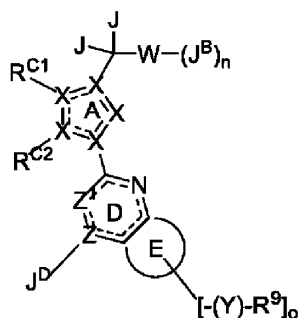
этрицигуат (описанный в WO 2003086407)



одно из соединений, изображенных ниже и описанное в US 20130072492 (WO 2011149921)



В другом аспекте изобретение относится к соединению, соответствующему формуле I' или его фармацевтически приемлемой соли



Формула I';

где кольцо А представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо;

каждый заместитель X независимо выбран из С или N, и связь между каждым двумя заместителями X является либо одинарной, либо двойной связью, таким образом делая кольцо А ароматическим гетероциклом;

где минимум 2 заместителя X и максимум 3 заместителя X в кольце А одновременно могут представлять собой N;

W либо

i) отсутствует, и J^B связан непосредственно с атомом углерода, несущим две группы J; где каждая группа J независимо выбрана из водорода или метила, n обозначает 1, и J^B представляет собой C_{2-7} -алкильную цепь, независимо замещенную от 2 и до 9 фтор-заместителями; где, необязательно, одно звено $-CH_2-$ указанной C_{2-7} -алкильной цепи может быть заменено на $-O-$ или $-S-$;

ii) кольцо В выбрано из фенила, 5- или 6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1 или 2 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N, O или S, C_{3-7} -циклоалкильного кольца и 4-7-членного гетероциклического кольца, содержащего до 3 гетероатомов, независимо выбранных из O, N или S;

где когда W представляет собой кольцо В,

каждый J представляет собой водород;

n обозначает 0 или целое число, выбранное из 1, 2 или 3;

каждый J^B независимо выбран из галогена, $-CN$, C_{1-6} -алифатической группы, $-OR^B$ или C_{3-8} -циклоалифатической группы; где каждая указанная C_{1-6} -алифатическая группа и каждое указанное C_{3-8} -циклоалифатическое кольцо необязательно и независимо замещены до 3 заместителями R^3 ;

каждый R^B независимо выбран из водорода, C_{1-6} -алифатической группы или C_{3-8} -циклоалифатического кольца; где каждый из указанного R^B , который представляет собой C_{1-6} -алифатическую группу, и каждый из указанного R^B , который представляет собой C_{3-8} -циклоалифатическое кольцо, необязательно и независимо замещены до 3 заместителями R^{3a} ;

каждый R^3 независимо выбран из галогена, $-CN$, C_{1-4} -алкила, C_{1-4} -галогеналкила, $-O(C_{1-4}$ -алкил) или $-O(C_{1-4}$ -галогеналкил);

каждый R^{3a} независимо выбран из галогена, $-CN$, C_{1-4} -алкила, C_{1-4} -галогеналкила, $-O(C_{1-4}$ -алкил) или $-O(C_{1-4}$ -галогеналкил);

Z^1 в кольце D выбран из CH, CF или N; Z выбран из C или N; где если Z^1 представляет собой CH или CF, тогда Z должен представлять собой C; и если Z^1 представляет собой N, тогда Z может представлять собой C или N;

каждый J^D независимо выбран из J^A , $-CN$, $-NO_2$, $-OR^D$, $-SR^D$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$, $-OC(O)R^D$, $-C(O)N(R^D)_2$, $-N(R^D)_2$, $-N(R^D)C(O)R^D$, $-N(R^D)C(O)OR^D$, $-N(R^D)C(O)N(R^D)_2$, $-OC(O)N(R^D)_2$, $-SO_2R^D$,

$-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{D}})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{d}})\text{SO}_2\text{R}^{\text{D}}$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{d}})\text{SO}_2\text{NHR}^{\text{D}}$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{d}})\text{SO}_2\text{NHC}(\text{O})\text{OR}^{\text{D}}$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{d}})\text{SO}_2\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{\text{D}}$, C_{1-6} алифатической группы, $-(\text{C}_{1-6}$ алифатическая группа)- R^{D} , C_{3-8} циклоалифатического кольца, 6-10-членного арильного кольца, 4-8-членного гетероциклического кольца или 5-10-членного гетероарильного кольца; где каждое указанное 4-8-членное гетероциклическое кольцо и каждое указанное 5-10-членное гетероарильное кольцо содержит между 1 и 3 гетероатомов, независимо выбранных из O, N или S; и где каждая указанная C_{1-6} алифатическая группа, каждая указанная C_{1-6} алифатическая часть $-(\text{C}_{1-6}$ алифатическая группа)- R^{D} фрагмента, каждое указанное C_{3-8} циклоалифатическое кольцо, каждое указанное 6-10-членное арильное кольцо, каждое указанное 4-8-членное гетероциклическое кольцо и каждое указанное 5-10-членное гетероарильное кольцо необязательно и независимо замещены до 5 заместителями R^{5d} ;

J^{A} выбран из пары электронов на атоме азота, водорода, галогена, оксо, метила, гидроксила, метокси, трифторметила, трифторметокси или $-\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$; где R^{a} и R^{b} , каждый независимо, выбраны из водорода, C_{1-6} алкила или 3-6-циклоалкильного кольца; или где R^{a} и R^{b} вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют 4-8-членное гетероциклическое кольцо или 5-членное гетероарильное кольцо, необязательно содержащее до двух дополнительных гетероатомов, выбранных из N, O и S; где каждый из указанного 4-8-членного гетероциклического кольца и 5-членного гетероарильного кольца необязательно и независимо замещены до 6 фтор-заместителями;

каждый R^{D} независимо выбран из водорода, C_{1-6} алифатической группы, $-(\text{C}_{1-6}$ алифатическая группа)- R^{f} , C_{3-8} циклоалифатического кольца, 4-10-членного гетероциклического кольца, фенила или 5-6-членного гетероарильного кольца; где каждое указанное 4-10-членное гетероциклическое кольцо и каждое указанное 5-6-членное гетероарильное кольцо содержат от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из O, N или S; и где каждая указанная C_{1-6} алифатическая группа, каждая указанная C_{1-6} алифатическая часть $-(\text{C}_{1-6}$ алифатическая группа)- R^{f} фрагмента, каждое указанное C_{3-8} циклоалифатическое кольцо, каждое указанное 4-10-членное гетероциклическое кольцо, каждый указанный фенил и каждое указанное 5-6-членное гетероарильное кольцо необязательно и независимо замещены до 5 заместителями R^{5a} ; где когда какой-нибудь R^{D} является одним из C_{1-6} алифатической или $-(\text{C}_{1-6}$ алифатическая группа)- R^{f} группы, одно или два звена $-\text{CH}_2-$, которые образуют указанные C_{1-6} алифатические цепи, необязательно, могут быть заменены группой, независимо выбранной из $-\text{N}(\text{R}^{\text{d}})-$, $-\text{CO}-$ или $-\text{O}-$;

каждый R^{d} независимо выбран из водорода, C_{1-6} алифатической группы, $-(\text{C}_{1-6}$ алифатическая группа)- R^{f} , C_{3-8} циклоалифатического кольца, 4-8-членного гетероциклического кольца, фенила или 5-6-членного гетероарильного кольца; где каждое указанное 4-8-членное гетероциклическое кольцо и каждое указанное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо содержат от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из O, N или S; и где каждая указанная C_{1-6} алифатическая группа, каждая указанная C_{1-6} алифатическая часть $-(\text{C}_{1-6}$ алифатическая группа)- R^{f} фрагмента, каждое указанное C_{3-8} циклоалифатическое кольцо, каждое указанное 4-8-членное гетероциклическое кольцо, каждый указанный фенил и каждое указанное 5-6-членное гетероарильное кольцо необязательно и независимо замещены до 5 заместителями R^{5b} ; где когда какой-нибудь R^{d} является одним из C_{1-6} алифатической группы или $-(\text{C}_{1-6}$ алифатическая группа)- R^{f} группы, один или два звена $-\text{CH}_2-$, которые образуют указанные C_{1-6} алифатические цепи, необязательно, могут быть заменены на группу, независимо выбранную из $-\text{N}(\text{R}^{\text{dd}})-$, $-\text{CO}-$ или $-\text{O}-$;

каждый R^{dd} независимо выбран из водорода, C_{1-6} алифатической группы, $-(\text{C}_{1-6}$ алифатическая группа)- R^{f} , C_{3-8} циклоалифатического кольца, 4-8-членного гетероциклического кольца, фенила или 5-6-членного гетероарильного кольца; где каждое указанное 4-8-членное гетероциклическое кольцо и каждое указанное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо содержит от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из O, N или S; и где каждая указанная C_{1-6} алифатическая группа, каждая указанная C_{1-6} алифатическая часть $-(\text{C}_{1-6}$ алифатическая группа)- R^{f} фрагмента, каждое указанное C_{3-8} циклоалифатическое кольцо, каждое указанное 4-8-членное гетероциклическое кольцо, каждый указанный фенил и каждое указанное 5-6-членное гетероарильное кольцо необязательно и независимо замещены до 5 заместителями R^{5b} ;

каждый R^{f} независимо выбран из C_{1-3} алкила, C_{3-8} циклоалифатического кольца, 4-10-членного гетероциклического кольца, фенила или 5-6-членного гетероарильного кольца; где каждое указанное 4-10-членное гетероциклическое кольцо и каждое указанное 5-6-членное гетероарильное кольцо содержит от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из O, N или S; и где каждое указанное C_{3-8} циклоалифатическое кольцо, каждое указанное 4-10-членное гетероциклическое кольцо, каждый указанный фенил и каждое указанное 5-6-членное гетероарильное кольцо необязательно и независимо замещены до 5 заместителями R^{5c} ;

когда J^{D} представляет собой $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{D}})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{D}})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{d}})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{D}})_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{D}})_2$ или $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{D}})_2$, две группы R^{D} вместе с атомом азота, присоединенным к двум группам R^{D} , может образовывать 4-8-членное гетероциклическое кольцо или 5-членное гетероарильное кольца; где каждое указанное 4-8-членное гетероциклическое кольцо и каждое указанное 5-членное гетероарильное кольцо необязательно содержат до 3 дополнительных гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S, помимо атома азота, к которому присоединены две группы R^{D} ; и где каждое указанное 4-8-членное гетероциклическое кольцо и каждое указанное 5-членное гетероарильное кольцо необязательно и независимо замещены до 5 заместителями R^{5} ;

когда J^D представляет собой $-N(R^d)C(O)R^D$, группа R^D вместе с атомом углерода, присоединенным к группе R^D , вместе с атомом азота, присоединенным к группе R^D , и с группой R^D могут образовывать 4-8-членное гетероциклическое кольцо или 5-членное гетероарильное кольцо; где каждое указанное 4-8-членное гетероциклическое кольцо и каждое указанное 5-членное гетероарильное кольцо необязательно содержат до 2 дополнительных гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S, помимо атома азота, к которому присоединена группа R^D ; и где каждое указанное 4-8-членное гетероциклическое кольцо и каждое указанное 5-членное гетероарильное кольцо необязательно и независимо замещены до 5 заместителями R^5 ;

когда J^D представляет собой $-N(R^d)C(O)OR^D$, группа R^D вместе с атомом кислорода, присоединенным к группе R^D , вместе с атомом углерода $-C(O)-$ части группы $-N(R^d)C(O)OR^D$, вместе с атомом азота, присоединенным к группе R^D , и с указанной группой R^d , могут образовывать 4-8-членное гетероциклическое кольцо; где указанное 4-8-членное гетероциклическое кольцо необязательно содержит до 2 дополнительных гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S, и необязательно и независимо замещено до 5 заместителями R^5 ;

когда J^D представляет собой $-N(R^d)C(O)N(R^D)_2$, одна из групп R^D , присоединенных к атому азота, вместе с указанным атомом азота и с атомом N, присоединенным к группе R^D , и с указанной группой R^d могут образовывать 4-8-членное гетероциклическое кольцо; где указанное 4-8-членное гетероциклическое кольцо необязательно содержит до 2 дополнительных гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S, и необязательно и независимо замещено до 5 заместителями R^5 ;

когда J^D представляет собой $-N(R^d)SO_2R^D$, группа R^D вместе с атомом серы, присоединенным к группе R^D , вместе с атомом азота, присоединенным к группе R^D , и с указанной группой R^d могут быть объединены с образованием 4-8-членного гетероциклического кольца; где указанное 4-8-членное гетероциклическое кольцо необязательно содержит до 2 дополнительных гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S, и необязательно и независимо замещено до 5 заместителями R^5 ;

каждый R^5 независимо выбран из галогена, $-CN$, C_{1-6} алкила, $-(C_{1-6}алкил)-R^6$, $-OR^6$, $-SR^6$, $-COR^6$, $-OC(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-C(O)N(R^6)_2$, $-C(O)N(R^6)SO_2R^6$, $-N(R^6)C(O)R^6$, $-N(R^6)C(O)OR^6$, $-N(R^6)C(O)N(R^6)_2$, $-N(R^6)_2$, $-SO_2R^6$, $-SO_2OH$, $-SO_2NHOH$, $-SO_2N(R^6)_2$, $-SO_2N(R^6)COOR^6$, $-SO_2N(R^6)C(O)R^6$, $-N(R^6)SO_2R^6$, $-(C=O)NHOR^6$, C_{3-8} циклоалкильного кольца, 4-7-членного гетероциклического кольца, 5- или 6-членного гетероарильного кольца, фенила, бензила, оксогруппы или бициклической группы; где каждое из указанного 5- или 6-членного гетероарильного кольца или 4-7-членного гетероциклического кольца содержат до 4 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S; и где каждый указанный C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкильная части группы $-(C_{1-6}алкил)-R^6$ фрагмент, C_{3-8} циклоалкильного кольца, 4-7-членного гетероциклического кольца, 5- или 6-членного гетероарильного кольца, бензильной или фенильной группы необязательно и независимо замещены до 3 заместителями галогеном, C_{1-4} алкилом, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}алкил)$, $-N(C_{1-4}алкил)_2$, $-CN$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-COO(C_{1-4}алкил)$, $-O(C_{1-4}алкил)$, $-O(C_{1-4}галогеналкил)$ или оксо; где указанная бициклическая группа содержит кольцо один и кольцо два, конденсированные или соединенные мостиком, где указанное кольцо один представляет собой 4-7-членное гетероциклическое кольцо, 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, фенил или бензил, и указанное кольцо два представляет собой фенильное кольцо или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее до 3 гетероатомов, выбранных из N, O или S; и где указанная бициклическая группа необязательно и независимо замещена до шести заместителями галогеном, C_{1-4} алкилом, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}алкил)$, $-N(C_{1-4}алкил)_2$, $-CN$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-COO(C_{1-4}алкил)$, $-O(C_{1-4}алкил)$, $-O(C_{1-4}галогеналкил)$ или оксо;

два заместителя R^5 , присоединенные к одному и тому же или к различным атомам J^D , вместе с указанными атомом или атомами, к которому они присоединены, необязательно могут образовывать C_{3-8} циклоалкильное кольцо, 4-6-членное гетероциклическое кольцо; фенильное или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, в результате чего образуется бициклическая система, где два кольца бициклической системы являются соединенными спиро, конденсированными или связанными мостиком, где указанный 4-6-членный гетероцикл или указанное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо содержат до четырех кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S; и где указанное C_{3-8} циклоалкильное кольцо, 4-6-членное гетероциклическое кольцо, фенильное или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо необязательно и независимо замещены до 3 заместителями C_{1-4} алкилом, C_{1-4} галогеналкилом, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси, оксо, $-C(O)O(C_{1-4}алкил)$, $-C(O)OH$, $-NR(CO)O(C_{1-4}алкил)$, $-CONH_2$, $-OH$ или галогеном; где R представляет собой водород или C_{1-2} алкил;

каждый R^{5a} независимо выбран из галогена, $-CN$, C_{1-6} алкила, $-(C_{1-6}алкил)R^{6a}$, $-OR^{6a}$, $-SR^{6a}$, $-COR^{6a}$, $-OC(O)R^{6a}$, $-C(O)OR^{6a}$, $-C(O)N(R^{6a})_2$, $-C(O)N(R^{6a})SO_2R^{6a}$, $-N(R^{6a})C(O)R^{6a}$, $-N(R^{6a})C(O)OR^{6a}$, $-N(R^{6a})C(O)N(R^{6a})_2$, $-N(R^{6a})_2$, $-SO_2R^{6a}$, $-SO_2OH$, $-SO_2NHOH$, $-SO_2N(R^{6a})_2$, $-SO_2N(R^{6a})COOR^{6a}$, $-SO_2N(R^{6a})C(O)R^{6a}$, $-N(R^{6a})SO_2R^{6a}$, $-(C=O)NHOR^{6a}$, C_{3-8} циклоалкильного кольца, 4-7-членного гетероциклического кольца, 5- или 6-членного гетероарильного кольца, фенила, бензила, оксогруппы или бициклической группы; где каждое 5- или 6-членное гетероарильное кольцо или 4-7-членное гетероциклическое кольцо содержат до 4 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, где каждый из указанных C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкильной части фрагмента $-(C_{1-6}алкил)R^{6a}$, C_{3-8} циклоалкильного кольца, 4-7-членного гетероциклического кольца, 5- или 6-членного гетероарильного кольца, бензильной или фе-

нильной группы необязательно и независимо замещены до 3 заместителями галогеном, C_{1-4} алкилом, C_{1-4} галогеналкилом, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}алкил)$, $-N(C_{1-4}алкил)_2$, $-CN$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-COO(C_{1-4}алкил)$, $-O(C_{1-4}алкил)$, $-O(C_{1-4}галогеналкил)$ или оксо; где указанная бициклическая группа содержит кольцо один и кольцо два, конденсированные или соединенные мостиком, где указанное кольцо один представляет собой 4-7-членное гетероциклическое кольцо, 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, фенил или бензил, и указанное кольцо два представляет собой фенильное кольцо или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее до 3 гетероатомов, выбранных из N, O или S; и где указанная бициклическая группа необязательно и независимо замещена до шести заместителями галогеном, C_{1-4} алкилом, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}алкил)$, $-N(C_{1-4}алкил)_2$, $-CN$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-COO(C_{1-4}алкил)$, $-O(C_{1-4}алкил)$, $-O(C_{1-4}галогеналкил)$ или оксо;

каждый R^{5b} независимо выбран из галогена, $-CN$, C_{1-6} алкила, $-(C_{1-6}алкил)R^{6a}$, $-OR^{6a}$, $-SR^{6a}$, $-COR^{6a}$, $-OC(O)R^{6a}$, $-C(O)OR^{6a}$, $-C(O)N(R^{6a})_2$, $-C(O)N(R^{6a})SO_2R^{6a}$, $-N(R^{6a})C(O)R^{6a}$, $-N(R^{6a})C(O)OR^{6a}$, $-N(R^{6a})C(O)N(R^{6a})_2$, $-N(R^{6a})_2$, $-SO_2R^{6a}$, $-SO_2OH$, $-SO_2NHOH$, $-SO_2N(R^{6a})_2$, $-SO_2N(R^{6a})COOR^{6a}$, $-SO_2N(R^{6a})C(O)R^{6a}$, $-N(R^{6a})SO_2R^{6a}$, $-(C=O)NHOR^{6a}$, C_{3-8} циклоалкильного кольца, 4-7-членного гетероциклического кольца, 5- или 6-членного гетероарильного кольца, фенила, бензила, оксогруппы или бициклической группы; где каждое 5- или 6-членное гетероарильное кольцо или 4-7-членное гетероциклическое кольцо содержат до 4 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, где каждый из указанных C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкильной части фрагмента $-(C_{1-6}алкил)R^{6a}$, C_{3-8} циклоалкильного кольца, 4-7-членного гетероциклического кольца, 5- или 6-членного гетероарильного кольца, бензильной или фенильной группы необязательно и независимо замещены до 3 заместителями галогеном, C_{1-4} алкилом, C_{1-4} галогеналкилом, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}алкил)$, $-N(C_{1-4}алкил)_2$, $-CN$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-COO(C_{1-4}алкил)$, $-O(C_{1-4}алкил)$, $-O(C_{1-4}галогеналкил)$ или оксо; где указанная бициклическая группа содержит кольцо один и кольцо два, конденсированные или соединенные мостиком, где указанное кольцо один представляет собой 4-7-членное гетероциклическое кольцо, 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, фенил или бензил, и указанное кольцо два представляет собой фенильное кольцо или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее до 3 гетероатомов, выбранных из N, O или S; и где указанная бициклическая группа необязательно и независимо замещена до шести заместителями галогеном, C_{1-4} алкилом, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}алкил)$, $-N(C_{1-4}алкил)_2$, $-CN$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-COO(C_{1-4}алкил)$, $-O(C_{1-4}алкил)$, $-O(C_{1-4}галогеналкил)$ или оксо;

два заместителя R^{5a} или два заместителя R^{5b} , присоединенные к одному и тому же или к различным атомам R^D или R^d , соответственно, вместе с указанными атомом или атомами, к которому они присоединены, необязательно могут образовывать C_{3-8} циклоалкильное кольцо, 4-6-членное гетероциклическое кольцо; фенильное или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, в результате чего образуется бициклическая система, где два кольца бициклической системы являются соединенными спиром, конденсированными или связанными мостиком по отношению друг к другу; где указанный 4-6-членный гетероцикл или указанное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо содержат до четырех кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S; и где указанное C_{3-8} циклоалкильное кольцо, 4-6-членное гетероциклическое кольцо, фенильное или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо необязательно и независимо замещены до 3 заместителями C_{1-4} алкилом, C_{1-4} галогеналкилом, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси, оксо, $-C(O)O(C_{1-4}алкил)$, $-C(O)OH$, $-C(O)NH_2$, $-NR(CO)O(C_{1-4}алкил)$, $-OH$ или галогеном; где R представляет собой водород или C_{1-2} алкил;

каждый R^{5c} независимо выбран из галогена, $-CN$, C_{1-6} алкила, $-(C_{1-6}алкил)-R^{6b}$, $-OR^{6b}$, $-SR^{6b}$, $-COR^{6b}$, $-OC(O)R^{6b}$, $-C(O)OR^{6b}$, $-C(O)N(R^{6b})_2$, $-C(O)N(R^{6b})SO_2R^{6b}$, $-N(R^{6b})C(O)R^{6b}$, $-N(R^{6b})C(O)OR^{6b}$, $-N(R^{6b})C(O)N(R^{6b})_2$, $-N(R^{6b})_2$, $-SO_2R^{6b}$, $-SO_2OH$, $-SO_2NHOH$, $-SO_2N(R^{6b})_2$, $-SO_2N(R^{6b})COOR^{6b}$, $-SO_2N(R^{6b})C(O)R^{6b}$, $-N(R^{6b})SO_2R^{6b}$, $-(C=O)NHOR^{6b}$, C_{3-8} циклоалкильного кольца, 4-7-членного гетероциклического кольца, 5- или 6-членного гетероарильного кольца, фенила, бензила, оксогруппы или бициклической группы; где каждое из указанного 5- или 6-членного гетероарильного кольца и каждое из указанного 4-7-членного гетероциклического кольца содержат до 4 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S; и где каждый указанный C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкильная часть указанного фрагмента $-(C_{1-6}алкил)-R^{6b}$, каждое из указанного C_{3-8} циклоалкильного кольца, каждое из указанного 4-7-членного гетероциклического кольца, каждое из указанного 5- или 6-членного гетероарильного кольца, каждый из указанного бензила и каждая из указанной фенильной группы необязательно и независимо замещены до 3 заместителями галогеном, C_{1-4} алкилом, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}алкил)$, $-N(C_{1-4}алкил)_2$, $-CN$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-COO(C_{1-4}алкил)$, $-O(C_{1-4}алкил)$, $-O(C_{1-4}галогеналкил)$ или оксо; где указанная бициклическая группа содержит первое кольцо и второе кольцо, конденсированные или связанные мостиком, указанное первое кольцо представляет собой 4-7-членное гетероциклическое кольцо, 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, фенил или бензил, и указанное второе кольцо представляет собой фенильное кольцо или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее до 3 гетероатомов, выбранных из N, O или S; и где указанная бициклическая группа необязательно и независимо замещена до шести заместителями галогеном, C_{1-4} алкилом, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}алкил)$, $-N(C_{1-4}алкил)_2$, $-CN$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-COO(C_{1-4}алкил)$, $-O(C_{1-4}алкил)$, $-O(C_{1-4}галогеналкил)$ или оксо;

два заместителя R^{5c} , присоединенные к одному и тому же или к различным атомам R^f , вместе с ука-

занными атомом или атомами, к которому они присоединены, необязательно могут образовывать C_{3-8} циклоалкильное кольцо, 4-6-членное гетероциклическое кольцо; фенильное или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, в результате чего образуется бициклическая система, где два кольца бициклической системы являются соединенными спиро, конденсированными или связанными мостиком по отношению друг к другу; где указанный 4-6-членный гетероцикл или указанное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо содержат до четырех кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S; и где указанное C_{3-8} циклоалкильное кольцо, 4-6-членное гетероциклическое кольцо, фенильное или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо необязательно и независимо замещены до 3 заместителями C_{1-4} алкилом, C_{1-4} галогеналкилом, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси, оксо, $-C(O)O(C_{1-4}алкил)$, $-C(O)OH$, $-CONH_2$, $-NR(CO)O(C_{1-4}алкил)$, $-OH$ или галогеном; где R представляет собой водород или C_{1-2} алкил;

каждый R^{5d} независимо выбран из галогена, $-CN$, C_{1-6} алкила, $-(C_{1-6}алкил)-R^6$, $-OR^6$, $-SR^6$, $-COR^6$, $-OC(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-C(O)N(R^6)_2$, $-N(R^6)C(O)R^6$, $-N(R^6)C(O)OR^6$, $-N(R^6)C(O)N(R^6)_2$, $-N(R^6)_2$, $-SO_2R^6$, $-SO_2OH$, $-SO_2NHOH$, $-SO_2N(R^6)COR^6$, $-SO_2N(R^6)_2$, $-N(R^6)SO_2R^6$, C_{7-12} аралкила, C_{3-8} циклоалкильного кольца, 4-7-членного гетероциклического кольца, 5- или 6-членного гетероарильного кольца, фенила и оксо-группы; где каждое 5- или 6-членное гетероарильное кольцо или 4-7-членное гетероциклическое кольцо содержат до четырех кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, где каждый из указанного C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкильной части фрагмента $-(C_{1-6}алкил)-R^6$, C_{7-12} аралкила, C_{3-8} циклоалкильного кольца, 4-7-членного гетероциклического кольца, 5- или 6-членного гетероарильного кольца или фенильной группы необязательно и независимо замещены до 3 заместителями галогеном, C_{1-4} алкилом, C_{1-4} (галогеналкил), $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}алкил)$, $-N(C_{1-4}алкил)_2$, $-CN$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-COO(C_{1-4}алкил)$, $-O(C_{1-4}алкил)$, $-O(C_{1-4}галогеналкил)$ или оксо;

два заместителя R^{5d} , присоединенные к одному и тому же или к различным атомам J^D , вместе с указанными атомом или атомами J^D , к которому они присоединены, необязательно могут образовывать C_{3-8} циклоалкильное кольцо, 4-6-членное гетероциклическое кольцо; фенильное или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, в результате чего образуется бициклическая система, где два кольца бициклической системы являются соединенными спиро, конденсированными или связанными мостиком по отношению друг к другу; где указанный 4-6-членный гетероцикл или указанное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо содержат до четырех кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S; и где указанное C_{3-8} циклоалкильное кольцо, 4-6-членное гетероциклическое кольцо, фенильное или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо необязательно и независимо замещены до 3 заместителями C_{1-4} алкилом, C_{1-4} галогеналкилом, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси, оксо, $-C(O)O(C_{1-4}алкил)$, $-C(O)OH$, $-NR(CO)O(C_{1-4}алкил)$, $-C(O)NH_2$, $-OH$ или галогеном; где R представляет собой водород или C_{1-2} алкил;

каждый R^6 независимо выбран из водорода, C_{1-6} алкила, фенила, бензила, C_{3-8} циклоалкильного кольца, 4-7-членного гетероциклического кольца или 5- или 6-членного гетероарильного кольца, где каждый из указанного C_{1-6} алкила, каждый из указанного фенила, каждый из указанного бензила, каждая из указанной C_{3-8} циклоалкильной группы, каждое из указанного 4-7-членного гетероциклического кольца и каждое из указанного 5- или 6-членного гетероарильного кольца необязательно и независимо замещены до 3 заместителями галогеном, C_{1-4} алкилом, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}алкил)$, $-N(C_{1-4}алкил)_2$, $-CN$, $-COOH$, $-C(O)NH_2$, $-COO(C_{1-4}алкил)$, $-O(C_{1-4}алкил)$, $-O(C_{1-4}галогеналкил)$ или оксо, где каждое из указанного 5- или 6-членного гетероарильного кольца или 4-7-членного гетероциклического кольца содержат до 4 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S;

каждый R^{6a} независимо выбран из водорода, C_{1-6} алкила, фенила, бензила, C_{3-8} циклоалкильного кольца, 4-7-членного гетероциклического кольца или 5- или 6-членного гетероарильного кольца, где каждый из указанного C_{1-6} алкила, каждый из указанного фенила, каждый из указанного бензила, каждая из указанной C_{3-8} циклоалкильной группы, каждое из указанного 4-7-членного гетероциклического кольца и каждое из указанного 5- или 6-членного гетероарильного кольца необязательно и независимо замещены до 3 заместителями галогеном, C_{1-4} алкилом, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}алкил)$, $-N(C_{1-4}алкил)_2$, $-CN$, $-COOH$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)N(C_{1-6}алкил)_2$, $-C(O)NH(C_{1-6}алкил)$, $-C(O)N(C_{1-6}галогеналкил)_2$, $-C(O)NH(C_{1-6}галогеналкил)$, $C(O)N(C_{1-6}алкил)(C_{1-6}галогеналкил)$, $-COO(C_{1-6}алкил)$, $-COO(C_{1-6}галогеналкил)$, $-O(C_{1-4}алкил)$, $-O(C_{1-4}галогеналкил)$ или оксо, где каждое из указанного 5- или 6-членного гетероарильного кольца или 4-7-членного гетероциклического кольца содержат до 4 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S;

каждый R^{6b} независимо выбран из водорода, C_{1-6} алкила, фенила, бензила, C_{3-8} циклоалкильного кольца, 4-7-членного гетероциклического кольца или 5- или 6-членного гетероарильного кольца, где каждый из указанного C_{1-6} алкила, каждый из указанного фенила, каждый из указанного бензила, каждая из указанной C_{3-8} циклоалкильной группы, каждое из указанного 4-7-членного гетероциклического кольца и каждое из указанного 5- или 6-членного гетероарильного кольца необязательно и независимо замещены до 3 заместителями галогеном, C_{1-4} алкилом, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}алкил)$, $-N(C_{1-4}алкил)_2$, $-CN$, $-COOH$, $-C(O)NH_2$, $-COO(C_{1-4}алкил)$, $-O(C_{1-4}алкил)$, $-O(C_{1-4}галогеналкил)$ или оксо, где каждое из указанного 5- или 6-членного гетероарильного кольца или 4-7-членного гетероциклического кольца содержат до 4 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S;

два заместителя R^6 , связанные с одним и тем же атомом азота R^5 или R^{5d} , вместе с указанным ато-

мом азота R^5 или R^{5d} , соответственно, могут образовывать 5-8-членное гетероциклическое кольцо или 5-членное гетероарильное кольцо; где каждое указанное 5-8-членное гетероциклическое кольцо и каждое указанное 5-членное гетероарильное кольцо необязательно содержат до 2 дополнительных гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S;

два заместителя R^{6a} , связанные с атомом азота R^{5a} или R^{5b} , вместе с указанным азотом, могут образовывать 5-8-членное гетероциклическое кольцо или 5-членное гетероарильное кольцо; где каждое указанное 5-8-членное гетероциклическое кольцо и каждое указанное 5-членное гетероарильное кольцо необязательно содержат до 2 дополнительных гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S;

два заместителя R^{6b} , связанные с атомом азота R^{5c} , вместе с указанным азотом, могут образовывать 5-8-членное гетероциклическое кольцо или 5-членное гетероарильное кольцо; где каждое указанное 5-8-членное гетероциклическое кольцо и каждое указанное 5-членное гетероарильное кольцо необязательно содержат до 2 дополнительных гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S;

кольцо E представляет собой 5-7-членный гетероцикл или 5-членное гетероарильное кольцо; где указанный гетероцикл или гетероарильное кольцо содержат до 4 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S;

o обозначает 0 или целое число, выбранное из 1, 2, 3 или 4;

Y либо отсутствует, либо представляет собой C_{1-6} алкильную цепь, необязательно замещенную до 6 фтор-заместителями; и где в указанном Y Y, который представляет собой C_{1-6} алкильную цепь, до 3 метиленовых звеньев этой алкильной цепи может быть заменено на группу, выбранную из -O-, -C(O)- или -N((Y¹)-R⁹⁰)-, где

Y¹ либо отсутствует, либо представляет собой C_{1-6} алкильную цепь, необязательно замещенную до 6 фтор-заместителями; и

когда Y¹ отсутствует, каждый R⁹⁰ независимо выбран из водорода, -COR¹⁰, -C(O)OR¹⁰, -C(O)N(R¹⁰)₂, -C(O)N(R¹⁰)SO₂R¹⁰, -SO₂R¹⁰, -SO₂N(R¹⁰)₂, -SO₂N(R¹⁰)COOR¹⁰, -SO₂N(R¹⁰)C(O)R¹⁰, -(C=O)NHOR¹⁰, C₃₋₆циклоалкильного кольца, 4-8-членного гетероциклического кольца, фенильного кольца или 5-6-членного гетероарильного кольца; где каждое указанное 4-8-членное гетероциклическое кольцо или 5-6-членное гетероарильное кольцо содержат до 4 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S; и где каждое из указанных C₃₋₆циклоалкильных колец, каждое из указанных 4-8-членных гетероциклических колец, каждый из указанного фенила и каждое из указанных 5-6-членных гетероарильных колец необязательно и независимо замещены до 3 заместителями R¹¹; и

когда Y¹ присутствует, каждый R⁹⁰ независимо выбран из водорода, галогена, -CN, -OR¹⁰, -COR¹⁰, -OC(O)R¹⁰, -C(O)OR¹⁰, -C(O)N(R¹⁰)₂, -C(O)N(R¹⁰)SO₂R¹⁰, -N(R¹⁰)C(O)R¹⁰, -N(R¹⁰)C(O)OR¹⁰, -N(R¹⁰)C(O)N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)₂, -SO₂R¹⁰, -SO₂N(R¹⁰)₂, -SO₂N(R¹⁰)COOR¹⁰, -SO₂N(R¹⁰)C(O)R¹⁰, -N(R¹⁰)SO₂R¹⁰, -(C=O)NHOR¹⁰, C₃₋₆циклоалкильного кольца, 4-8-членного гетероциклического кольца, фенильного кольца или 5-6-членного гетероарильного кольца; где каждое указанное 4-8-членное гетероциклическое кольцо или 5-6-членное гетероарильное кольцо содержат до 4 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S; и где каждое из указанных C₃₋₆циклоалкильных колец, каждое из указанных 4-8-членных гетероциклических колец, каждый из указанного фенила и каждое из указанных 5-6-членных гетероарильных колец необязательно и независимо замещены до 3 заместителями R¹¹;

каждый R⁹ независимо выбран из водорода, галогена, C₁₋₆алкила, -CN, -OR¹⁰, -COR¹⁰, -OC(O)R¹⁰, -C(O)OR¹⁰, -C(O)N(R¹⁰)₂, -C(O)N(R¹⁰)SO₂R¹⁰, -N(R¹⁰)C(O)R¹⁰, -N(R¹⁰)C(O)OR¹⁰, -N(R¹⁰)C(O)N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)₂, -SO₂R¹⁰, -SO₂N(R¹⁰)₂, -SO₂N(R¹⁰)COOR¹⁰, -SO₂N(R¹⁰)C(O)R¹⁰, -N(R¹⁰)SO₂R¹⁰, -(C=O)NHOR¹⁰, C₃₋₆циклоалкильного кольца, 4-8-членного гетероциклического кольца, фенильного кольца или 5-6-членного гетероарильного кольца; где каждое указанное 4-8-членное гетероциклическое кольцо или 5-6-членное гетероарильное кольцо содержат до 4 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S; и где каждый из указанного C₁₋₆алкила, каждое из указанных C₃₋₆циклоалкильных колец, каждое из указанных 4-8-членных гетероциклических колец, каждый из указанного фенила и каждое из указанных 5-6-членных гетероарильных колец необязательно и независимо замещены до 3 заместителями R¹¹;

каждый R¹⁰ независимо выбран из водорода, C₁₋₆алкила, -(C₁₋₆алкил)-R¹³, фенила, бензила, C₃₋₈циклоалкильного кольца, 4-7-членного гетероциклического кольца или 5- или 6-членного гетероарильного кольца, где каждое 5- или 6-членное гетероарильное кольцо или 4-7-членное гетероциклическое кольцо содержат до 4 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S; и где каждый указанный C₁₋₆алкил, C₁₋₆алкильная часть указанного фрагмента -(C₁₋₆алкил)-R¹³, каждый указанный фенил, каждый указанный бензил, каждая указанная C₃₋₈циклоалкильная группа, каждое указанное 4-7-членное гетероциклическое кольцо и каждое 5- или 6-членное гетероарильное кольцо необязательно и независимо замещены до 3 заместителями R^{11a};

каждый R¹³ независимо выбран из фенила, бензила, C₃₋₆циклоалкильного кольца, 4-7-членного гетероциклического кольца или 5- или 6-членного гетероарильного кольца, где каждое 5- или 6-членное гетероарильное кольцо или 4-7-членное гетероциклическое кольцо содержат до 4 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S; и где каждый указанный фенил, каждый из указанного бензила, каждая указанная C₃₋₈циклоалкильная группа, каждое указанное 4-7-членное гетероциклическое кольцо и каждое 5- или 6-членное гетероарильное кольцо необязательно и независимо замещены до 3 заместите-

лями R^{11b} ;

каждый R^{11} независимо выбран из галогена, оксо, C_{1-6} алкила, $-CN$, $-OR^{12}$, $-COR^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)N(R^{12})_2$, $-N(R^{12})C(O)R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})_2$, $-N(R^{12})_2$, $-SO_2R^{12}$, $-SO_2N(R^{12})_2$ или $-N(R^{12})SO_2R^{12}$; где каждый из указанного C_{1-6} алкила необязательно и независимо замещен до 6 фтор-заместителями и/или 3 заместителями R^{121} ;

каждый R^{11a} независимо выбран из галогена, оксо, C_{1-6} алкила, $-CN$, $-OR^{12}$, $-COR^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)N(R^{12})_2$, $-N(R^{12})C(O)R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})_2$, $-N(R^{12})_2$, $-SO_2R^{12}$, $-SO_2N(R^{12})_2$ или $-N(R^{12})SO_2R^{12}$; где каждый из указанного C_{1-6} алкила необязательно и независимо замещен до 6 фтор-заместителями и/или 3 заместителями R^{121} ; и

каждый R^{11b} независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, оксо, $-CN$, $-OR^{12}$, $-COR^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)N(R^{12})_2$, $-N(R^{12})C(O)R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})_2$, $-N(R^{12})_2$, $-SO_2R^{12}$, $-SO_2N(R^{12})_2$ или $-N(R^{12})SO_2R^{12}$; где каждый из указанного C_{1-6} алкила необязательно и независимо замещен до 6 фтор-заместителями и/или 3 заместителями R^{121} ;

каждый R^{12} выбран из водорода, C_{1-6} алкила, фенила, бензила, C_{3-8} циклоалкильного кольца, 4-7-членного гетероциклического кольца или 5- или 6-членного гетероарильного кольца, где каждое 5- или 6-членное гетероарильное кольцо или 4-7-членное гетероциклическое кольцо содержат до 4 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S; и где каждый указанный C_{1-6} алкил, каждый указанный фенил, каждый указанный бензил, каждая указанная C_{3-8} циклоалкильная группа, каждое указанное 4-7-членное гетероциклическое кольцо и каждое 5- или 6-членное гетероарильное кольцо необязательно и независимо замещены до 3 заместителями галогеном, C_{1-4} алкилом, C_{1-4} (фторалкил), $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ алкил), $-N(C_{1-4}$ алкил) $_2$, $-CN$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-COO(C_{1-4}$ алкил), $-O(C_{1-4}$ алкил), $-O(C_{1-4}$ фторалкил) или оксо;

каждый R^{121} выбран из водорода, C_{1-6} алкила, фенила, бензила, C_{3-8} циклоалкильного кольца, 4-7-членного гетероциклического кольца или 5- или 6-членного гетероарильного кольца, где каждое 5- или 6-членное гетероарильное кольцо или 4-7-членное гетероциклическое кольцо содержат до 4 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S; и где каждый указанный C_{1-6} алкил, каждый указанный фенил, каждый указанный бензил, каждая указанная C_{3-8} циклоалкильная группа, каждое указанное 4-7-членное гетероциклическое кольцо и каждое 5- или 6-членное гетероарильное кольцо необязательно и независимо замещены до 3 заместителями галогеном, C_{1-4} алкилом, C_{1-4} (фторалкил), $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ алкил), $-N(C_{1-4}$ алкил) $_2$, $-CN$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-COO(C_{1-4}$ алкил), $-O(C_{1-4}$ алкил), $-O(C_{1-4}$ фторалкил) или оксо;

R^{C1} представляет собой либо

i) кольцо C; либо

ii) выбран из пары электронов на атоме азота, водорода, галогена, оксо, $-CN$, C_{1-6} алифатической группы, $-(C_{1-6}алифатическая\ группа)-R^N$, $-OR^7$, $-OC(O)R^7$, $-O(R^7)C(O)N(R^7)_2$, $-COR^7$, $-C(O)OR^7$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)R^7$, $-N(R^7)C(O)OR^7$, $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)_2$, $-SR^7$, $-S(O)R^7$, $-SO_2R^7$, $-SO_2N(R^7)_2$, $-C(O)N(R^7)SO_2R^7$, $-SO_2N(R^7)COOR^7$, $-SO_2N(R^7)C(O)R^7$ или $-N(R^7)SO_2R^7$; где каждая указанная C_{1-6} алифатическая группа, каждая C_{1-6} алифатического часть указанного $-(C_{1-6}алифатическая\ группа)-R^N$, необязательно и независимо замещены до 6 фтор-заместителями и до 2 заместителями $-CN$, $-OR^8$, оксо, $-N(R^8)_2$, $-N(R^8)C(O)R^8$, $-N(R^8)C(O)OR^8$, $-N(R^8)C(O)N(R^8)_2$, $-SO_2R^8$, $-SO_2N(R^8)_2$, $-NHOR^8$, $-SO_2N(R^8)COOR^8$, $-SO_2N(R^8)C(O)R^8$, $-N(R^8)SO_2R^8$;

где каждый R^7 независимо выбран из водорода, C_{1-6} алкила, C_{1-6} фторалкила, C_{3-8} циклоалкильного кольца, фенила, 4-7-членного гетероциклического кольца или 5- или 6-членного гетероарильного кольца; где каждое из указанного 5- или 6-членного гетероарильного кольца или 4-7-членного гетероциклического кольца содержат до 4 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S; и где каждый из указанного C_{1-6} алкила, каждый из указанного фенила, каждая из указанной C_{3-8} циклоалкильной группы, каждое из указанного 4-7-членного гетероциклического кольца и каждое из указанного 5- или 6-членного гетероарильного кольца необязательно и независимо замещены до 3 заместителями галогеном, C_{1-4} алкилом, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}алкил)$, $-N(C_{1-4}алкил)_2$, $-CN$, $-COOH$, $-COO(C_{1-4}алкил)$, $-O(C_{1-4}алкил)$, $-O(C_{1-4}галогеналкил)$ или оксо;

каждый R^8 независимо выбран из водорода, C_{1-6} алкила, C_{1-6} фторалкила, C_{3-8} циклоалкильного кольца, 4-7-членного гетероциклического кольца или 5- или 6-членного гетероарильного кольца; где каждое из указанного 5- или 6-членного гетероарильного кольца или 4-7-членного гетероциклического кольца содержат до 4 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S; и где каждый из указанного C_{1-6} алкила, каждый из указанного фенила, каждая из указанной C_{3-8} циклоалкильной группы, каждое из указанного 4-7-членного гетероциклического кольца и каждое из указанного 5- или 6-членного гетероарильного кольца необязательно и независимо замещены до 3 заместителями галогеном, C_{1-4} алкилом, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}алкил)$, $-N(C_{1-4}алкил)_2$, $-CN$, $-COOH$, $-COO(C_{1-4}алкил)$, $-O(C_{1-4}алкил)$, $-O(C_{1-4}галогеналкил)$ или оксо;

каждый R^N независимо выбран из фенильного кольца, моноциклического 5- или 6-членного гетероарильного кольца, моноциклического C_{3-6} циклоалифатического кольца или моноциклического 4-6-членного гетероцикла; где указанное моноциклическое 5- или 6-членное гетероарильное кольцо или ука-

занный моноциклический 4-6-членный гетероцикл содержит от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из N, O или S; где указанное моноциклическое 5- или 6-членное гетероарильное кольцо не представляет собой 1,3,5-триазинильное кольцо; и где указанный фенил, указанное моноциклическое 5-6-членное гетероарильное кольцо, указанное моноциклическое C₃₋₆циклоалифатическое кольцо или указанный моноциклический 4-6-членный гетероцикл необязательно и независимо замещен до 6 фтор-заместителями и/или до 3 заместителей J^M;

каждый J^M независимо выбран из -CN, C₁₋₆алифатической группы, -OR^M, -SR^M, -N(R^M)₂, C₃₋₈циклоалифатического кольца или 4-8-членного гетероциклического кольца; где указанное 4-8-членное гетероциклическое кольцо содержит 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O или S; где каждая указанная C₁₋₆алифатическая группа, каждое указанное C₃₋₈циклоалифатическое кольцо и каждое указанное 4-8-членное гетероциклическое кольцо необязательно и независимо замещены до 3 заместителями R^{7c};

каждый R^M независимо выбран из водорода, C₁₋₆алифатической группы, C₃₋₈циклоалифатического кольца или 4-8-членного гетероциклического кольца; где каждое указанное 4-8-членное гетероциклическое кольцо содержит от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из O, N или S; и где

кольцо C представляет собой фенильное кольцо, моноциклическое 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, бициклическое 8-10-членное гетероарильное кольцо, моноциклическое 3-10-членное циклоалифатическое кольцо или моноциклический 4-10-членный гетероцикл; где указанное моноциклическое 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, указанное бициклическое 8-10-членное гетероарильное кольцо или указанный моноциклический 4-10-членный гетероцикл содержат от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из N, O или S; где указанное моноциклическое 5- или 6-членное гетероарильное кольцо не представляет собой 1,3,5-триазинильное кольцо; и где указанный фенил, моноциклическое 5-6-членное гетероарильное кольцо, бициклическое 8-10-членное гетероарильное кольцо, моноциклическое 3-10-членное циклоалифатическое кольцо или моноциклический 4-10-членный гетероцикл необязательно и независимо замещены до r заместителями J^C;

где r обозначает 0 или целое число, выбранное из 1, 2 или 3;

каждый J^C независимо выбран из галогена, -CN, -NO₂, C₁₋₆алифатической группы, -OR^H, -SR^H, -N(R^H)₂, C₃₋₈циклоалифатического кольца или 4-8-членного гетероциклического кольца; где указанное 4-8-членное гетероциклическое кольцо содержит 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O или S; где каждая указанная C₁₋₆алифатическая группа, каждое указанное C₃₋₈циклоалифатическое кольцо и каждое указанное 4-8-членное гетероциклическое кольцо необязательно и независимо замещены до 3 заместителями R^{7d}; или

альтернативно, две группы J^C, присоединенные к двум вицинальным кольцевым атомам C, взятые вместе с указанными двумя вицинальными кольцевыми атомами C, образуют 5-7-членный гетероцикл, который представляет собой новое кольцо, конденсированное с кольцом C; где указанный 5-7-членный гетероцикл содержит от 1 до 2 гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S;

каждый R^H независимо выбран из водорода, C₁₋₆алифатической группы, C₃₋₈циклоалифатического кольца или 4-8-членного гетероциклического кольца; где каждое указанное 4-8-членное гетероциклическое кольцо содержит от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из O, N или S; альтернативно, два заместителя R^H, связанные с одним и тем же атомом азота -N(R^H)₂, вместе с указанным атомом азота -N(R^H)₂ образуют 4-8-членное гетероциклическое кольцо или 5-членное гетероарильное кольцо; где каждое указанное 4-8-членное гетероциклическое кольцо и каждое указанное 5-членное гетероарильное кольцо необязательно содержат до 2 дополнительных гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S;

каждый R^{7c} независимо выбран из галогена, -CN, -NO₂, C₁₋₄алкила, C₁₋₄галогеналкила, C₃₋₈циклоалкильного кольца, -OR^{8b}, -SR^{8b}, -N(R^{8b})₂, -C(O)O(C₁₋₄алкил), -C(O)OH, -NR(CO)CO(C₁₋₄алкил) или оксогруппы; где каждая указанная циклоалкильная группа необязательно и независимо замещена до 3 галоген заместителями;

каждый R^{7d} независимо выбран из галогена, -CN, -NO₂, C₁₋₄алкила, C₁₋₄галогеналкила, C₃₋₈циклоалкильного кольца, -C(O)O(C₁₋₄алкил), -C(O)OH, -OR^{8c}, -SR^{8c}, -N(R^{8c})₂ или оксогруппы; где каждая указанная циклоалкильная группа необязательно и независимо замещена до 3 галоген заместителями;

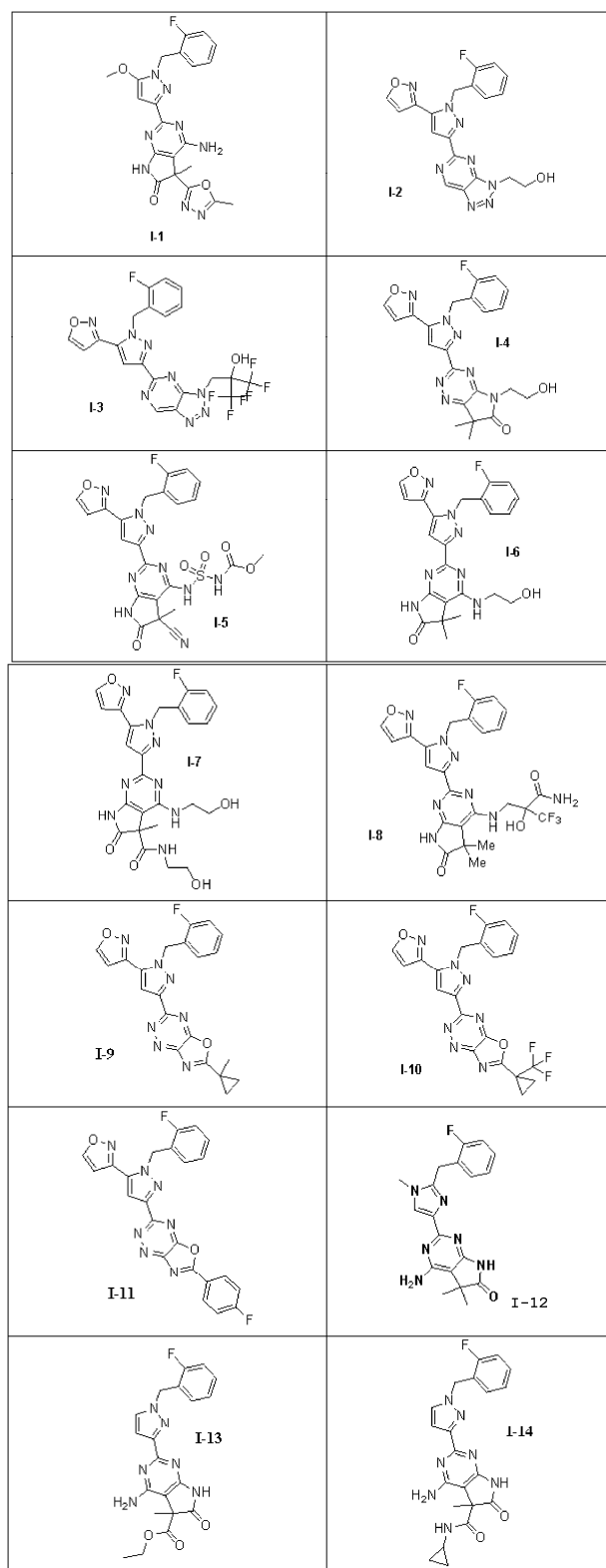
каждый R^{8b} независимо выбран из водорода, C₁₋₆алкила, C₁₋₆фторалкила, C₃₋₈циклоалкильного кольца, 4-7-членного гетероциклического кольца или 5- или 6-членного гетероарильного кольца; где каждое из указанного 5- или 6-членного гетероарильного кольца или 4-7-членного гетероциклического кольца содержат до 4 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S; и где каждый из указанного C₁₋₆алкила, каждый из указанного фенила, каждая из указанной C₃₋₈циклоалкильной группы, каждое из указанного 4-7-членного гетероциклического кольца и каждое из указанного 5- или 6-членного гетероарильного кольца необязательно и независимо замещены до 3 заместителями галогеном, C₁₋₄алкилом, -OH, -NH₂, -NH(C₁₋₄алкил), -N(C₁₋₄алкил)₂, -CN, -COOH, -COO(C₁₋₄алкил), -O(C₁₋₄алкил), -O(C₁₋₄галогеналкил) или оксо;

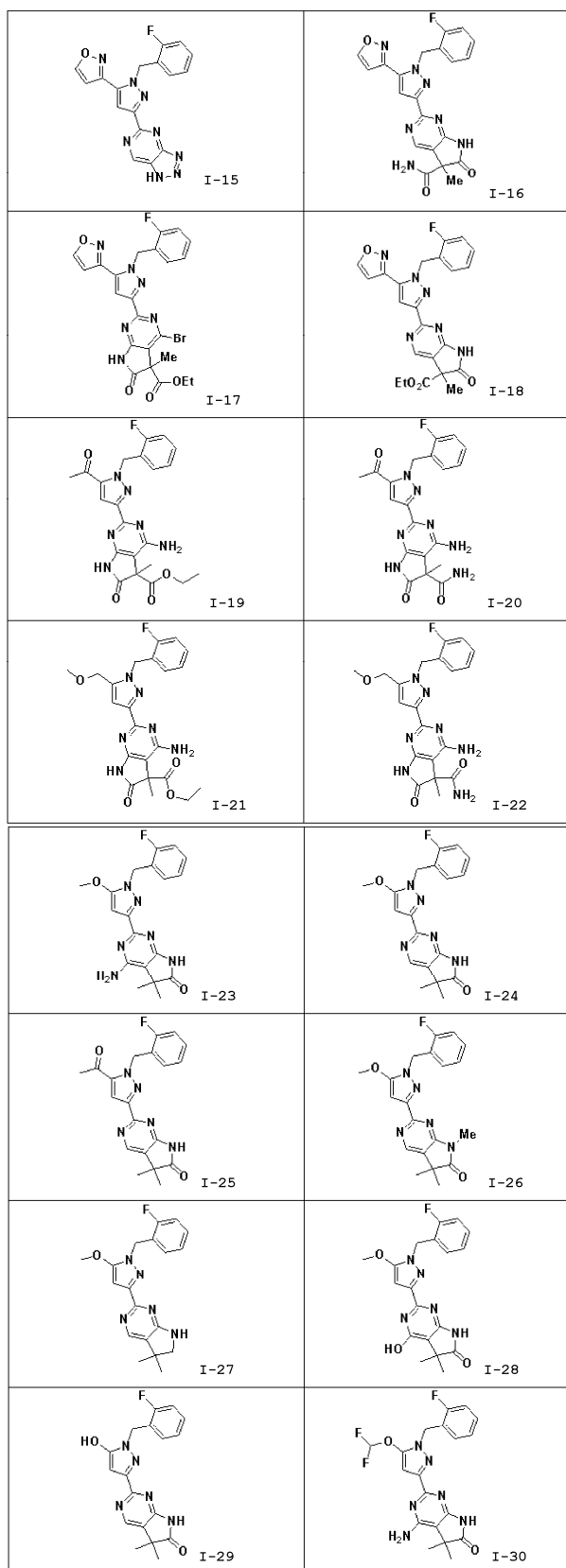
каждый R^{8c} независимо выбран из водорода, C₁₋₆алкила, C₁₋₆фторалкила, C₃₋₈циклоалкильного кольца, 4-7-членного гетероциклического кольца или 5- или 6-членного гетероарильного кольца; где каждое из указанного 5- или 6-членного гетероарильного кольца или 4-7-членного гетероциклического кольца

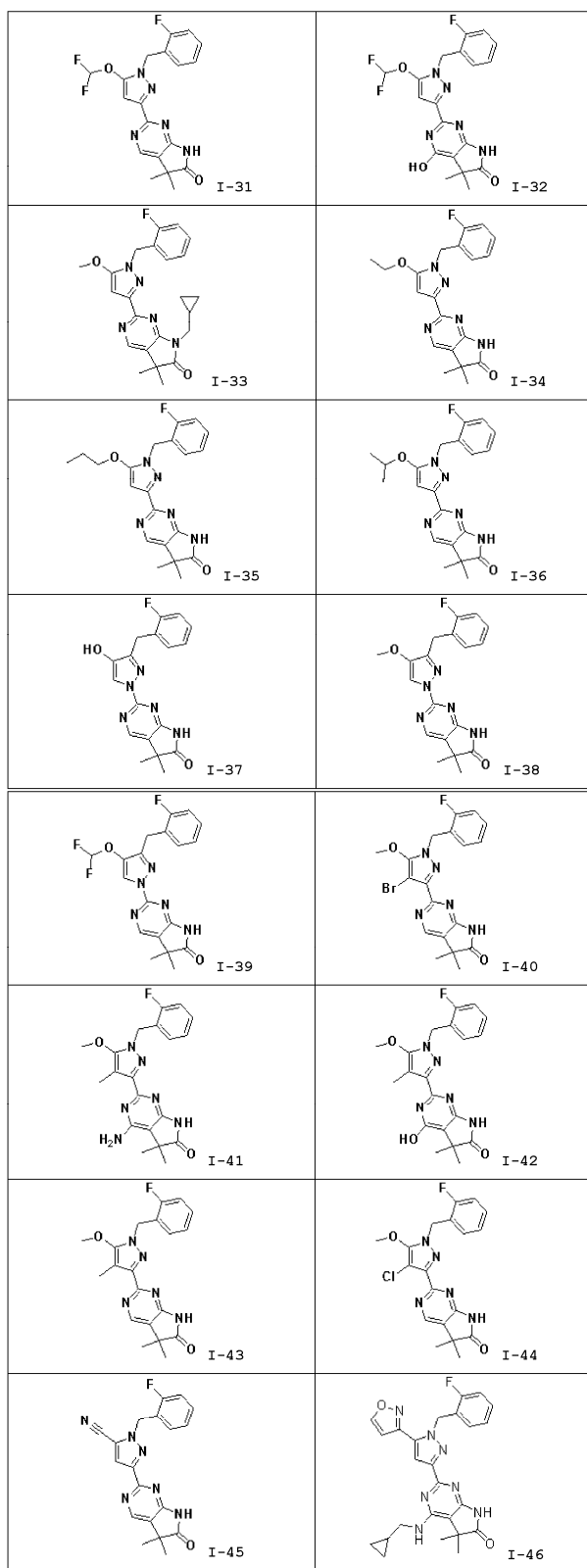
содержат до 4 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S; и где каждый из указанного C₁₋₆алкила, каждый из указанного фенила, каждая из указанной C₃₋₈циклоалкильной группы, каждое из указанного 4-7-членного гетероциклического кольца и каждое из указанного 5- или 6-членного гетероарильного кольца необязательно и независимо замещены до 3 заместителями галогеном, C₁₋₄алкилом, -OH, -NH₂, -NH(C₁₋₄алкил), -N(C₁₋₄алкил)₂, -CN, -COOH, -COO(C₁₋₄алкил), -O(C₁₋₄алкил), -O(C₁₋₄галогеналкил) или оксо; и

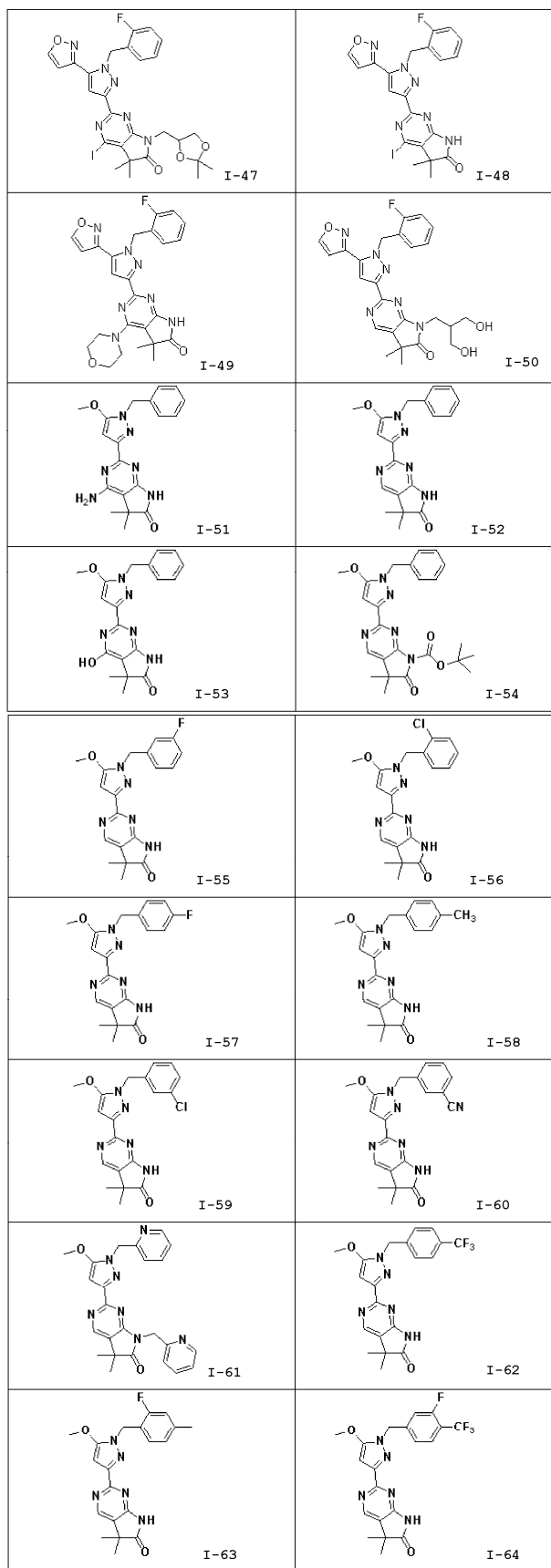
R^{c2} выбран из пары электронов на атоме азота, водорода, галогена, -OH, -O(C₁₋₆алкил), -O(галоген-C₁₋₆алкил), -O(C₁₋₆галогеналкил), -O(циклопропил), циклопропил, C₁₋₆алкил, C₁₋₆галогеналкил и -CN.

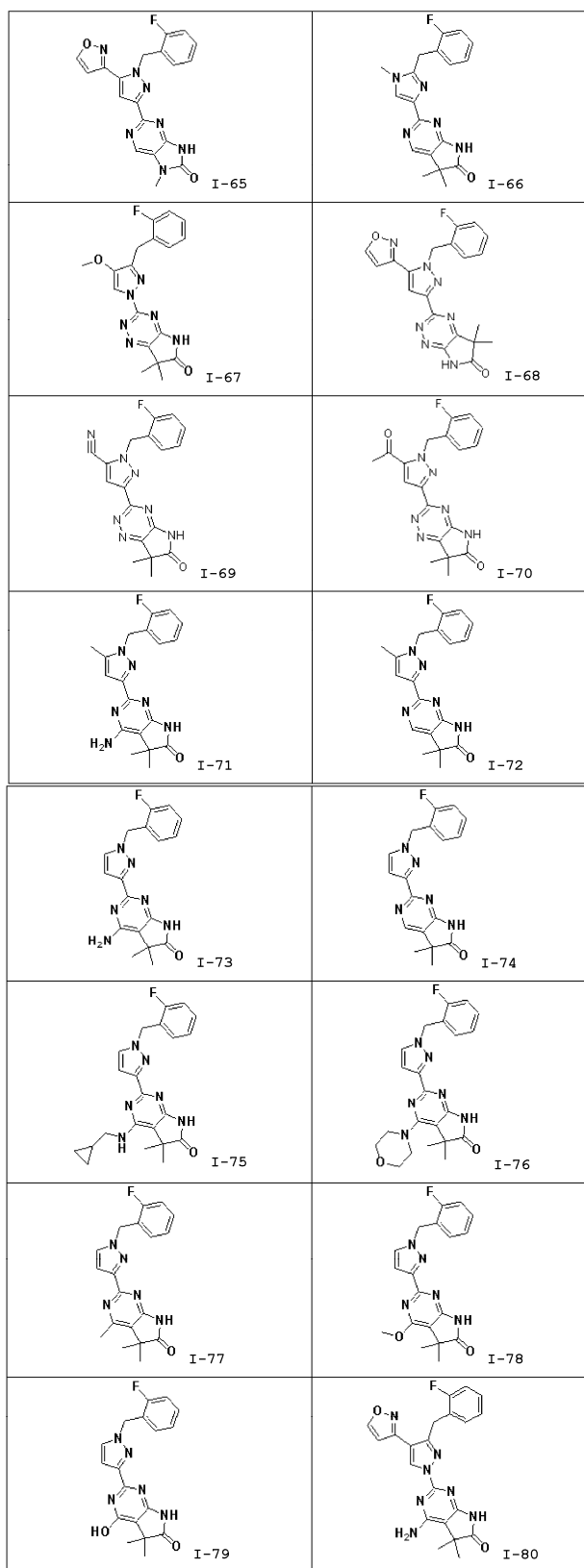
Таблица X

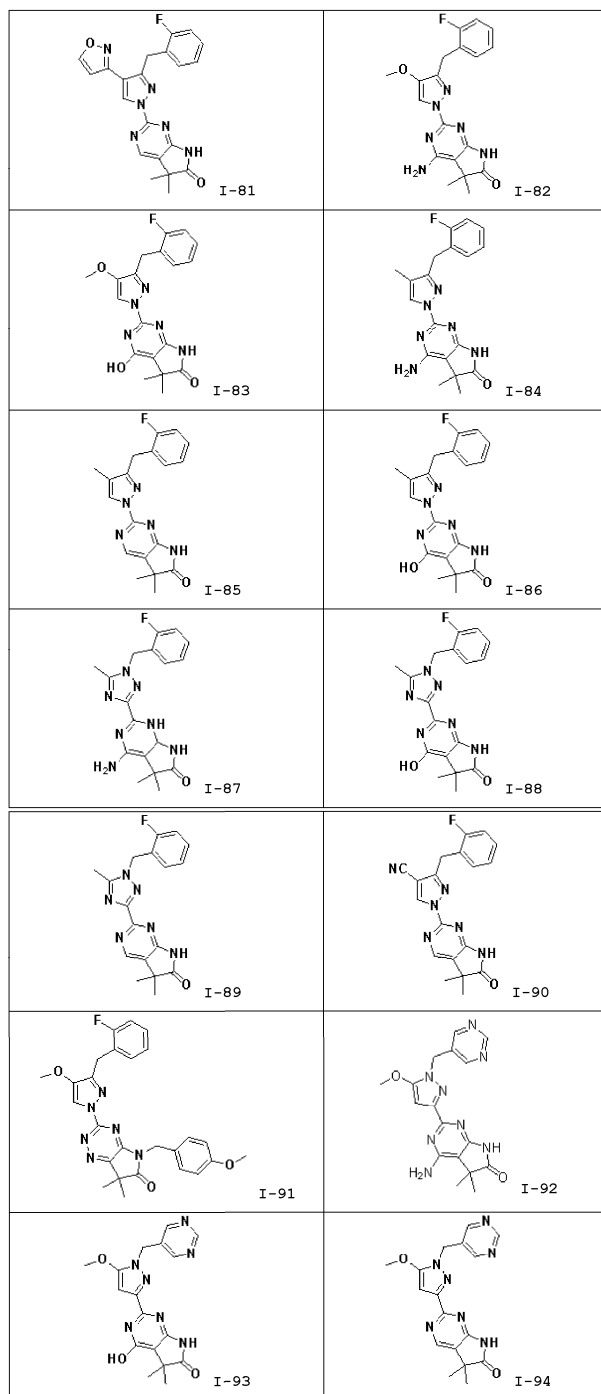






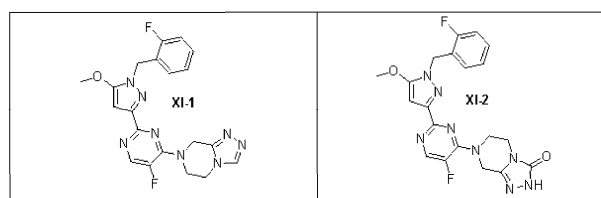


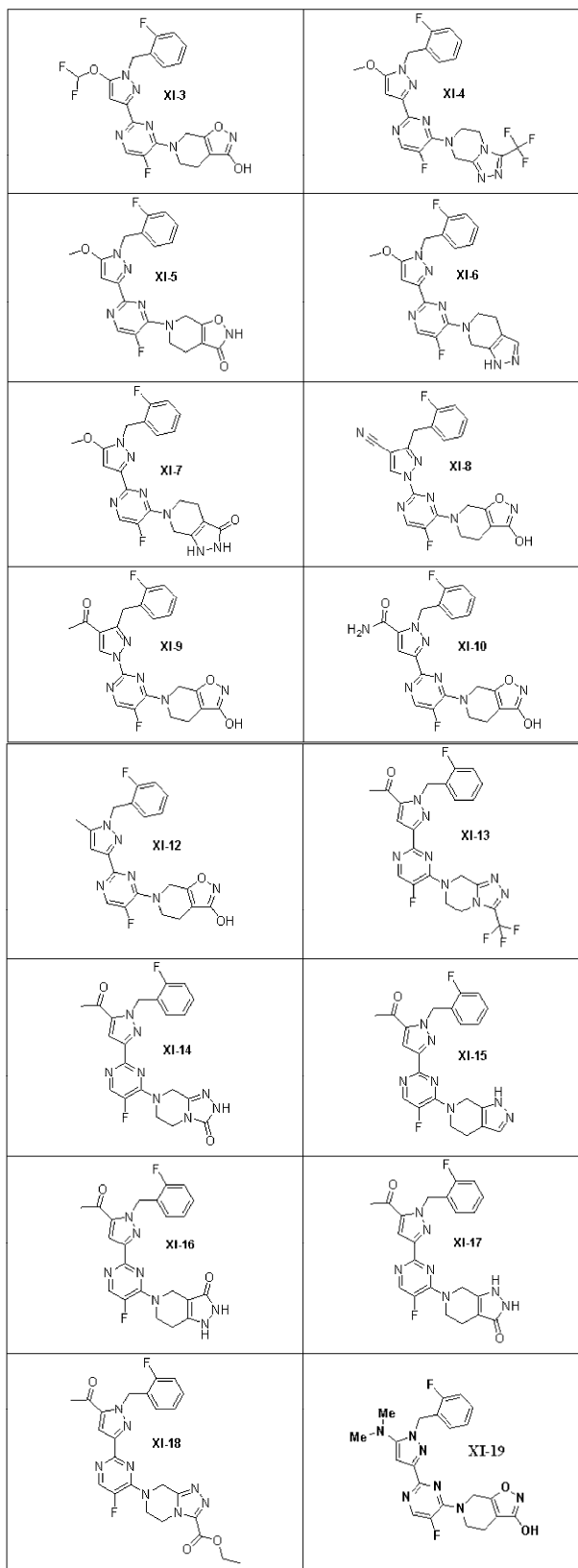


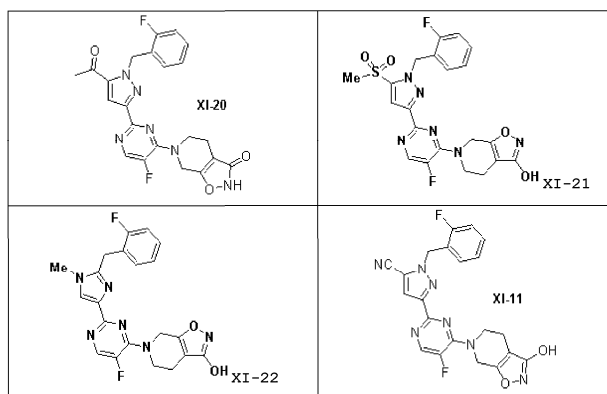


В некоторых из вышеприведенных вариантов осуществления соединения представляет собой соединение, выбранное из табл. XX, ниже.

Таблица XX

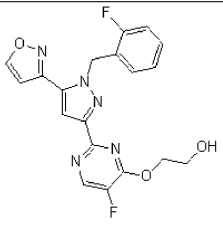
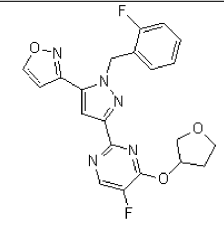
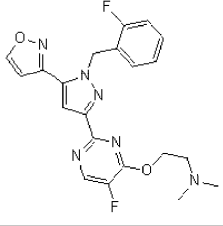
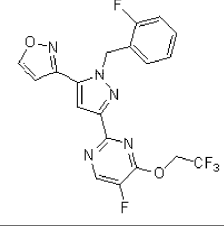
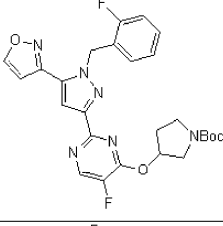
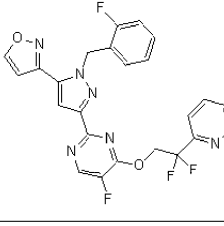
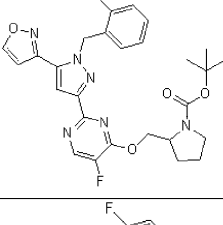
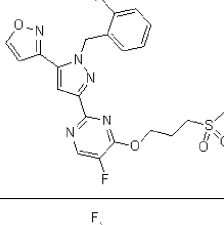
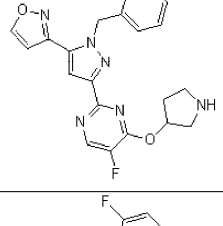
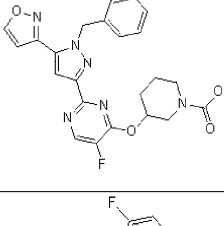
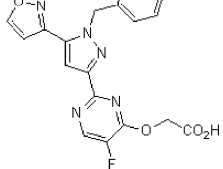
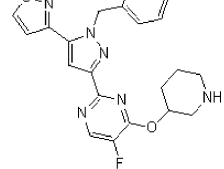




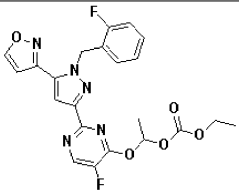
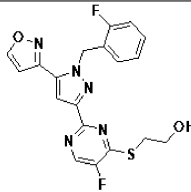
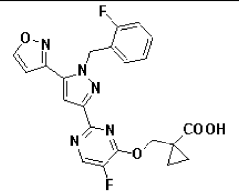
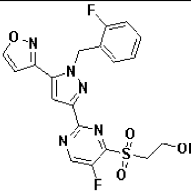
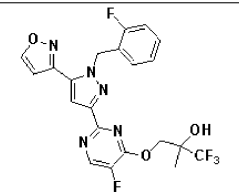
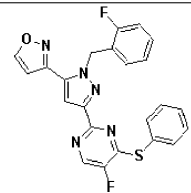
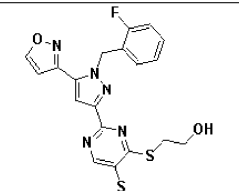
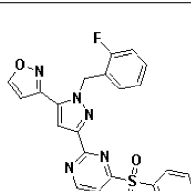
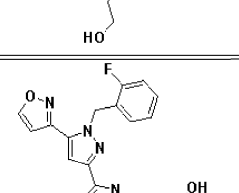


В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой соединение, выбранное из табл. XXX, ниже, или его фармацевтическую соль.:

Таблица XXX

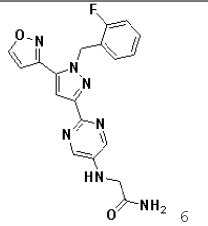
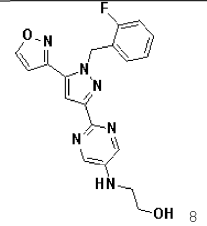
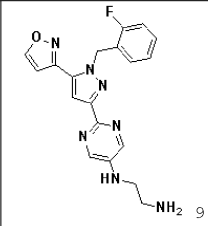
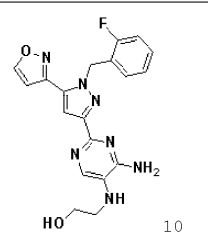
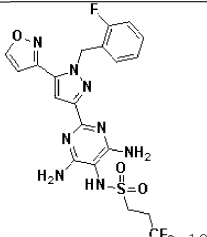
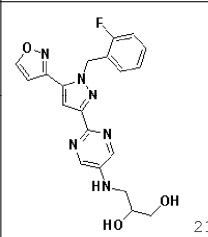
	XXI-1		XXI-15
	XXI-2		XXI-16
	XXI-3		XXI-17
	XXI-4		XXI-18
	XXI-5		XXI-19
	XXI-6		XXI-20

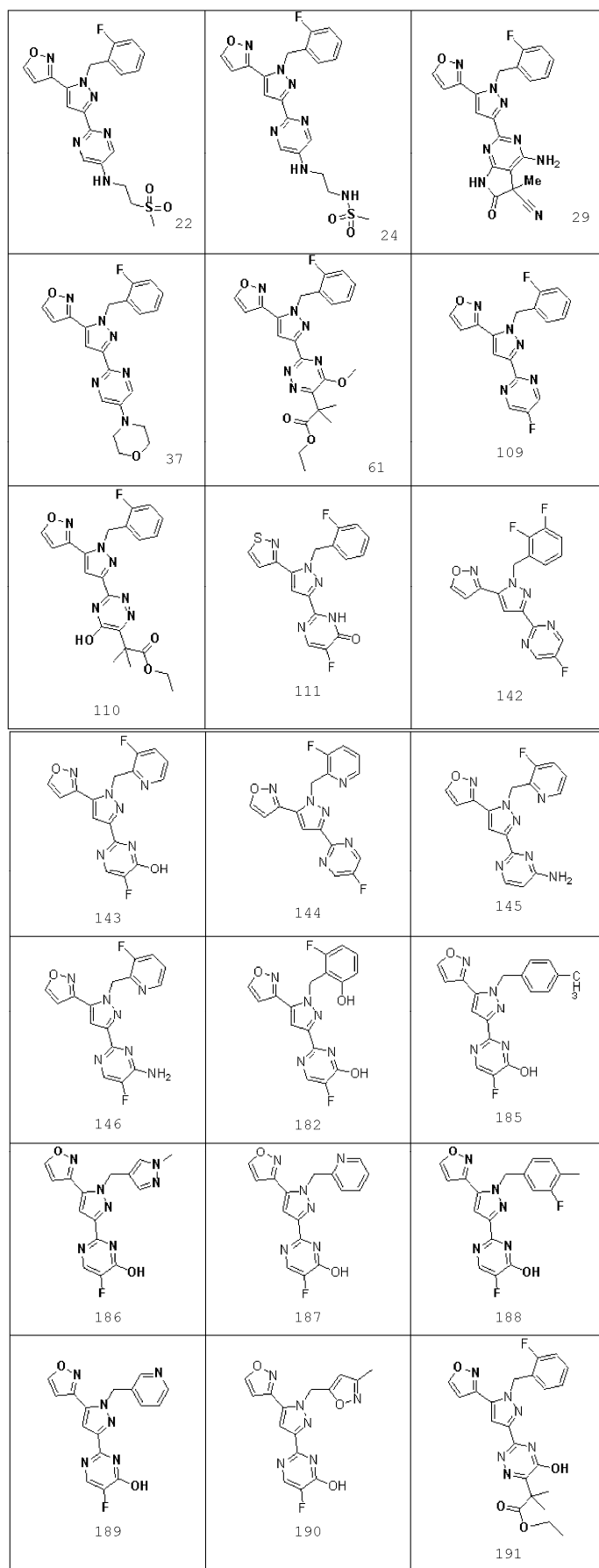
	XXI-7		XXI-21
	XXI-8		XXI-23
	XXI-9		XXI-24
	XXI-10		XXI-25
	XXI-11		XXI-26
	XXI-12		XXI-27
	XXI-13		XXI-30
	XXI-14		XXI-32

	XXI-29		XXI-34
	XXI-31		XXI-36
	XXI-33		XXI-37
	XXI-35		XXI-38
	XXI-39		

В некоторых вариантах осуществления в вышеуказанных способах, применениях, композициях и наборах стимуляторов sGC представляет собой соединение, указанное в табл. IV или табл. XIV.

Таблица IV



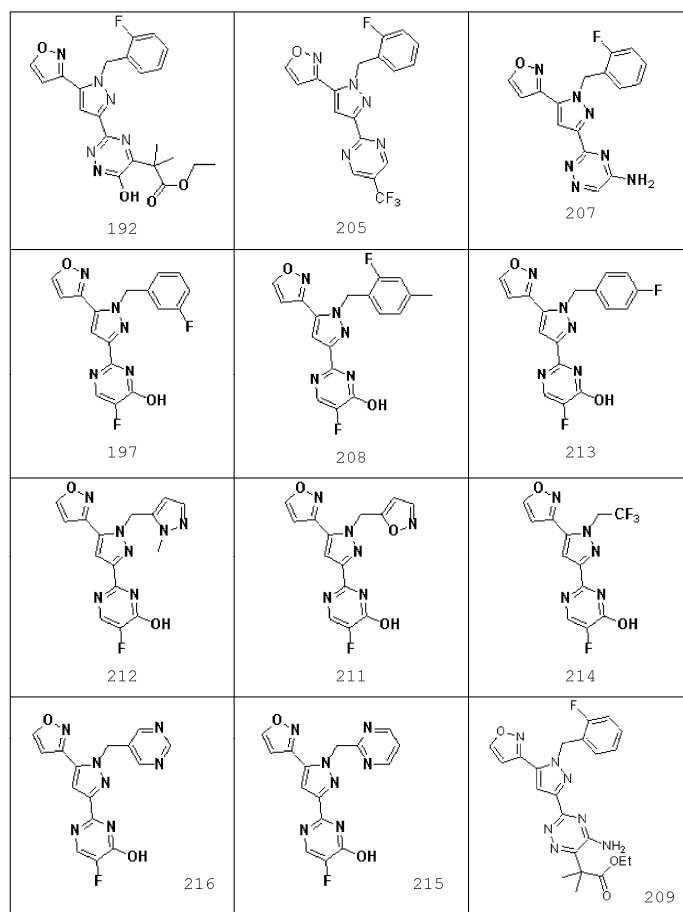
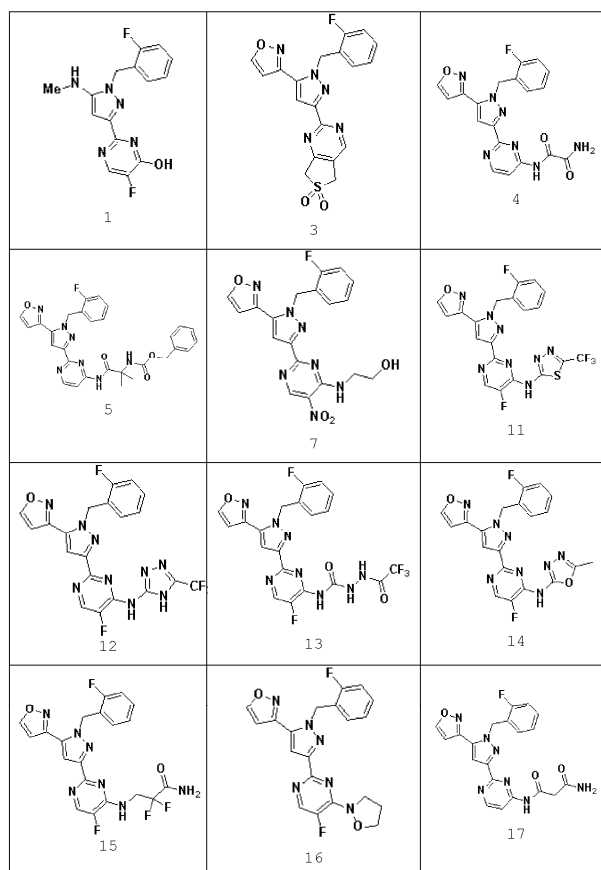
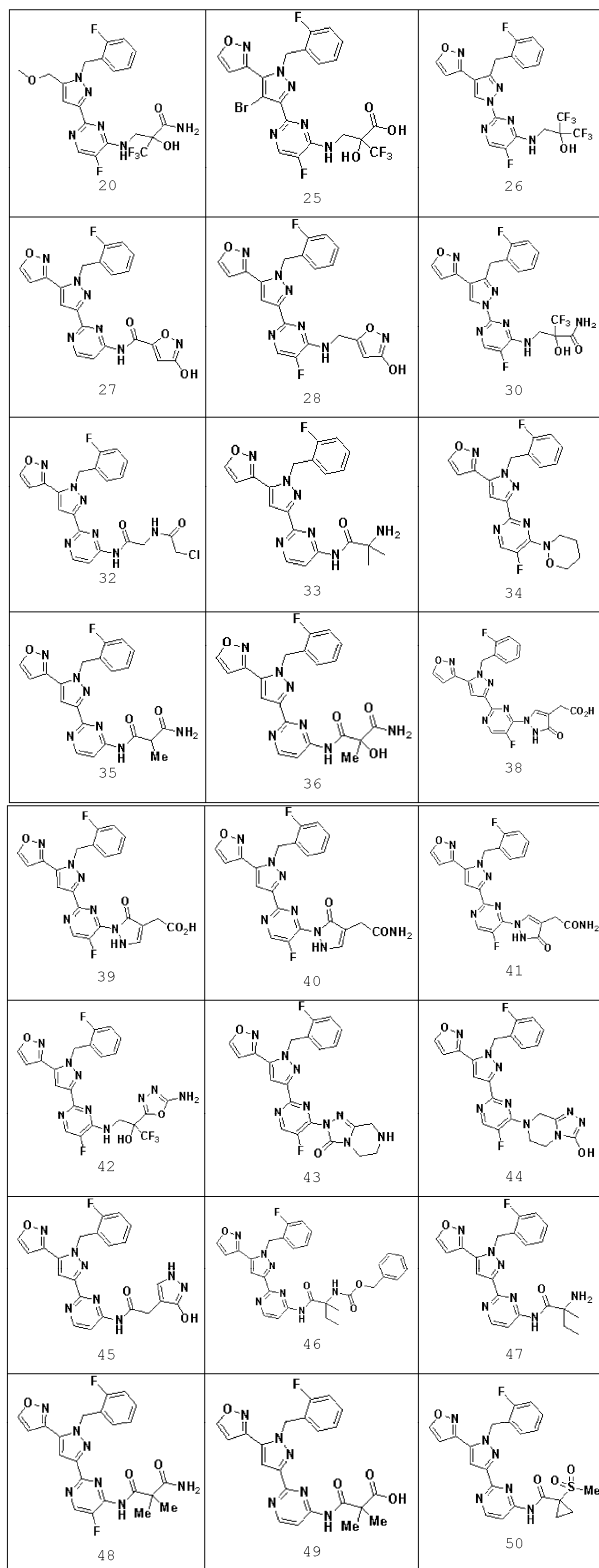
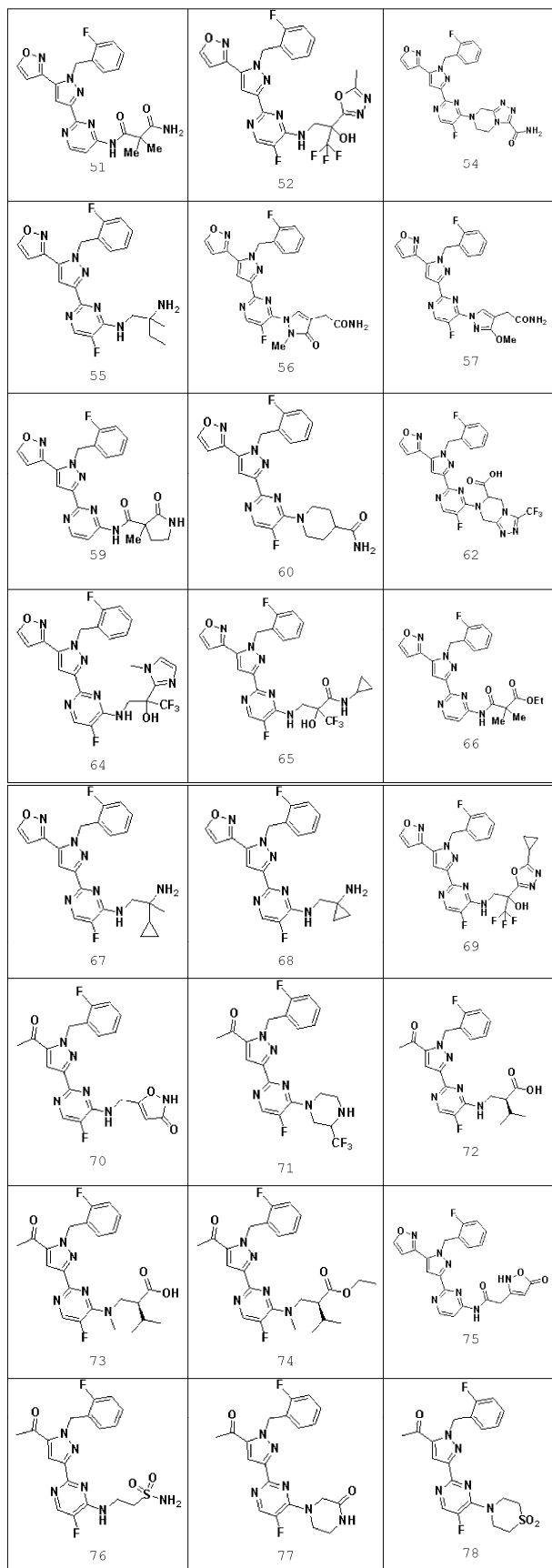
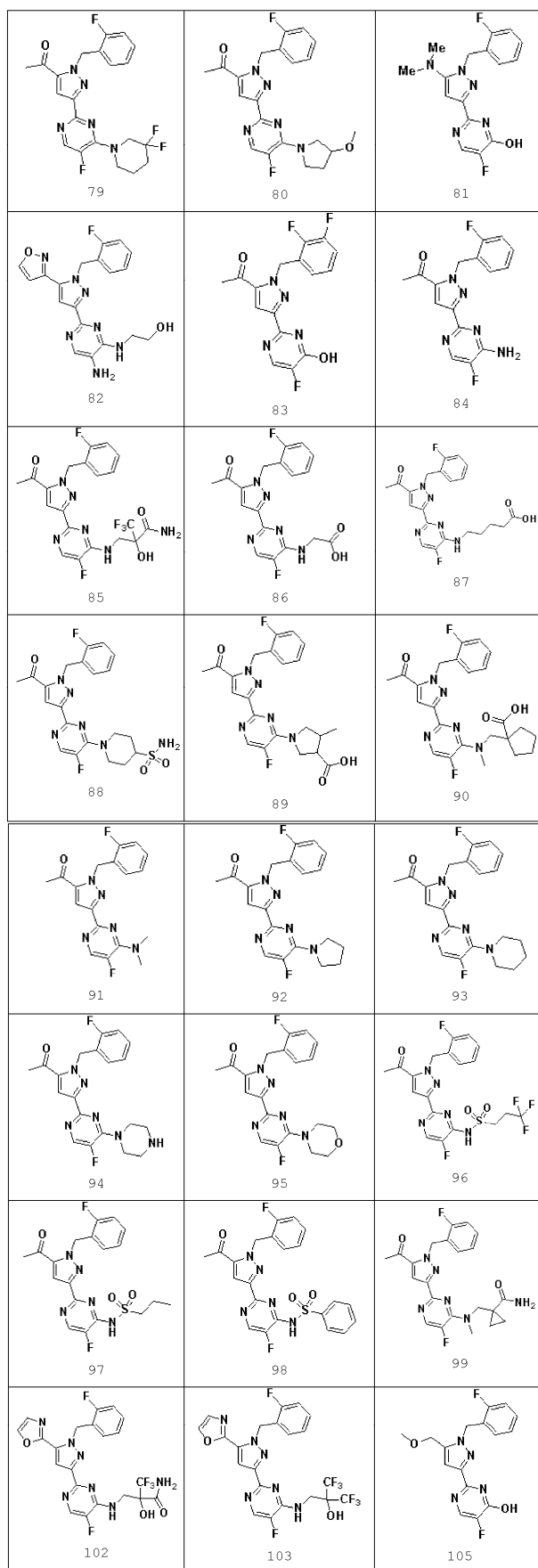


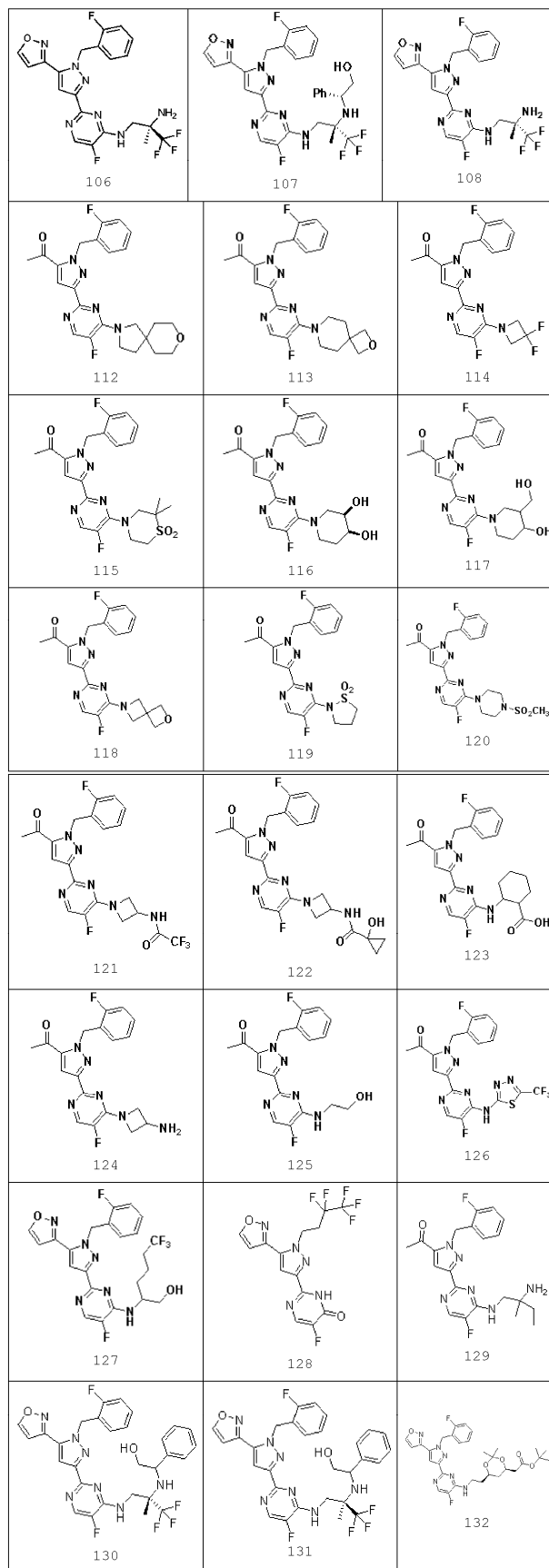
Таблица XIV

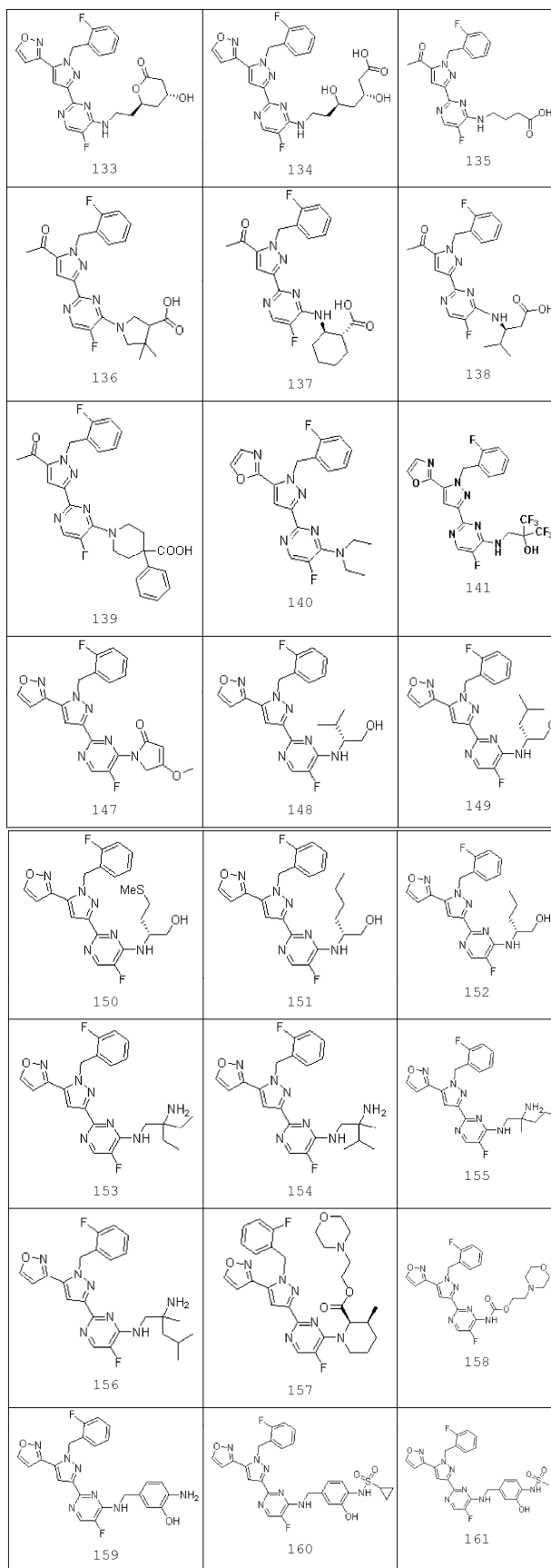


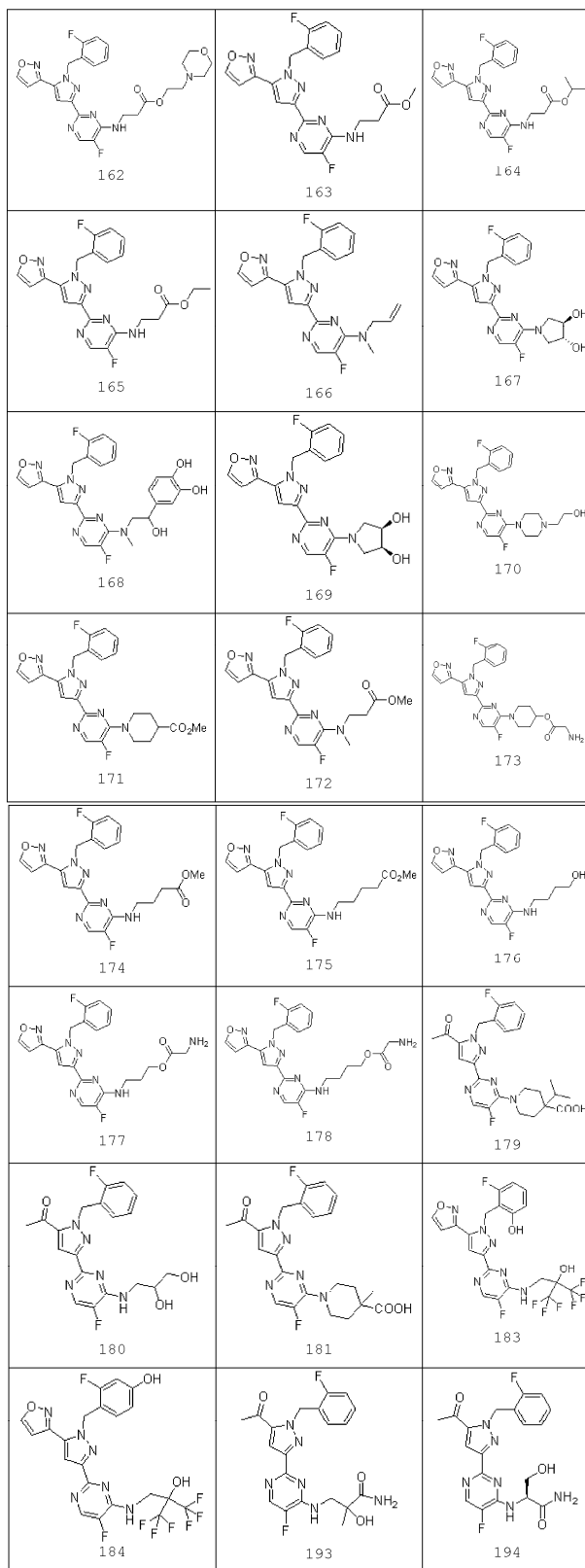


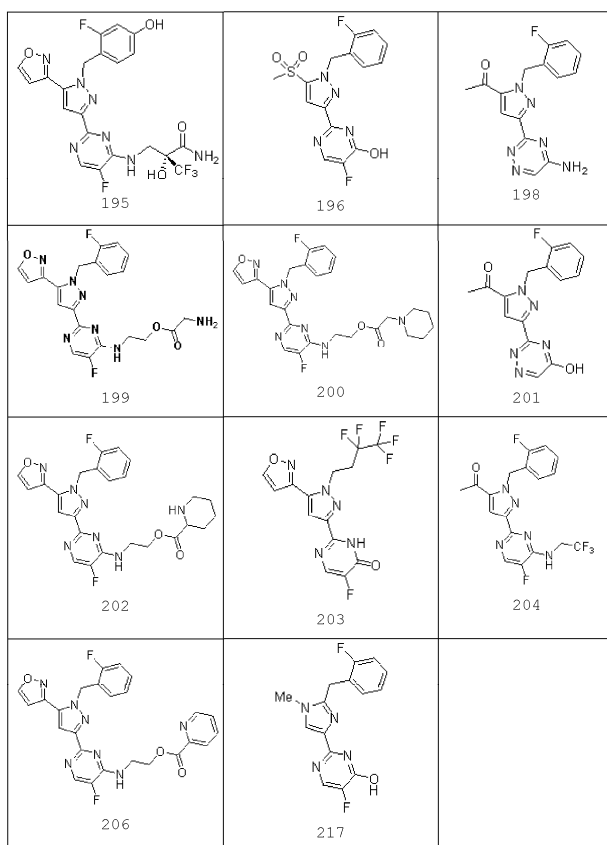




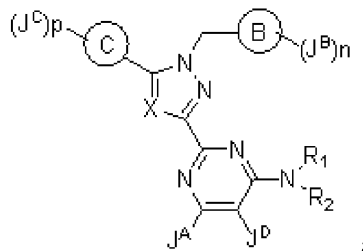








В некоторых вариантах осуществления вышеуказанных способов, применений, фармацевтических композиций и наборов стимуляторов sGC представляет собой соединение, соответствующее формуле IA, или его фармацевтически приемлемые соли



Формула IA

где X выбран из N, CH, C(C₁₋₄алкил), C(C₁₋₄галогеналкил), CCl и CF;

кольцо B представляет собой фенильное или 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1 или 2 кольцевых атома азота, или кольцо B представляет собой тиофен;

n обозначает 0 или целое число, выбранное из от 1 до 3;

каждый J^B независимо выбран из галогена, -CN, C₁₋₆алифатической группы, -OR^B или C₃₋₈циклоалифатического кольца; где каждая из указанной C₁₋₆алифатической группы и каждое из указанного C₃₋₈циклоалифатического кольца необязательно замещены до 3 галоген-заместителями;

каждый R^B независимо выбран из водорода, C₁₋₆алифатической группы или C₃₋₈циклоалифатического кольца; где каждый из указанного R^B, который представляет собой C₁₋₆алифатическую группу, и каждый из указанного R^B, который представляет собой C₃₋₈циклоалифатическое кольцо, необязательно замещено до 3 галоген-заместителями;

J^A выбран из водорода, галогена, метила, метокси, трифторметила, трифторметокси или -NR^aR^b, где R^a и R^b, каждый независимо, выбраны из водорода, C₁₋₆алкила или 3-6-циклоалкильного кольца;

J^D представляет собой водород или выбран из галогена, -CN, -CF₃, метокси, трифторметокси, нитро, amino или метила;

R¹ и R², вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-8-членное гетероциклическое кольцо или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо; где указанное 4-8-членное гетероциклическое кольцо или указанное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо необязательно содержит, помимо атома азота, к которому присоединены R¹ и R², до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S, и необязательно замещено до 5 заместителями R⁵; или

альтернативно, R¹ и R², каждый независимо, выбраны из водорода, C₁₋₆алкила, C₃₋₈циклоалкильного

кольца, 4-8-членного гетероциклического кольца, 5- или 6-членного гетероарила или C_{1-6} алкил- R^Y ; где каждое из указанного 4-8-членного гетероциклического кольца и каждое из указанного 5- или 6-членного гетероарильного кольца содержат до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S; и где каждый из указанного C_{1-6} алкила, каждое из указанного C_{3-8} циклоалкильного кольца, каждая из указанной 4-8-членной гетероциклической кольцевой группы, каждый из указанного 5- или 6-членного гетероарила и каждая из указанной C_{1-6} алкильной части каждого указанного C_{1-6} алкил- R^Y необязательно и независимо замещены до 5 заместителями R^{5a} , при условии, что R^1 и R^2 не являются одновременно водородом; и при условии, что когда X является одним из CH, $C(C_{1-4}$ алкил), $C(C_{1-4}$ галогеналкил), CCl или CF, ни один из R^1 и R^2 не представляют собой пиридин или пиримидин; или

альтернативно, J^D и один из R^1 или R^2 могут образовывать 5-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее до двух гетероатомов, выбранных из O, N и S, и необязательно замещенное до 3 заместителями оксо или $-(Y)-R^9$;

где Y либо отсутствует, либо представляет собой связь в виде C_{1-6} алкильной цепи, необязательно замещенной до 6 фтор-заместителями;

каждый R^9 независимо выбран из водорода, фтора, -CN, -OR¹⁰, -SR¹⁰, -COR¹⁰, -OC(O)R¹⁰, -C(O)OR¹⁰, -C(O)N(R¹⁰)₂, -C(O)N(R¹⁰)SO₂R¹⁰, -N(R¹⁰)C(O)R¹⁰, -N(R¹⁰)C(O)OR¹⁰, -N(R¹⁰)C(O)N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)₂, -SO₂R¹⁰, -SO₂N(R¹⁰)₂, -SO₂N(R¹⁰)COOR¹⁰, -SO₂N(R¹⁰)C(O)R¹⁰, -N(R¹⁰)SO₂R¹⁰, -(C=O)NHOR¹⁰, C_{3-6} циклоалкильного кольца, 4-8-членного гетероциклического кольца или 5-6-членного гетероарильного кольца;

где каждое указанное 4-8-членное гетероциклическое кольцо и каждое указанное 5-6-членное гетероароматическое кольцо содержат до 4 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S; и где каждое указанное C_{3-6} циклоалкильное кольцо, каждое указанное 4-8-членное гетероциклическое кольцо и каждое указанное 5-6-членное гетероароматическое кольцо необязательно замещены до 3 заместителями R^{11} ;

каждый R^{11} независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, -CN, -OR¹², -SR¹², -COR¹², -OC(O)R¹², -C(O)OR¹², -C(O)N(R¹²)₂, -C(O)N(R¹²)SO₂R¹², -N(R¹²)C(O)R¹², -N(R¹²)C(O)OR¹², -N(R¹²)C(O)N(R¹²)₂, -N(R¹²)₂, -SO₂R¹², -SO₂N(R¹²)₂, -SO₂N(R¹²)COOR¹², -SO₂N(R¹²)C(O)R¹², -N(R¹²)SO₂R¹² и -N=OR¹²; где каждый из указанного C_{1-6} алкила необязательно и независимо замещен до 3 фтор-заместителями, -OH, -O(C_{1-4} алкил), фенилом или -O(C_{1-4} фторалкил);

где каждый R^{10} независимо выбран из водорода, C_{1-6} алкила, фенила, бензила, C_{3-8} циклоалкильного кольца, 4-7-членного гетероциклического кольца или 5- или 6-членного гетероарильного кольца, где каждое 5- или 6-членное гетероарильное кольцо и каждое указанное 4-7-членное гетероциклическое кольцо содержат до 4 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S; и где каждый указанный C_{1-6} алкил, каждый указанный фенил, каждый указанный бензил, каждая указанная C_{3-8} циклоалкильная группа, каждое указанное 4-7-членное гетероциклическое кольцо и каждое 5- или 6-членное гетероарильное кольцо необязательно и независимо замещены до 3 заместителями галогеном, C_{1-4} алкилом, C_{1-4} (фторалкил), -OH, -NH₂, -NH(C_{1-4} алкил), -N(C_{1-4} алкил)₂, -CN, -COOH, -COO(C_{1-4} алкил), -O(C_{1-4} фторалкил) или оксо; и где каждый R^{12} независимо выбран из водорода, C_{1-6} алкила, фенила, бензила, C_{3-8} циклоалкильного кольца, 4-7-членного гетероциклического кольца или 5- или 6-членного гетероарильного кольца, где каждое 5- или 6-членное гетероарильное кольцо и каждое указанное 4-7-членное гетероциклическое кольцо содержат до 4 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S; и

где каждый указанный C_{1-6} алкил, каждый указанный фенил, каждый указанный бензил, каждая указанная C_{3-8} циклоалкильная группа, каждое указанное 4-7-членное гетероциклическое кольцо и каждое 5- или 6-членное гетероарильное кольцо необязательно и независимо замещены до 3 заместителями галогеном, C_{1-4} алкилом, C_{1-4} (фторалкил), -OH, -NH₂, -NH(C_{1-4} алкил), -N(C_{1-4} алкил)₂, -CN, -COOH, -COO(C_{1-4} алкил), -O(C_{1-4} алкил), -O(C_{1-4} фторалкил) или оксо;

R^Y выбран из C_{3-8} циклоалкильного кольца, 4-8-членного гетероциклического кольца, фенила или 5-6-членного гетероароматического кольца; где каждое из указанного 4-8-членного гетероциклического кольца и каждое из указанного 5-6-членного гетероароматического кольца содержат до 4 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S; и где каждое из указанного C_{3-8} циклоалкильного кольца, каждое из указанного 4-8-членного гетероциклического кольца, каждый из указанного фенила и каждое из указанного 5-6-членного гетероароматического кольца необязательно замещены до 5 заместителями R^{5c} ;

каждый R^{5c} независимо выбран из галогена, -CN, C_{1-6} алкила, -OR^{6b}, -SR^{6b}, -COR^{6b}, -OC(O)R^{6b}, -C(O)OR^{6b}, -C(O)N(R^{6b})₂, -C(O)N(R^{6b})SO₂R^{6b}, -N(R^{6b})C(O)R^{6b}, -N(R^{6b})C(O)OR^{6b}, -N(R^{6b})C(O)N(R^{6b})₂, -N(R^{6b})₂, -SO₂R^{6b}, -SO₂N(R^{6b})₂, -SO₂N(R^{6b})COOR^{6b}, -SO₂N(R^{6b})C(O)R^{6b}, -N(R^{6b})SO₂R^{6b}, -(C=O)NHOR^{6b}, C_{3-8} циклоалкильного кольца, 4-7-членного гетероциклического кольца, 5- или 6-членного гетероарильного кольца, фенила, бензила, оксогруппы или бициклической группы; где каждое из указанного 5- или 6-членного гетероарильного кольца и каждое из указанного 4-7-членного гетероциклического кольца содержат до 4 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S; и где каждый из указанного C_{1-6} алкила, каждое из указанного C_{3-8} циклоалкильного кольца, каждое из указанного 4-7-членного гетероциклического кольца, каждое из указанного 5- или 6-членного гетероарильного кольца, каждый из указанного бензила и каждая из указанной фенильной группы необязательно и независимо замещены до 3

заместителями галогеном, C_{1-4} алкилом, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}алкил)$, $-N(C_{1-4}алкил)_2$, $-CN$, $-COOH$, $-COO(C_{1-4}алкил)$, $-O(C_{1-4}алкил)$, $-O(C_{1-4}галогеналкил)$ или оксо; где указанная бициклическая группа содержит первое кольцо и второе кольцо, конденсированные или связанные мостиком, где указанное первое кольцо представляет собой 4-7-членное гетероциклическое кольцо, 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, фенил или бензил, и указанное второе кольцо представляет собой фенильное кольцо или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее до 3 гетероатомов, выбранных из N, O или S; и где указанная бициклическая группа необязательно и независимо замещена до шести заместителями галогеном, C_{1-4} алкилом, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}алкил)$, $-N(C_{1-4}алкил)_2$, $-CN$, $-COOH$, $-COO(C_{1-4}алкил)$, $-O(C_{1-4}алкил)$, $-O(C_{1-4}галогеналкил)$ или оксо;

каждый R^{6b} независимо выбран из водорода, C_{1-6} алкила, фенила, бензила, C_{3-8} циклоалкильного кольца, 4-7-членного гетероциклического кольца или 5- или 6-членного гетероарильного кольца, где каждое 5- или 6-членное гетероарильное кольцо и каждое из указанного 4-7-членного гетероциклического кольца содержат до 4 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S; и где каждый указанный C_{1-6} алкил, каждый указанный фенил, каждый указанный бензил, каждая указанная C_{3-8} циклоалкильная группа, каждое указанное 4-7-членное гетероциклическое кольцо и каждое 5- или 6-членное гетероарильное кольцо необязательно и независимо замещены до 3 заместителями галогеном, C_{1-4} алкилом, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}алкил)$, $-N(C_{1-4}алкил)_2$, $-CN$, $-COOH$, $-COO(C_{1-4}алкил)$, $-O(C_{1-4}алкил)$, $-O(C_{1-4}галогеналкил)$ или оксо; или

два заместителя R^{5c} , присоединенных к тому же самому и различным кольцевым атомам R^Y , вместе с указанным кольцевым атомом или атомами могут образовывать C_{3-8} циклоалкильное кольцо, 4-6-членное гетероциклическое кольцо; фенильное или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, в результате чего образуется бициклическая система, где два кольца являются соединенными спиро, конденсированными или связанными мостиком, где указанный 4-6-членный гетероцикл или указанное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо содержат до трех гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S; и где указанное C_{3-8} циклоалкильное кольцо, 4-6-членное гетероциклическое кольцо, фенильное или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо необязательно и независимо замещены до 3 заместителями C_{1-4} алкилом, C_{1-4} галогеналкилом, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси, оксо, $-C(O)O(C_{1-4}алкил)$, $-C(O)OH$, $-NR''(CO)CO(C_{1-4}алкил)$, $-OH$ или галогеном; где R'' представляет собой водород или C_{1-2} алкил;

каждый R^{5a} независимо выбран из галогена, $-CN$, C_{1-6} алкила, $-OR^{6a}$, $-SR^{6a}$, $-COR^{6a}$, $-OC(O)R^{6a}$, $-C(O)OR^{6a}$, $-C(O)N(R^{6a})_2$, $-C(O)N(R^{6a})SO_2R^{6a}$, $-N(R^{6a})C(O)R^{6a}$, $-N(R^{6a})C(O)OR^{6a}$, $-N(R^{6a})C(O)N(R^{6a})_2$, $-N(R^{6a})_2$, $-SO_2R^{6a}$, $-SO_2N(R^{6a})_2$, $-SO_2N(R^{6a})COOR^{6a}$, $-SO_2N(R^{6a})C(O)R^{6a}$, $-N(R^{6a})SO_2R^{6a}$, $-C(=O)NHOR^{6a}$, C_{3-8} циклоалкильного кольца, 4-7-членного гетероциклического кольца, 5- или 6-членного гетероарильного кольца, фенила, бензила, оксогруппы или бициклической группы; где каждое 5- или 6-членное гетероарильное кольцо и каждое из указанного 4-7-членного гетероциклического кольца содержат до 4 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, где каждый из указанного C_{1-6} алкила, C_{3-8} циклоалкильного кольца, 4-7-членного гетероциклического кольца, 5- или 6-членного гетероарильного кольца, бензильной или фенильной группы необязательно и независимо замещены до 3 заместителями галогеном, C_{1-4} алкилом, C_{1-4} галогеналкилом, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}алкил)$, $-N(C_{1-4}алкил)_2$, $-CN$, $-COOH$, $-COO(C_{1-4}алкил)$, $-O(C_{1-4}алкил)$, $-O(C_{1-4}галогеналкил)$ или оксо; где указанная бициклическая группа содержит кольцо один и кольцо два, конденсированные или соединенные мостиком, где указанное кольцо один представляет собой 4-7-членное гетероциклическое кольцо, 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, фенил или бензил, и указанное кольцо два представляет собой фенильное кольцо или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее до 3 гетероатомов, выбранных из N, O или S; и где указанная бициклическая группа необязательно и независимо замещена до шести заместителями галогеном, C_{1-4} алкилом, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}алкил)$, $-N(C_{1-4}алкил)_2$, $-CN$, $-COOH$, $-COO(C_{1-4}алкил)$, $-O(C_{1-4}алкил)$, $-O(C_{1-4}галогеналкил)$ или оксо;

каждый R^{6a} независимо выбран из водорода, C_{1-6} алкила, фенила, бензила, C_{3-8} циклоалкильного кольца, 4-7-членного гетероциклического кольца или 5- или 6-членного гетероарильного кольца, где каждый из указанного C_{1-6} алкила, каждый из указанного фенила, каждый из указанного бензила, каждая из указанной C_{3-8} циклоалкильной группы, каждое из указанного 4-7-членного гетероциклического кольца и каждое из указанного 5- или 6-членного гетероарильного кольца необязательно и независимо замещены до 3 заместителями галогеном, C_{1-4} алкилом, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}алкил)$, $-N(C_{1-4}алкил)_2$, $-CN$, $-COOH$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)N(C_{1-6}алкил)_2$, $-C(O)NH(C_{1-6}алкил)$, $-C(O)N(C_{1-6}галогеналкил)_2$, $-C(O)NH(C_{1-6}галогеналкил)$, $C(O)N(C_{1-6}алкил)(C_{1-6}галогеналкил)$, $-COO(C_{1-6}алкил)$, $-COO(C_{1-6}галогеналкил)$, $-O(C_{1-4}алкил)$, $-O(C_{1-4}галогеналкил)$ или оксо, где каждое из указанного 5- или 6-членного гетероарильного кольца или 4-7-членного гетероциклического кольца содержит до 4 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S; или

когда один из R^1 или R^2 представляет собой C_{3-8} циклоалкильное кольцо, 4-8-членное гетероциклическое кольцо или 5- или 6-членный гетероарил, замещенные до 5 заместителями R^{5a} , два заместителя R^{5a} , присоединенные к тому же самому и различным кольцевым атомам указанного R^1 или R^2 , вместе с указанными атомом или атомами, необязательно могут образовывать C_{3-8} циклоалкильное кольцо, 4-6-членное гетероциклическое кольцо, фенильное или 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, в ре-

зультате чего образуется бициклическая система, где два кольца являются соединенными спиро, конденсированными или связанными мостиком, где указанный 4-6-членный гетероцикл или указанное 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо содержат до двух кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S; и где указанное C₃₋₈циклоалкильное кольцо, 4-6-членное гетероциклическое кольцо, фенильное или 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо необязательно замещены до 2 заместителями C₁₋₄алкилом, C₁₋₄галогеналкилом, оксо, -(CO)CO(C₁₋₄алкил), -NR'(CO)CO(C₁₋₄алкил) или галогеном; где R' представляет собой водород или C₁₋₂алкил;

каждый R⁵ независимо выбран из галогена, -CN, C₁₋₆алкила, -OR⁶, -SR⁶, -COR⁶, -OC(O)R⁶, -C(O)OR⁶, -C(O)N(R⁶)₂, -C(O)N(R⁶)SO₂R⁶, -N(R⁶)C(O)R⁶, -N(R⁶)C(O)OR⁶, -N(R⁶)C(O)N(R⁶)₂, -N(R⁶)₂, -SO₂R⁶, -SO₂N(R⁶)₂, -SO₂N(R⁶)COOR⁶, -SO₂N(R⁶)C(O)R⁶, -N(R⁶)SO₂R⁶, -(C=O)NHOR⁶, C₃₋₈циклоалкильного кольца, 4-7-членного гетероциклического кольца, 5- или 6-членного гетероарильного кольца, фенила, бензила, оксогруппы или бициклической группы; где каждое из указанного 5- или 6-членного гетероарильного кольца или 4-7-членного гетероциклического кольца содержит до 4 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S; и где каждый из указанного C₁₋₆алкила, каждое из указанного C₃₋₈циклоалкильного кольца, каждое из указанного 4-7-членного гетероциклического кольца, каждое из указанного 5- или 6-членного гетероарильного кольца, каждый указанный бензил или каждая указанная фенильная группа необязательно и независимо замещены до 3 заместителями галогеном, C₁₋₄алкилом, -OH, -NH₂, -NH(C₁₋₄алкил), -N(C₁₋₄алкил)₂, -CN, -COOH, -COO(C₁₋₄алкил), -O(C₁₋₄алкил), -O(C₁₋₄галогеналкил) или оксо; где указанная бициклическая группа содержит кольцо один и кольцо два, конденсированные или соединенные мостиком, где указанное кольцо один представляет собой 4-7-членное гетероциклическое кольцо, 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, фенил или бензил, и указанное кольцо два представляет собой фенильное кольцо или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее до 3 гетероатомов, выбранных из N, O или S; и где указанная бициклическая группа необязательно и независимо замещена до шести заместителями галогеном, C₁₋₄алкилом, -OH, -NH₂, -NH(C₁₋₄алкил), -N(C₁₋₄алкил)₂, -CN, -COOH, -COO(C₁₋₄алкил), -O(C₁₋₄алкил), -O(C₁₋₄галогеналкил) или оксо;

каждый R⁶ независимо выбран из водорода, C₁₋₆алкила, фенила, бензила, C₃₋₈циклоалкильного кольца или 4-7-членного гетероциклического кольца, 5- или 6-членного гетероарильного кольца; где каждое из указанного 5- или 6-членного гетероарильного кольца и каждое из указанного 4-7-членного гетероциклического кольца содержат до 4 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S; и где каждый из указанного C₁₋₆алкила, каждый из указанного фенила, каждый из указанного бензила, каждая из указанной C₃₋₈циклоалкильной группы, каждое из указанного 4-7-членного гетероциклического кольца и каждое из указанного 5- или 6-членного гетероарильного кольца необязательно и независимо замещены до 3 заместителями галогеном, C₁₋₄алкилом, -OH, -NH₂, -NH(C₁₋₄алкил), -N(C₁₋₄алкил)₂, -CN, -COOH, -COO(C₁₋₄алкил), -O(C₁₋₄алкил), -O(C₁₋₄галогеналкил) или оксо; или

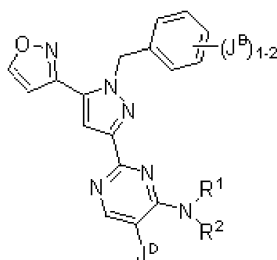
когда R¹ и R², присоединенные к атому азота, образуют 4-8-членное гетероциклическое кольцо или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, замещенное до 5 заместителями R⁵, два заместителя R⁵, присоединенные к тому же самому или различным атомам указанного кольца, вместе с указанными атомом или атомами, необязательно могут образовывать C₃₋₈циклоалкильное кольцо, 4-6-членное гетероциклическое кольцо; фенильное или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, в результате чего образуется бициклическая система, где два кольца бициклической системы являются соединенными спиро, конденсированными или связанными мостиком, где указанный 4-6-членный гетероцикл или указанное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо содержат до трех кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S; и где указанное C₃₋₈циклоалкильное кольцо, указанное 4-6-членное гетероциклическое кольцо, указанное фенильное или указанное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо необязательно и независимо замещены до 3 заместителями C₁₋₄алкилом, C₁₋₄галогеналкилом, C₁₋₄алкокси, C₁₋₄галогеналкокси, оксо, -C(O)O(C₁₋₄алкил), -C(O)OH, -NR(CO)CO(C₁₋₄алкил), -OH или галогеном; где R представляет собой водород или C₁₋₂алкил;

r обозначает целое число, выбранное из 0, 1 или 2;

кольцо C представляет собой моноциклическое 5-членное гетероарильное кольцо, содержащее до 4 кольцевых гетероатомов, выбранных из N, O или S; где указанное моноциклическое 5-членное гетероарильное кольцо не представляет собой 1,3,5-триазинильное кольцо;

каждый J^C независимо выбран из галогена или C₁₋₄алифатической группы, необязательно и независимо замещенной до 3 заместителями C₁₋₄алкокси, C₁₋₄галогеналкокси, оксо, -C(O)O(C₁₋₄алкил), -C(O)OH, -NR(CO)CO(C₁₋₄алкил), -OH или галогеном.

В других вариантах осуществления вышеуказанных способов, применений, композиций и наборов стимулятор sGC представляет собой соединение, имеющее формулу IV



Формула IB;

где J^D выбран из водорода или галогена;

J^B представляет собой галоген, и

R^1 и R^2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-8-членное гетероциклическое кольцо или 5-членное гетероарильное кольцо; где указанное 4-8-членное гетероциклическое кольцо или указанное 5-членное гетероарильное кольцо необязательно содержат, помимо атома азота, к которому присоединены R^1 и R^2 , до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S, и необязательно замещено до 5 заместителями R^{5e} ;

каждый R^{5e} независимо выбран из галогена, $-CN$, C_{1-6} алкила, $-(C_{1-4}алкил)-R^6$, C_{3-8} циклоалкильного кольца, C_{1-4} цианоалкила, $-OR^6$, $-SR^6$, $-OCOR^6$, $-COR^6$, $-C(O)OR^6$, $-C(O)N(R^6)_2$, $-N(R^6)C(O)R^6$, $-N(R^6)_2$, $-SO_2R^6$, $-SO_2OH$, $-SO_2NHOH$, $-SO_2N(R^6)COR^6$, $-SO_2N(R^6)_2$, $-N(R^6)SO_2R^6$, бензила, фенила или оксогруппы; где каждое указанное фенильное кольцо и каждая указанная бензильная группа необязательно и независимо замещены до 3 заместителями галогеном, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}алкил)$, $-N(C_{1-4}алкил)_2$, $-CN$, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, $-O(C_{1-4}алкил)$ или $-O(C_{1-4}галогеналкил)$; и где каждый указанный C_{1-6} алкил, каждая C_{1-4} алкильная часть указанного $-(C_{1-4}алкил)-R^6$ фрагмента и каждое указанное C_{3-8} циклоалкильное кольцо необязательно и независимо замещены до 3 галоген заместителями; где

каждый R^6 независимо выбран из водорода, C_{1-6} алкила, C_{2-4} алкенила, фенила, бензила или C_{3-8} циклоалкильного кольца; где каждый указанный C_{1-6} алкил, каждый указанный C_{2-4} алкенил, каждый указанный фенил, каждый указанный бензил и каждая указанная C_{3-8} циклоалкильная группа необязательно и независимо замещены до 3 галоген-заместителями;

два заместителя R^{5e} , присоединенные к тому же самому или различным атомам указанного кольца, образованного R^1 , R^2 и атомом азота, к которому присоединены R^1 и R^2 , вместе с указанными атомом или атомами, необязательно могут образовывать C_{3-8} циклоалкильное кольцо, 4-6-членное гетероциклическое кольцо; фенильное или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, в результате чего образуется бициклическая система, где два кольца бициклической системы являются соединенными спиро, конденсированными или связанными мостиком, где указанный 4-6-членный гетероцикл или указанное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо содержат до трех кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S; и где указанное C_{3-8} циклоалкильное кольцо, 4-6-членное гетероциклическое кольцо, фенильное или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо необязательно и независимо замещены до 3 заместителями C_{1-4} алкилом, C_{1-4} галогеналкилом, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси, оксо, $-C(O)O(C_{1-4}алкил)$, $-C(O)OH$, $-C(O)NH_2$, $-NR(CO)O(C_{1-4}алкил)$, $-OH$ или галогеном; где R представляет собой водород или C_{1-2} алкил;

альтернативно, R^1 и R^2 , каждый независимо, выбраны из водорода, C_{1-6} алкила, C_{3-8} циклоалкильного кольца, 4-10-членного гетероциклического кольца, 5- или 6-членного гетероарила, фенила или C_{1-6} алкил- R^Y ; где каждый из указанного 4-10-членного гетероциклического кольца и каждое из указанного 5- или 6-членного гетероарильного кольца содержат до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S; и где каждый из указанного C_{1-6} алкила, каждая из указанной C_{1-6} алкильной части каждого указанного фрагмента $C_{1-6}алкил-R^Y$, каждое из указанного C_{3-8} циклоалкильного кольца, каждая из указанной 4-10-членной гетероциклической кольцевой группы, каждый из указанного 5- или 6-членного гетероарила, каждый из указанного фенила необязательно и независимо замещены до 5 заместителями R^{5f} ; при условии, что ни один из R^1 или R^2 не представляет собой пиридин или пиримидин;

R^Y выбран из C_{3-8} циклоалкильного кольца, 4-8-членного гетероциклического кольца, фенила или 5-6-членного гетероарильного кольца; где каждое из указанного 4-8-членного гетероциклического кольца и каждое из указанного 5-6-членного гетероароматического кольца содержат от 1 до 4 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S; и где каждое из указанного C_{3-8} циклоалкильного кольца, каждое из указанного 4-8-членного гетероциклического кольца, каждый из указанного фенила и каждое из указанного 5-6-членного гетероарильного кольца необязательно замещены до 5 заместителями R^{5g} ;

каждый R^{5f} независимо выбран из галогена, $-CN$, C_{1-6} алкила, $-(C_{1-4}алкил)-R^{6a}$, C_{7-12} аралкила, C_{3-8} циклоалкильного кольца, C_{1-4} цианоалкила, $-OR^{6a}$, $-SR^{6a}$, $-OCOR^{6a}$, $-COR^{6a}$, $-C(O)OR^{6a}$, $-C(O)N(R^{6a})_2$, $-N(R^{6a})C(O)R^{6a}$, $-N(R^{6a})_2$, $-SO_2R^{6a}$, $-SO_2N(R^{6a})_2$, $-N(R^{6a})SO_2R^{6a}$, $-SO_2OH$, $-SO_2NHOH$, $-SO_2N(R^{6a})COR^{6a}$, фенила и оксогруппы; где каждая указанная фенильная группа необязательно и независимо замещена до 3 заместителями галогеном, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}алкил)$, $-N(C_{1-4}алкил)_2$, $-NO_2$, $-CN$, C_{1-4} алкилом, C_{1-4} галогеналкилом, $-O(C_{1-4}алкил)$ или $-O(C_{1-4}галогеналкил)$; и где каждый указанный C_{7-12} аралкил, каждый указанный C_{1-6} алкил, каждая указанная C_{1-4} алкильная часть каждого указанного $-(C_{1-4}алкил)-R^{6a}$ и каждая

указанная C_{3-8} циклоалкильная группа необязательно и независимо замещены до трех галоген-заместителями;

каждый R^{6a} независимо выбран из водорода, C_{1-6} алкила, C_{2-4} алкенила, фенила, бензила или C_{3-8} циклоалкильного кольца; где каждый указанный C_{1-6} алкил, каждый указанный C_{2-4} алкенил, каждый указанный фенил, каждый указанный бензил и каждая указанная C_{3-8} циклоалкильная группа необязательно и независимо замещены до 3 галоген заместителями;

когда один из R^1 или R^2 представляет собой C_{3-8} циклоалкильное кольцо, 4-8-членное гетероциклическое кольцо или 5- или 6-членный гетероарил, замещенные до 5 заместителями R^{5f} , два заместителя R^{5f} , присоединенные к тому же самому и различным кольцевым атомам указанного R^1 или R^2 , вместе с указанными атомом или атомами образуют C_{3-8} циклоалкильное кольцо, 4-6-членное гетероциклическое кольцо, фенильное или 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, в результате чего образуется бициклическая система, где два кольца являются соединенными спиро, конденсированными или связанными мостиком, где указанный 4-6-членный гетероцикл или указанное 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо содержит до двух кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S; и где указанное C_{3-8} циклоалкильное кольцо, 4-6-членное гетероциклическое кольцо, фенильное или 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо необязательно замещены до 2 заместителями C_{1-4} алкилом, C_{1-4} галогеналкилом, оксо, $-(CO)O(C_{1-4}алкил)$, $-NR'(CO)O(C_{1-4}алкил)$ или галогеном; где R' представляет собой водород или C_{1-2} алкил;

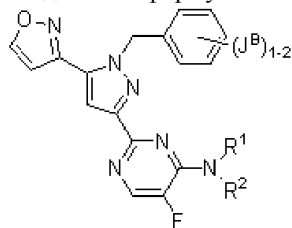
каждый R^{5g} независимо выбран из галогена, $-CN$, C_{1-6} алкила, $-(C_{1-4}алкил)-R^{6b}$, бензила, C_{3-8} циклоалкильного кольца, C_{1-4} цианоалкила, $-OR^{6b}$, $-SR^{6b}$, $-OCOR^{6b}$, $-COR^{6b}$, $-C(O)OR^{6b}$, $-C(O)N(R^{6b})_2$, $-N(R^{6b})C(O)R^{6b}$, $-N(R^{6b})_2$, $-SO_2R^{6b}$, $-SO_2N(R^{6b})_2$, $-N(R^{6b})SO_2R^{6b}$, $-SO_2OH$, $-SO_2NHOH$, $-SO_2N(R^{6b})COR^{6b}$, фенила и оксогруппы; где каждый указанный фенил и каждая указанная бензильная группа необязательно и независимо замещены до 3 заместителями галогеном, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}алкил)$, $-N(C_{1-4}алкил)_2$, $-NO_2$, $-CN$, C_{1-4} алкилом, C_{1-4} галогеналкилом, $-O(C_{1-4}алкил)$ или $-O(C_{1-4}галогеналкил)$; и где каждый указанный C_{1-6} алкил, C_{1-4} алкильная часть каждого указанного фрагмента $(C_{1-4}алкил)-R^{6b}$ и каждая указанная C_{3-8} циклоалкильная группа необязательно и независимо замещены до 3 галоген заместителями;

каждый R^{6b} независимо выбран из водорода, C_{1-6} алкила, C_{2-4} алкенила, фенила, бензила или C_{3-8} циклоалкильного кольца; где каждый указанный C_{1-6} алкил, каждый указанный C_{2-4} алкенил, каждый указанный фенил, каждый указанный бензил и каждая указанная C_{3-8} циклоалкильная группа необязательно и независимо замещены до 3 галоген-заместителями;

альтернативно, два заместителя R^{5g} , присоединенные к тому же самому и различным кольцевым атомам R^Y , вместе с указанным кольцевым атомом или атомами образуют C_{3-8} циклоалкильное кольцо, 4-6-членное гетероциклическое кольцо; фенильное или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, в результате чего образуется бициклическая система, где два кольца являются соединенными спиро, конденсированными или связанными мостиком, где указанный 4-6-членный гетероцикл или указанное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо содержит до трех гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S; и где указанное C_{3-8} циклоалкильное кольцо, 4-6-членное гетероциклическое кольцо, фенильное или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо необязательно и независимо замещены до 3 заместителями C_{1-4} алкилом, C_{1-4} галогеналкилом, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси, оксо, $-C(O)O(C_{1-4}алкил)$, $-C(O)OH$, $-C(O)NH_2$, $-NR''(CO)O(C_{1-4}алкил)$, $-OH$ или галогеном; и

R'' представляет собой водород или C_{1-2} алкил.

В некоторых вариантах осуществления вышеуказанных способов, применений, композиций и наборов стимулятор sGC представляет собой соединение формулы IC



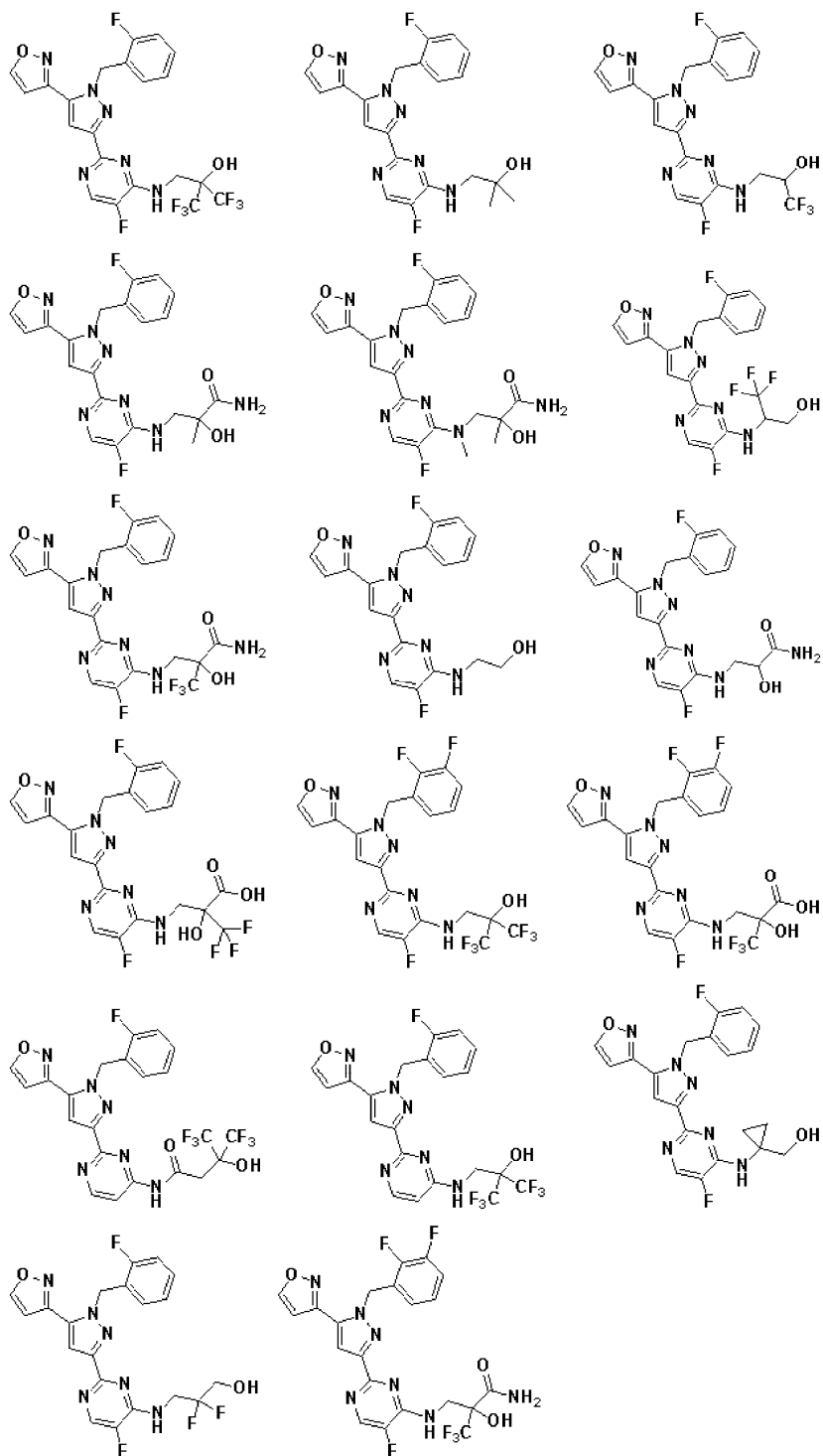
Формула IC

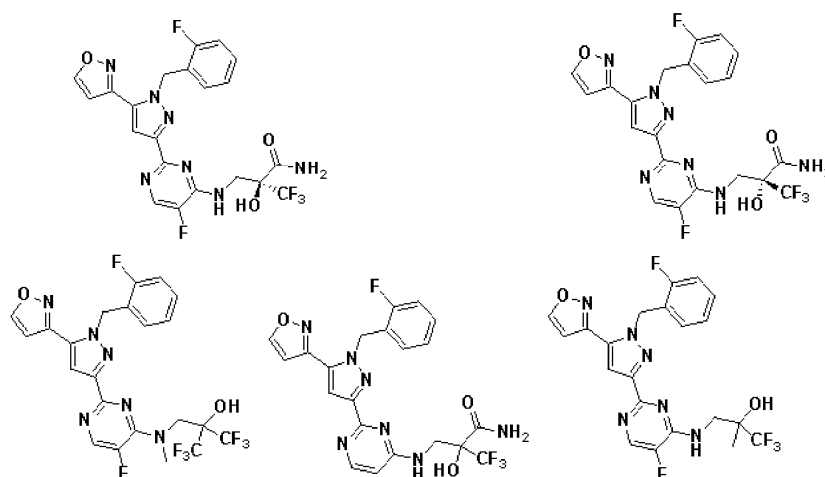
где J^B представляет собой галоген;

R^1 представляет собой водород или C_{1-6} алкил;

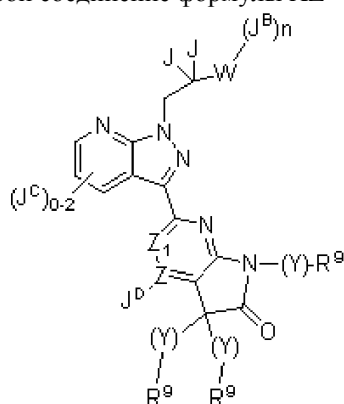
R^2 представляет собой C_{1-6} алкильную группу, необязательно и независимо замещенную до трех заместителями R^{5a} , где R^{5a} был определен в предыдущих параграфах как часть описания формулы IA.

В некоторых вариантах осуществления вышеуказанных способов, применений, композиций и наборов стимулятор sGC представляет собой соединение, выбранное из тех, которые указаны ниже:





В некоторых вариантах осуществления вышеуказанных способов, применений, композиций и наборов стимулятор sGC представляет собой соединение формулы XZ



Формула XZ;

где W либо

i) отсутствует, и J^B связан непосредственно с атомом углерода, несущим две группы J; где каждая группа J независимо выбрана из водорода или метила, n обозначает 1, и J^B представляет собой C_{2-7} -алкильную цепь, независимо замещенную от 2 до 9 фтор-заместителями; где, необязательно, одно звено $-CH_2-$ указанной C_{2-7} -алкильной цепи может быть заменено на $-O-$ или $-S-$;

ii) представляет собой кольцо B, выбранное из фенила, 5- или 6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1 или 2 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N, O или S, C_{3-7} -циклоалкильного кольца и 4-7-членного гетероциклического соединения, содержащего до 3 гетероатомов, независимо выбранных из O, N или S;

где когда W представляет собой кольцо B,

каждый J представляет собой водород;

n обозначает 0 или целое число, выбранное из 1, 2 или 3;

каждый J^B независимо выбран из галогена, $-CN$, C_{1-6} -алифатической группы, $-OR^B$ или C_{3-8} -циклоалифатического кольца; где каждая указанная C_{1-6} -алифатическая и каждая указанная C_{3-8} -циклоалифатическая группы необязательно и независимо замещены до 3 заместителями R^3 ;

каждый R^B независимо выбран из водорода, C_{1-6} -алифатической группы или C_{3-8} -циклоалифатического кольца; где каждый из указанного R^B , который представляет собой C_{1-6} -алифатическую группу, и каждый из указанного R^B , который представляет собой C_{3-8} -циклоалифатическое кольцо, необязательно и независимо замещены до 3 заместителями R^{3a} ;

каждый R^3 независимо выбран из галогена, $-CN$, C_{1-4} -алкила, C_{1-4} -галогеналкила, $-O(C_{1-4}$ -алкил) или $-O(C_{1-4}$ -галогеналкил);

каждый R^{3a} независимо выбран из галогена, $-CN$, C_{1-4} -алкила, C_{1-4} -галогеналкила, $-O(C_{1-4}$ -алкил) или $-O(C_{1-4}$ -галогеналкил);

Z^1 в кольце D выбран из CH или N; Z выбран из C или N; где если Z^1 представляет собой CH, тогда Z должен представлять собой C; и если Z^1 представляет собой N, тогда Z может представлять собой C или N;

каждый J^D независимо выбран из J^A , $-CN$, $-NO_2$, $-OR^D$, $-SR^D$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$, $-OC(O)R^D$, $-C(O)N(R^D)_2$, $-N(R^D)_2$, $-N(R^D)C(O)R^D$, $-N(R^D)C(O)OR^D$, $-N(R^D)C(O)N(R^D)_2$, $-OC(O)N(R^D)_2$, $-SO_2R^D$, $-SO_2N(R^D)_2$, $-N(R^D)SO_2R^D$, $-N(R^D)SO_2NHR^D$, $-N(R^D)SO_2NHC(O)OR^D$, $-N(R^D)SO_2NHC(O)R^D$, C_{1-6} -алифа-

тической группы, $-(C_{1-6}\text{алифатическая группа})-R^D$, C_{3-8} циклоалифатического кольца, 6-10-членного арильного кольца, 4-8-членного гетероциклического кольца или 5-10-членного гетероарильного кольца; где каждое указанное 4-8-членное гетероциклическое кольцо и каждое указанное 5-10-членное гетероарильное кольцо содержат от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из O, N или S; и где каждая указанная C_{1-6} алифатическая группа, каждая указанная C_{1-6} алифатическая часть фрагмента $-(C_{1-6}\text{алифатическая группа})-R^D$, каждое указанное C_{3-8} циклоалифатическое кольцо, каждое указанное 6-10-членное арильное кольцо, каждое указанное 4-8-членное гетероциклическое кольцо и каждое указанное 5-10-членное гетероарильное кольцо необязательно и независимо замещены до 5 заместителями R^{5d} ;

J^A выбран из пары электронов на азоте, водорода, галогена, оксо, метила, гидроксила, метокси, трифторметила, трифторметокси или $-NR^aR^b$; где R^a и R^b , каждый независимо, выбраны из водорода, C_{1-6} алкила или 3-6-циклоалкильного кольца; или где R^a и R^b , вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют 4-8-членное гетероциклическое кольцо или 5-членное гетероарильное кольцо, необязательно содержащее до двух дополнительных гетероатомов, выбранных из N, O и S; где каждый из указанного 4-8-членного гетероциклического кольца и 5-членного гетероарильного кольца необязательно и независимо замещены до 6 фтор-заместителями;

каждый R^D независимо выбран из водорода, C_{1-6} алифатической группы, $-(C_{1-6}\text{алифатическая группа})-R^f$, C_{3-8} циклоалифатического кольца, 4-10-членного гетероциклического кольца, фенила или 5-6-членного гетероарильного кольца; где каждое указанное 4-10-членное гетероциклическое кольцо и каждое указанное 5-6-членное гетероарильное кольцо содержат от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из O, N или S; и где каждая указанная C_{1-6} алифатическая группа, каждая указанная C_{1-6} алифатическая часть фрагмента $-(C_{1-6}\text{алифатическая группа})-R^f$, каждое указанное C_{3-8} циклоалифатическое кольцо, каждое указанное 4-10-членное гетероциклическое кольцо, каждый указанный фенил и каждое указанное 5-6-членное гетероарильное кольцо необязательно и независимо замещены до 5 заместителями R^{5a} ; где, когда какой-нибудь R^D является одним из C_{1-6} алифатической группы или $-(C_{1-6}\text{алифатическая группа})-R^f$ группы, один или два $-CH_2-$, которые образуют указанные C_{1-6} алифатические цепи, необязательно, могут быть заменены на группу, независимо выбранную из $-N(R^d)-$, $-CO-$ или $-O-$;

каждый R^d независимо выбран из водорода, C_{1-6} алифатической группы, $-(C_{1-6}\text{алифатическая группа})-R^f$, C_{3-8} циклоалифатического кольца, 4-8-членного гетероциклического кольца, фенила или 5-6-членного гетероарильного кольца; где каждое указанное 4-8-членное гетероциклическое кольцо и каждое указанное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо содержат от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из O, N или S; и где каждая указанная C_{1-6} алифатическая группа, каждая указанная C_{1-6} алифатическая часть фрагмента $-(C_{1-6}\text{алифатическая группа})-R^f$, каждое указанное C_{3-8} циклоалифатическое кольцо, каждое указанное 4-8-членное гетероциклическое кольцо, каждый указанный фенил и каждое указанное 5-6-членное гетероарильное кольцо необязательно и независимо замещены до 5 заместителями R^{5b} ; где, когда какой-нибудь R^d является одним из C_{1-6} алифатической группы или $-(C_{1-6}\text{алифатическая группа})-R^f$ группы, один или два $-CH_2-$, которые образуют указанные C_{1-6} алифатические цепи, необязательно, могут быть заменены на группу, независимо выбранную из $-N(R^{dd})-$, $-CO-$ или $-O-$;

каждый R^{dd} независимо выбран из водорода, C_{1-6} алифатической группы, $-(C_{1-6}\text{алифатическая группа})-R^f$, C_{3-8} циклоалифатического кольца, 4-8-членного гетероциклического кольца, фенила или 5-6-членного гетероарильного кольца; где каждое указанное 4-8-членное гетероциклическое кольцо и каждое указанное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо содержат от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из O, N или S; и где каждая указанная C_{1-6} алифатическая группа, каждая указанная C_{1-6} алифатическая часть фрагмента $-(C_{1-6}\text{алифатическая группа})-R^f$, каждое указанное C_{3-8} циклоалифатическое кольцо, каждое указанное 4-8-членное гетероциклическое кольцо, каждый указанный фенил и каждое указанное 5-6-членное гетероарильное кольцо необязательно и независимо замещены до 5 заместителями R^{5b} ;

каждый R^f независимо выбран из C_{1-3} алкила, C_{3-8} циклоалифатического кольца, 4-10-членного гетероциклического кольца, фенила или 5-6-членного гетероарильного кольца; где каждое указанное 4-10-членное гетероциклическое кольцо и каждое указанное 5-6-членное гетероарильное кольцо содержат от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из O, N или S; и где каждое указанное C_{3-8} циклоалифатическое кольцо, каждое указанное 4-10-членное гетероциклическое кольцо, каждый указанный фенил и каждое указанное 5-6-членное гетероарильное кольцо необязательно и независимо замещены до 5 заместителями R^{5c} ;

когда J^D представляет собой $-C(O)N(R^D)_2$, $-N(R^D)_2$, $N(R^d)C(O)N(R^D)_2$, $-OC(O)N(R^D)_2$ или $-SO_2N(R^D)_2$, две группы R^D вместе с атомом азота, присоединенные к двум группам R^D могут образовывать 4-8-членное гетероциклическое кольцо или 5-членное гетероарильное кольцо; где каждое указанное 4-8-членное гетероциклическое кольцо и каждое указанное 5-членное гетероарильное кольцо необязательно содержат до 3 дополнительных гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S, помимо атома азота, к которому присоединены две группы R^D ; и где каждое указанное 4-8-членное гетероциклическое кольцо и каждое указанное 5-членное гетероарильное кольцо необязательно и независимо замещены до 5 заместителями R^5 ;

когда J^D представляет собой $-N(R^d)C(O)R^D$, группа R^D вместе с атомом углерода, присоединенным к

группе R^D , вместе с атомом азота, присоединенным к группе R^D , и с группой R^D могут образовывать 4-8-членное гетероциклическое кольцо или 5-членное гетероарильное кольцо; где каждое указанное 4-8-членное гетероциклическое кольцо и каждое указанное 5-членное гетероарильное кольцо необязательно содержат до 2 дополнительных гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S, помимо атома азота, к которому присоединены группа R^D ; и где каждое указанное 4-8-членное гетероциклическое кольцо и каждое указанное 5-членное гетероарильное кольцо необязательно и независимо замещены до 5 заместителями R^5 ;

когда J^D представляет собой $-N(R^d)C(O)OR^D$, группа R^D вместе с атомом кислорода, присоединенным к группе R^D , вместе с атомом углерода части $-C(O)-$ группы $-N(R^d)C(O)OR^D$, вместе с атомом азота, присоединенным к группе R^D , и с указанной группой R^d , могут образовывать 4-8-членное гетероциклическое кольцо; где указанное 4-8-членное гетероциклическое кольцо необязательно содержит до 2 дополнительных гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S, и необязательно и независимо замещено до 5 заместителями R^5 ;

когда J^D представляет собой $-N(R^d)C(O)N(R^D)_2$, одна из групп R^D , присоединенных к атому азота, вместе с указанным атомом азота и с атомом N, присоединенным к группе R^D , и указанная группа R^d могут образовывать 4-8-членное гетероциклическое кольцо; где указанное 4-8-членное гетероциклическое кольцо необязательно содержит до 2 дополнительных гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S, и необязательно и независимо замещено до 5 заместителями R^5 ;

когда J^D представляет собой $-N(R^d)SO_2R^D$, группа R^D вместе с атомом серы, присоединенным к группе R^D , вместе с атомом азота, присоединенным к группе R^D , и с указанной группой R^d могут быть объединены с образованием 4-8-членного гетероциклического кольца; где указанное 4-8-членное гетероциклическое кольцо необязательно содержит до 2 дополнительных гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S, и необязательно и независимо замещено до 5 заместителями R^5 ;

каждый R^5 независимо выбран из галогена, $-CN$, C_{1-6} алкила, $-(C_{1-6}алкил)-R^6$, $-OR^6$, $-SR^6$, $-COR^6$, $-OC(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-C(O)N(R^6)_2$, $-C(O)N(R^6)SO_2R^6$, $-N(R^6)C(O)R^6$, $-N(R^6)C(O)OR^6$, $-N(R^6)C(O)N(R^6)_2$, $-N(R^6)_2$, $-SO_2R^6$, $-SO_2OH$, $-SO_2NHOH$, $-SO_2N(R^6)_2$, $-SO_2N(R^6)COOR^6$, $-SO_2N(R^6)C(O)R^6$, $-N(R^6)SO_2R^6$, $-(C=O)NHOR^6$, C_{3-8} циклоалкильного кольца, 4-7-членного гетероциклического кольца, 5- или 6-членного гетероарильного кольца, фенила, бензила, оксогруппы или бициклической группы; где каждое из указанного 5- или 6-членного гетероарильного кольца или 4-7-членного гетероциклического кольца содержат до 4 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S; и где каждый указанный C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкильная часть фрагмента $-(C_{1-6}алкил)-R^6$, C_{3-8} циклоалкильного кольца, 4-7-членного гетероциклического кольца, 5- или 6-членного гетероарильного кольца, бензильной или фенильной группы необязательно и независимо замещены до 3 заместителями галогеном, C_{1-4} алкилом, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}алкил)$, $-N(C_{1-4}алкил)_2$, $-CN$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-COO(C_{1-4}алкил)$, $-O(C_{1-4}алкил)$, $-O(C_{1-4}галогеналкил)$ или оксо; где указанная бициклическая группа содержит кольцо один и кольцо два, конденсированные или соединенные мостиком, где указанное кольцо один представляет собой 4-7-членное гетероциклическое кольцо, 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, фенил или бензил, и указанное кольцо два представляет собой фенильное кольцо или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее до 3 гетероатомов, выбранных из N, O или S; и где указанная бициклическая группа необязательно и независимо замещена до шести заместителями галогеном, C_{1-4} алкилом, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}алкил)$, $-N(C_{1-4}алкил)_2$, $-CN$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-COO(C_{1-4}алкил)$, $-O(C_{1-4}алкил)$, $-O(C_{1-4}галогеналкил)$ или оксо;

два заместителя R^5 , присоединенные к одному и тому же или к различным атомам J^D , вместе с указанными атомом или атомами, к которому они присоединены, необязательно могут образовывать C_{3-8} циклоалкильное кольцо, 4-6-членное гетероциклическое кольцо; фенильное или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, в результате чего образуется бициклическая система, где два кольца бициклической системы являются соединенными спиро, конденсированными или связанными мостиком, где указанный 4-6-членный гетероцикл или указанное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо содержат до четырех кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S; и где указанное C_{3-8} циклоалкильное кольцо, 4-6-членное гетероциклическое кольцо, фенильное или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо необязательно и независимо замещены до 3 заместителями C_{1-4} алкилом, C_{1-4} галогеналкилом, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси, оксо, $-C(O)O(C_{1-4}алкил)$, $-C(O)OH$, $-NR(CO)O(C_{1-4}алкил)$, $-CONH_2$, $-OH$ или галогеном; где R представляет собой водород или C_{1-2} алкил;

каждый R^{5a} независимо выбран из галогена, $-CN$, C_{1-6} алкила, $-(C_{1-6}алкил)R^{6a}$, $-OR^{6a}$, $-SR^{6a}$, $-COR^{6a}$, $-OC(O)R^{6a}$, $-C(O)OR^{6a}$, $-C(O)N(R^{6a})_2$, $-C(O)N(R^{6a})SO_2R^{6a}$, $-N(R^{6a})C(O)R^{6a}$, $-N(R^{6a})C(O)OR^{6a}$, $-N(R^{6a})C(O)N(R^{6a})_2$, $-N(R^{6a})_2$, $-SO_2R^{6a}$, $-SO_2OH$, $-SO_2NHOH$, $-SO_2N(R^{6a})_2$, $-SO_2N(R^{6a})COOR^{6a}$, $-SO_2N(R^{6a})C(O)R^{6a}$, $-N(R^{6a})SO_2R^{6a}$, $-(C=O)NHOR^{6a}$, C_{3-8} циклоалкильного кольца, 4-7-членного гетероциклического кольца, 5- или 6-членного гетероарильного кольца, фенила, бензила, оксогруппы или бициклической группы; где каждое 5- или 6-членное гетероарильное кольцо или 4-7-членное гетероциклическое кольцо содержат до 4 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, где каждый из указанных C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкильной части фрагмента $-(C_{1-6}алкил)R^{6a}$, C_{3-8} циклоалкильного кольца, 4-7-членного гетероциклического кольца, 5- или 6-членного гетероарильного кольца, бензильной или фенильной группы необязательно и независимо замещены до 3 заместителями галогеном, C_{1-4} алкилом,

C_{1-4} галогеналкилом, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}алкил)$, $-N(C_{1-4}алкил)_2$, $-CN$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-COO(C_{1-4}алкил)$, $-O(C_{1-4}алкил)$, $-O(C_{1-4}галогеналкил)$ или оксо; где указанная бициклическая группа содержит кольцо один и кольцо два, конденсированные или соединенные мостиком, где указанное кольцо один представляет собой 4-7-членное гетероциклическое кольцо, 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, фенил или бензил, и указанное кольцо два представляет собой фенильное кольцо или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее до 3 гетероатомов, выбранных из N, O или S; и где указанная бициклическая группа необязательно и независимо замещена до шести заместителями галогеном, C_{1-4} алкилом, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}алкил)$, $-N(C_{1-4}алкил)_2$, $-CN$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-COO(C_{1-4}алкил)$, $-O(C_{1-4}алкил)$, $-O(C_{1-4}галогеналкил)$ или оксо;

каждый R^{5b} независимо выбран из галогена, $-CN$, C_{1-6} алкила, $-(C_{1-6}алкил)R^{6a}$, $-OR^{6a}$, $-SR^{6a}$, $-COR^{6a}$, $-OC(O)R^{6a}$, $-C(O)OR^{6a}$, $-C(O)N(R^{6a})_2$, $-C(O)N(R^{6a})SO_2R^{6a}$, $-N(R^{6a})C(O)R^{6a}$, $-N(R^{6a})C(O)OR^{6a}$, $-N(R^{6a})C(O)N(R^{6a})_2$, $-N(R^{6a})_2$, $-SO_2R^{6a}$, $-SO_2OH$, $-SO_2NHOH$, $-SO_2N(R^{6a})_2$, $-SO_2N(R^{6a})COOR^{6a}$, $-SO_2N(R^{6a})C(O)R^{6a}$, $-N(R^{6a})SO_2R^{6a}$, $-(C=O)NHOR^{6a}$, C_{3-8} циклоалкильного кольца, 4-7-членного гетероциклического кольца, 5- или 6-членного гетероарильного кольца, фенила, бензила, оксо группы или бициклической группы; где каждое 5- или 6-членное гетероарильное кольцо или 4-7-членное гетероциклическое кольцо содержит до 4 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, где каждый из указанных C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкильной части фрагмента $-(C_{1-6}алкил)R^{6a}$, C_{3-8} циклоалкильного кольца, 4-7-членного гетероциклического кольца, 5- или 6-членного гетероарильного кольца, бензильной или фенильной группы необязательно и независимо замещенных до 3 заместителями галогеном, C_{1-4} алкилом, C_{1-4} галогеналкилом, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}алкил)$, $-N(C_{1-4}алкил)_2$, $-CN$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-COO(C_{1-4}алкил)$, $-O(C_{1-4}алкил)$, $-O(C_{1-4}галогеналкил)$ или оксо; где указанная бициклическая группа содержит кольцо один и кольцо два, конденсированные или соединенные мостиком, где указанное кольцо один представляет собой 4-7-членное гетероциклическое кольцо, 5 или 6-членное гетероарильное кольцо, фенил или бензил, и указанное кольцо два представляет собой фенильное кольцо или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее до 3 гетероатомов, выбранных из N, O или S; и где указанная бициклическая группа необязательно и независимо замещена до шести заместителями галогеном, C_{1-4} алкилом, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}алкил)$, $-N(C_{1-4}алкил)_2$, $-CN$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-COO(C_{1-4}алкил)$, $-O(C_{1-4}алкил)$, $-O(C_{1-4}галогеналкил)$ или оксо;

два заместителя R^{5a} или два заместителя R^{5b} , присоединенные к одному и тому же или к различным атомам R^D или R^d , соответственно, вместе с указанными атомом или атомами, к которому они присоединены, необязательно могут образовывать C_{3-8} циклоалкильное кольцо, 4-6-членное гетероциклическое кольцо; фенильное или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, в результате чего образуется бициклическая система, где два кольца бициклической системы являются соединенными спиро, конденсированными или связанными мостиком по отношению друг к другу; где указанный 4-6-членный гетероцикл или указанное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо содержат до четырех кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S; и где указанное C_{3-8} циклоалкильное кольцо, 4-6-членное гетероциклическое кольцо, фенильное или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо необязательно и независимо замещены до 3 заместителями C_{1-4} алкилом, C_{1-4} галогеналкилом, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси, оксо, $-C(O)O(C_{1-4}алкил)$, $-C(O)OH$, $-C(O)NH_2$, $-NR(CO)O(C_{1-4}алкил)$, $-OH$ или галогеном; где R представляет собой водород или C_{1-2} алкил;

каждый R^{5c} независимо выбран из галогена, $-CN$, C_{1-6} алкила, $-(C_{1-6}алкил)-R^{6b}$, $-OR^{6b}$, $-SR^{6b}$, $-COR^{6b}$, $-OC(O)R^{6b}$, $-C(O)OR^{6b}$, $-C(O)N(R^{6b})_2$, $-C(O)N(R^{6b})SO_2R^{6b}$, $-N(R^{6b})C(O)R^{6b}$, $-N(R^{6b})C(O)OR^{6b}$, $-N(R^{6b})C(O)N(R^{6b})_2$, $-N(R^{6b})_2$, $-SO_2R^{6b}$, $-SO_2OH$, $-SO_2NHOH$, $-SO_2N(R^{6b})_2$, $-SO_2N(R^{6b})COOR^{6b}$, $-SO_2N(R^{6b})C(O)R^{6b}$, $-N(R^{6b})SO_2R^{6b}$, $-(C=O)NHOR^{6b}$, C_{3-8} циклоалкильного кольца, 4-7-членного гетероциклического кольца, 5- или 6-членного гетероарильного кольца, фенила, бензила, оксогруппы или бициклической группы; где каждое из указанного 5- или 6-членного гетероарильного кольца и каждое из указанного 4-7-членного гетероциклического кольца содержат до 4 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S; и где каждый указанный C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкильная часть указанного фрагмента $-(C_{1-6}алкил)-R^{6b}$, каждое из указанного C_{3-8} циклоалкильного кольца, каждое из указанного 4-7-членного гетероциклического кольца, каждое из указанного 5- или 6-членного гетероарильного кольца, каждый из указанного бензила и каждая из указанной фенильной группы необязательно и независимо замещены до 3 заместителями галогеном, C_{1-4} алкилом, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}алкил)$, $-N(C_{1-4}алкил)_2$, $-CN$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-COO(C_{1-4}алкил)$, $-O(C_{1-4}алкил)$, $-O(C_{1-4}галогеналкил)$ или оксо; где указанная бициклическая группа содержит первое кольцо и второе кольцо, конденсированные или связанные мостиком, указанное первое кольцо представляет собой 4-7-членное гетероциклическое кольцо, 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, фенил или бензил, и указанное второе кольцо представляет собой фенильное кольцо или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее до 3 гетероатомов, выбранных из N, O или S; и где указанная бициклическая группа необязательно и независимо замещена до шести заместителями галогеном, C_{1-4} алкилом, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}алкил)$, $-N(C_{1-4}алкил)_2$, $-CN$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-COO(C_{1-4}алкил)$, $-O(C_{1-4}алкил)$, $-O(C_{1-4}галогеналкил)$ или оксо;

два заместителя R^{5c} , присоединенные к одному и тому же или к различным атомам R^f , вместе с указанными атомом или атомами, к которому они присоединены, необязательно могут образовывать C_{3-8}

циклоалкильное кольцо, 4-6-членное гетероциклическое кольцо; фенильное или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, в результате чего образуется бициклическая система, где два кольца бициклической системы являются соединенными спиро, конденсированными или связанными мостиком по отношению друг к другу; где указанный 4-6-членный гетероцикл или указанное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо содержат до четырех кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S; и где указанное C_{3-8} циклоалкильное кольцо, 4-6-членное гетероциклическое кольцо, фенильное или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо необязательно и независимо замещены до 3 заместителями C_{1-4} алкилом, C_{1-4} галогеналкилом, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси, оксо, $-C(O)O(C_{1-4}алкил)$, $-C(O)OH$, $-CONH_2$, $-NR(CO)O(C_{1-4}алкил)$, $-OH$ или галогеном; где R представляет собой водород или C_{1-2} алкил;

каждый R^{5d} независимо выбран из галогена, $-CN$, C_{1-6} алкила, $-(C_{1-6}алкил)-R^6$, $-OR^6$, $-SR^6$, $-COR^6$, $-OC(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-C(O)N(R^6)_2$, $-N(R^6)C(O)R^6$, $-N(R^6)C(O)OR^6$, $-N(R^6)C(O)N(R^6)_2$, $-N(R^6)_2$, $-SO_2R^6$, $-SO_2OH$, $-SO_2NHOH$, $-SO_2N(R^6)COR^6$, $-SO_2N(R^6)_2$, $-N(R^6)SO_2R^6$, C_{7-12} аралкила, C_{3-8} циклоалкильного кольца, 4-7-членного гетероциклического кольца, 5- или 6-членного гетероарильного кольца, фенила и оксо-группы; где каждое 5- или 6-членное гетероарильное кольцо или 4-7-членное гетероциклическое кольцо содержат до четырех кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, где каждый из указанных C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкильной части фрагмента $-(C_{1-6}алкил)-R^6$, C_{7-12} аралкила, C_{3-8} циклоалкильного кольца, 4-7-членного гетероциклического кольца, 5- или 6-членного гетероарильного кольца или фенильной группы необязательно и независимо замещены до 3 заместителями галогеном, C_{1-4} алкилом, C_{1-4} (галогеналкил), $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}алкил)$, $-N(C_{1-4}алкил)_2$, $-CN$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-COO(C_{1-4}алкил)$, $-O(C_{1-4}алкил)$, $-O(C_{1-4}галогеналкил)$ или оксо;

два заместителя R^{5d} , присоединенные к одному и тому же или к различным атомам J^D , вместе с указанным атомом или атомами J^D , к которому они присоединены, необязательно могут образовывать C_{3-8} циклоалкильное кольцо, 4-6-членное гетероциклическое кольцо; фенильное или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, в результате чего образуется бициклическая система, где два кольца бициклической системы являются соединенными спиро, конденсированными или связанными мостиком по отношению друг к другу; где указанный 4-6-членный гетероцикл или указанное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо содержат до четырех кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S; и где указанное C_{3-8} циклоалкильное кольцо, 4-6-членное гетероциклическое кольцо, фенильное или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо необязательно и независимо замещены до 3 заместителями C_{1-4} алкилом, C_{1-4} галогеналкилом, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси, оксо, $-C(O)O(C_{1-4}алкил)$, $-C(O)OH$, $-NR(CO)O(C_{1-4}алкил)$, $-C(O)NH_2$, $-OH$ или галогеном; где R представляет собой водород или C_{1-2} алкил;

каждый R^6 независимо выбран из водорода, C_{1-6} алкила, фенила, бензила, C_{3-8} циклоалкильного кольца, 4-7-членного гетероциклического кольца или 5- или 6-членного гетероарильного кольца, где каждый из указанного C_{1-6} алкила, каждый из указанного фенила, каждый из указанного бензила, каждая из указанной C_{3-8} циклоалкильной группы, каждое из указанного 4-7-членного гетероциклического кольца и каждое из указанного 5- или 6-членного гетероарильного кольца необязательно и независимо замещены до 3 заместителями галогеном, C_{1-4} алкилом, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}алкил)$, $-N(C_{1-4}алкил)_2$, $-CN$, $-COOH$, $-C(O)NH_2$, $-COO(C_{1-4}алкил)$, $-O(C_{1-4}алкил)$, $-O(C_{1-4}галогеналкил)$ или оксо, где каждое из указанного 5- или 6-членного гетероарильного кольца или 4-7-членного гетероциклического кольца содержат до 4 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S;

каждый R^{6a} независимо выбран из водорода, C_{1-6} алкила, фенила, бензила, C_{3-8} циклоалкильного кольца, 4-7-членного гетероциклического кольца или 5- или 6-членного гетероарильного кольца, где каждый из указанного C_{1-6} алкила, каждый из указанного фенила, каждый из указанного бензила, каждая из указанной C_{3-8} циклоалкильной группы, каждое из указанного 4-7-членного гетероциклического кольца и каждое из указанного 5- или 6-членного гетероарильного кольца необязательно и независимо замещены до 3 заместителями галогеном, C_{1-4} алкилом, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}алкил)$, $-N(C_{1-4}алкил)_2$, $-CN$, $-COOH$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)N(C_{1-6}алкил)_2$, $-C(O)NH(C_{1-6}алкил)$, $-C(O)N(C_{1-6}галогеналкил)_2$, $-C(O)NH(C_{1-6}галогеналкил)$, $C(O)N(C_{1-6}алкил)(C_{1-6}галогеналкил)$, $-COO(C_{1-6}алкил)$, $-COO(C_{1-6}галогеналкил)$, $-O(C_{1-4}алкил)$, $-O(C_{1-4}галогеналкил)$ или оксо, где каждое из указанного 5- или 6-членного гетероарильного кольца или 4-7-членного гетероциклического кольца содержат до 4 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S;

каждый R^{6b} независимо выбран из водорода, C_{1-6} алкила, фенила, бензила, C_{3-8} циклоалкильного кольца, 4-7-членного гетероциклического кольца или 5- или 6-членного гетероарильного кольца, где каждый из указанного C_{1-6} алкила, каждый из указанного фенила, каждый из указанного бензила, каждая из указанной C_{3-8} циклоалкильной группы, каждое из указанного 4-7-членного гетероциклического кольца и каждое из указанного 5- или 6-членного гетероарильного кольца необязательно и независимо замещены до 3 заместителями галогеном, C_{1-4} алкилом, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}алкил)$, $-N(C_{1-4}алкил)_2$, $-CN$, $-COOH$, $-C(O)NH_2$, $-COO(C_{1-4}алкил)$, $-O(C_{1-4}алкил)$, $-O(C_{1-4}галогеналкил)$ или оксо, где каждое из указанного 5- или 6-членного гетероарильного кольца или 4-7-членного гетероциклического кольца содержат до 4 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S;

два заместителя R^6 , связанные с одним и тем же атомом азота R^5 или R^{5d} , вместе с указанным атомом азота R^5 или R^{5d} , соответственно, могут образовывать 5-8-членное гетероциклическое кольцо или 5-

членное гетероарильное кольцо; где каждое указанное 5-8-членное гетероциклическое кольцо и каждое указанное 5-членное гетероарильное кольцо необязательно содержат до 2 дополнительных гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S;

два заместителя R^{6a} , связанные с атомом азота R^{5a} или R^{5b} , вместе с указанным азотом могут образовывать 5-8-членное гетероциклическое кольцо или 5-членное гетероарильное кольцо; где каждое указанное 5-8-членное гетероциклическое кольцо и каждое указанное 5-членное гетероарильное кольцо необязательно содержат до 2 дополнительных гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S;

два заместителя R^{6b} , связанные с атомом азота R^{5c} , вместе с указанным азотом могут образовывать 5-8-членное гетероциклическое кольцо или 5-членное гетероарильное кольцо; где каждое указанное 5-8-членное гетероциклическое кольцо и каждое указанное 5-членное гетероарильное кольцо необязательно содержат до 2 дополнительных гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S;

Y либо отсутствует, либо представляет собой C_{1-6} -алкильную цепь, необязательно замещенную до 6 фтор-заместителями; и где в указанном Y, который представляет собой C_{1-6} -алкильную цепь, до 3 метиленовых звеньев этой алкильной цепи может быть заменено на группу, выбранную из -O-, -C(O)- или -N((Y¹)-R⁹⁰)-, где

Y¹ либо отсутствует, либо представляет собой C_{1-6} -алкильную цепь, необязательно замещенную до 6 фтор-заместителями; и

когда Y¹ отсутствует, каждый R⁹⁰ независимо выбран из водорода, -COR¹⁰, -C(O)OR¹⁰, -C(O)N(R¹⁰)₂, -C(O)N(R¹⁰)SO₂R¹⁰, -SO₂R¹⁰, -SO₂N(R¹⁰)₂, -SO₂N(R¹⁰)COOR¹⁰, -SO₂N(R¹⁰)C(O)R¹⁰, -(C=O)NHOR¹⁰, C₃₋₆-циклоалкильного кольца, 4-8-членного гетероциклического кольца, фенильного кольца или 5-6-членного гетероарильного кольца; где каждое указанное 4-8-членное гетероциклическое кольцо или 5-6-членное гетероарильное кольцо содержат до 4 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S; и где каждое из указанных C₃₋₆-циклоалкильных колец, каждое из указанных 4-8-членных гетероциклических колец, каждый из указанного фенила и каждое из указанных 5-6-членных гетероарильных колец необязательно и независимо замещены до 3 заместителями R¹¹; и

когда Y¹ присутствует, каждый R⁹⁰ независимо выбран из водорода, галогена, -CN, -OR¹⁰, -COR¹⁰, -OC(O)R¹⁰, -C(O)OR¹⁰, -C(O)N(R¹⁰)₂, -C(O)N(R¹⁰)SO₂R¹⁰, -N(R¹⁰)C(O)R¹⁰, -N(R¹⁰)C(O)OR¹⁰, -N(R¹⁰)C(O)N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)₂, -SO₂R¹⁰, -SO₂N(R¹⁰)₂, -SO₂N(R¹⁰)COOR¹⁰, -SO₂N(R¹⁰)C(O)R¹⁰, -N(R¹⁰)SO₂R¹⁰, -(C=O)NHOR¹⁰, C₃₋₆-циклоалкильного кольца, 4-8-членного гетероциклического кольца, фенильного кольца или 5-6-членного гетероарильного кольца; где каждое указанное 4-8-членное гетероциклическое кольцо или 5-6-членное гетероарильное кольцо содержат до 4 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S; и где каждое из указанных C₃₋₆-циклоалкильных колец, каждое из указанных 4-8-членных гетероциклических колец, каждый из указанного фенила и каждое из указанных 5-6-членных гетероарильных колец необязательно и независимо замещены до 3 заместителями R¹¹;

каждый R⁹ независимо выбран из водорода, галогена, C₁₋₆-алкила, -CN, -OR¹⁰, -COR¹⁰, -OC(O)R¹⁰, -C(O)OR¹⁰, -C(O)N(R¹⁰)₂, -C(O)N(R¹⁰)SO₂R¹⁰, -N(R¹⁰)C(O)R¹⁰, -N(R¹⁰)C(O)OR¹⁰, -N(R¹⁰)C(O)N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)₂, -SO₂R¹⁰, -SO₂N(R¹⁰)₂, -SO₂N(R¹⁰)COOR¹⁰, -SO₂N(R¹⁰)C(O)R¹⁰, -N(R¹⁰)SO₂R¹⁰, -(C=O)NHOR¹⁰, C₃₋₆-циклоалкильного кольца, 4-8-членного гетероциклического кольца, фенильного кольца или 5-6-членного гетероарильного кольца; где каждое указанное 4-8-членное гетероциклическое кольцо или 5-6-членное гетероарильное кольцо содержат до 4 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S; и где каждый из указанного C₁₋₆-алкила, каждое из указанных C₃₋₆-циклоалкильных колец, каждое из указанных 4-8-членных гетероциклических колец, каждый из указанного фенила и каждое из указанных 5-6-членных гетероарильных колец необязательно и независимо замещены до 3 заместителями R¹¹;

каждый R¹⁰ независимо выбран из водорода, C₁₋₆-алкила, -(C₁₋₆-алкил)-R¹³, фенила, бензила, C₃₋₈-циклоалкильного кольца, 4-7-членного гетероциклического кольца или 5- или 6-членного гетероарильного кольца, где каждое 5- или 6-членное гетероарильное кольцо или 4-7-членное гетероциклическое кольцо содержат до 4 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S; и где каждый указанный C₁₋₆-алкил, C₁₋₆-алкильная часть указанного фрагмента -(C₁₋₆-алкил)-R¹³, каждый указанный фенил, каждый указанный бензил, каждая указанная C₃₋₈-циклоалкильная группа, каждое указанное 4-7-членное гетероциклическое кольцо и каждое 5- или 6-членное гетероарильное кольцо необязательно и независимо замещены до 3 заместителями R^{11a};

каждый R¹³ независимо выбран из фенила, бензила, C₃₋₆-циклоалкильного кольца, 4-7-членного гетероциклического кольца или 5- или 6-членного гетероарильного кольца, где каждое 5- или 6-членное гетероарильное кольцо или 4-7-членное гетероциклическое кольцо содержат до 4 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S; и где каждый указанный фенил, каждый из указанного бензила, каждая указанная C₃₋₈-циклоалкильная группа, каждое указанное 4-7-членное гетероциклическое кольцо и каждое 5- или 6-членное гетероарильное кольцо необязательно и независимо замещены до 3 заместителями R^{11b};

каждый R¹¹ независимо выбран из галогена, оксо, C₁₋₆-алкила, -CN, -OR¹², -COR¹², -C(O)OR¹², -C(O)N(R¹²)₂, -N(R¹²)C(O)R¹², -N(R¹²)C(O)OR¹², -N(R¹²)C(O)N(R¹²)₂, -N(R¹²)₂, -SO₂R¹², -SO₂N(R¹²)₂ или -N(R¹²)SO₂R¹²; где каждый из указанного C₁₋₆-алкила необязательно и независимо замещен до 6 фтор-заместителями и/или 3 заместителями R¹²¹;

каждый R^{1a} независимо выбран из галогена, оксо, C_{1-6} алкила, $-CN$, $-OR^{12}$, $-COR^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)N(R^{12})_2$, $-N(R^{12})C(O)R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})_2$, $-N(R^{12})_2$, $-SO_2R^{12}$, $-SO_2N(R^{12})_2$ или $-N(R^{12})SO_2R^{12}$; где каждый из указанного C_{1-6} алкила необязательно и независимо замещен до 6 фтор-заместителями и/или 3 заместителями R^{121} ; и

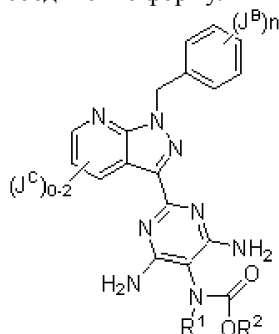
каждый R^{1b} независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, оксо, $-CN$, $-OR^{12}$, $-COR^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)N(R^{12})_2$, $-N(R^{12})C(O)R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})_2$, $-N(R^{12})_2$, $-SO_2R^{12}$, $-SO_2N(R^{12})_2$ или $-N(R^{12})SO_2R^{12}$; где каждый из указанного C_{1-6} алкила необязательно и независимо замещен до 6 фтор-заместителями и/или 3 заместителями R^{121} ;

каждый R^{12} выбран из водорода, C_{1-6} алкила, фенила, бензила, C_{3-8} циклоалкильного кольца, 4-7-членного гетероциклического кольца или 5- или 6-членного гетероарильного кольца, где каждое 5- или 6-членное гетероарильное кольцо или 4-7-членное гетероциклическое кольцо содержат до 4 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S; и где каждый указанный C_{1-6} алкил, каждый указанный фенил, каждый указанный бензил, каждая указанная C_{3-8} циклоалкильная группа, каждое указанное 4-7-членное гетероциклическое кольцо и каждое 5- или 6-членное гетероарильное кольцо необязательно и независимо замещены до 3 заместителями галогеном, C_{1-4} алкилом, C_{1-4} (фторалкил), $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ алкил), $-N(C_{1-4}$ алкил) $_2$, $-CN$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-COO(C_{1-4}$ алкил), $-O(C_{1-4}$ алкил), $-O(C_{1-4}$ фторалкил) или оксо;

каждый R^{121} выбран из водорода, C_{1-6} алкила, фенила, бензила, C_{3-8} циклоалкильного кольца, 4-7-членного гетероциклического кольца или 5- или 6-членного гетероарильного кольца, где каждое 5- или 6-членное гетероарильное кольцо или 4-7-членное гетероциклическое кольцо содержат до 4 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S; и где каждый указанный C_{1-6} алкил, каждый указанный фенил, каждый указанный бензил, каждая указанная C_{3-8} циклоалкильная группа, каждое указанное 4-7-членное гетероциклическое кольцо и каждое 5- или 6-членное гетероарильное кольцо необязательно и независимо замещены до 3 заместителями галогеном, C_{1-4} алкилом, C_{1-4} (фторалкил), $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ алкил), $-N(C_{1-4}$ алкил) $_2$, $-CN$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-COO(C_{1-4}$ алкил), $-O(C_{1-4}$ алкил), $-O(C_{1-4}$ фторалкил) или оксо; и

каждый J^C независимо выбран из водорода или C_{1-6} алкила.

В некоторых вариантах осуществления вышеуказанных способов, применений, композиций и наборов стимулятор sGC представляет собой соединение формулы XY



Формула XY;

где n обозначает 0 или целое число, выбранное из от 1 до 3;

каждый J^B независимо выбран из галогена, $-CN$, C_{1-6} алифатической группы, $-OR^B$ или C_{3-8} циклоалифатического кольца; где каждая из указанной C_{1-6} алифатической группы и каждое из указанного C_{3-8} циклоалифатического кольца необязательно замещены до 3 галоген-заместителями;

каждый R^B независимо выбран из водорода, C_{1-6} алифатической группы или C_{3-8} циклоалифатического кольца; где каждый из указанного R^B , который представляет собой C_{1-6} алифатическую группу, и каждый из указанного R^B , который представляет собой C_{3-8} циклоалифатическое кольцо, необязательно замещенное до 3 галоген-заместителями;

каждый J^C , если присутствует, независимо выбран из галогена;

R^1 представляет собой водород или C_{1-6} алкил; и

R^2 представляет собой C_{1-6} алкил.

В некоторых вариантах осуществления формулы XY n обозначает 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления n обозначает 1.

В некоторых вариантах осуществления формулы XY каждый J^B представляет собой галоген. В некоторых таких вариантах осуществления каждый J^B представляет собой фтор. В некоторых вариантах осуществления формулы XY n обозначает 1, и J^B представляет собой фтор.

В некоторых вариантах осуществления формулы XY присутствуют один или два заместителя J^C . В других вариантах осуществления присутствует только один заместитель J^C . В некоторых таких вариантах осуществления J^C представляет собой фтор.

В некоторых вариантах осуществления формулы XY R^1 выбран из водорода, метила или этила. В

других вариантах осуществления R^1 представляет собой водород. В еще других вариантах осуществления R^1 представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления формулы XY R^2 представляет собой метил или этил. В еще других вариантах осуществления R^2 представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления формулы XY соединение представляет собой верицигуат или риоцигуат, упомянутые выше.

В некоторых вариантах осуществления вышеуказанных способов, композиций и наборов стимулятор sGC представляет собой соединение, которое достигает в разы более высоких концентраций в печени, чем в плазме на животной модели. В некоторых из этих вариантов осуществления стимулятор sGC представляет собой соединение, которое концентрируется в печени крысы на животной модели, такой как описана для крысы в примере 5 ниже. В некоторых вариантах осуществления концентрация определяется как соотношение концентрации соединения в печени и концентрации соединения в плазме выше чем 50:1. В некоторых вариантах осуществления концентрация в печени определяется как соотношение концентрации соединения в печени и концентрации соединения в плазме выше чем 40 к 1. В некоторых вариантах осуществления концентрация в печени определяется как соотношение концентрации соединения в печени и концентрации соединения в плазме выше 30:1. В некоторых вариантах осуществления концентрация определяется как соотношение концентрации соединения в печени и концентрации соединения в плазме выше чем 20:1. В других вариантах осуществления это соотношение выше чем 15:1. В других вариантах осуществления соотношение выше чем 10:1. В других вариантах осуществления соотношение выше чем 5:1. В других вариантах осуществления соотношение составляет по меньшей мере выше чем 4:1.

В некоторых вариантах осуществления вышеуказанных способов, композиций и наборов стимулятор sGC представляет собой соединение, которое при введении субъекту или пациенту приводит к концентрации соединения в печени и концентрации соединения в плазме отношении с соотношением выше чем 40:1. В других вариантах осуществления это соотношение выше чем 30:1. В других вариантах осуществления это соотношение выше чем 20:1. В других вариантах осуществления это соотношение выше чем 15:1. В других вариантах осуществления соотношение выше чем 10:1. В других вариантах осуществления соотношение выше чем 5:1. В других вариантах осуществления соотношение составляет по меньшей мере выше чем 4:1. В некоторых вариантах осуществления концентрация в печени определяется биопсией печени.

В некоторых вариантах осуществления вышеуказанных способов, композиций и наборов стимулятор sGC представляет собой соединение, которое при пероральном введении здоровому субъекту не приводит к гипотонии. В некоторых вариантах осуществления гипотония определяется показателем артериального давления меньше чем 90/60.

В некоторых вариантах осуществления вышеуказанных способов, композиций и наборов стимулятор sGC представляет собой соединение, которое при пероральном введении субъекту не приводит к уменьшению по меньшей мере на 10 мм рт.ст. в систолических или диастолических показателях артериального давления или обоих одновременно.

В некоторых вариантах осуществления вышеуказанных способов, композиций и наборов стимулятор sGC представляет собой соединение, которое при пероральном введении субъекту, показывающему нормальное кровяное давление, не приводит к уменьшению по меньшей мере на 10 мм рт.ст. в показателях систолического или диастолического давления крови или обоих одновременно. В некоторых вариантах осуществления нормальное кровяное давление определяется как менее 120/80 (систолическое/диастолическое) или менее.

Фармацевтически приемлемые соли.

В некоторых вариантах осуществления способов, применений, фармацевтических композиций и наборов стимулятор sGC может быть представлен в виде (i) самого соединения (например, в виде свободного основания); (ii) фармацевтически приемлемой соли соединения или (iii) части фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления вышеуказанных способов, применений, фармацевтических композиций и наборов дополнительный терапевтический агент может быть предоставлен в виде (i) самого соединения (например, в виде свободного основания); (ii) фармацевтически приемлемой соли соединения (iii) или части фармацевтической композиции.

Выражение "фармацевтически приемлемая соль", как используется в настоящем документе, относится к фармацевтически приемлемым органическим или неорганическим солям описанного в настоящем документе соединения. Для использования в медицине соли соединений, описанных в настоящем документе, будут представлять собой фармацевтически приемлемые соли. Однако при получении соединений, описанных в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемых солей могут быть использованы и другие соли. Фармацевтически приемлемая соль может содержать включение другой молекулы, такой как ацетатный ион, сукцинат-ион или другой противоион. Противоионом может быть любой органический или неорганический фрагмент, который стабилизирует заряд на исходном соединении. Кроме того, фармацевтически приемлемая соль может иметь более одного заряженного атома в своей структуре. В случае, когда частью фармацевтически приемлемой соли являются несколько заряженных

атомов, они могут иметь несколько противоионов. Следовательно, фармацевтически приемлемая соль может иметь один или несколько заряженных атомов и/или один или несколько противоионов.

Фармацевтически приемлемые соли соединений, описанные в данном документе, включают такие, которые получены из соответствующих неорганических и органических кислот и оснований. В некоторых вариантах осуществления соли могут быть получены *in situ* в процессе окончательного выделения и очистки соединений. В других вариантах осуществления соли могут быть получены из свободной формы соединения отдельной стадией синтеза.

Когда описанное в настоящем документе соединение является кислотным или содержит достаточно кислотный биоизоостер, подходящие "фармацевтически приемлемые соли" относятся к солям, полученным из фармацевтически приемлемых нетоксичных оснований, включая неорганические основания и органические основания. Соли, полученные из неорганических оснований, включают соли алюминия, аммония, кальция, меди, железа(III), железа(II), лития, магния, марганца(III), марганца(II), калия, натрия, цинка 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 и замещенных аминов, включая природные замещенные амины, циклических аминов и основных ионообменных смол, таких как аргинин, бетаин, кофеин, холин, N,N'-дибензилэтилендиамин, диэтиламин, 2-диэтиламиноэтанол, 2-диметиламиноэтанол, этаноламин, этилендиамин, N-этилморфолин, N-этилпиперидин, глюкамин, глюкозамин, гистидин, гидрабамин, изопропиламин, лизин, метилглюкамин, морфолин, пиперазин, пиперидин, полиаминовые смолы, прокаин, пурины, теобромин, триэтиламин, триметиламин трипропиламин, трометамин и т.п.

Когда описанное в настоящем документе соединение является основным или содержит достаточно основной биоизоостер, соли могут быть получены из фармацевтически приемлемых нетоксичных кислот, включая неорганические и органические кислоты. К таким кислотам относятся уксусная, бензолсульфоновая, бензойная, камфорсульфоновая, лимонная, этансульфоновая, фумаровая, глюконовая, глутаминовая, бромистоводородная, хлористоводородная, изетионовая, молочная, малеиновая, яблочная, миндальная, метансульфоновая, муциновая, азотная, памовая, пантотеновая, фосфорная, янтарная, серная, винная, *p*-толуолсульфоновая кислота и т.п. Конкретные варианты осуществления включают лимонную, бромистоводородную, хлористоводородную, малеиновую, фосфорную, серную и винную кислоты. Другие иллюстративные соли включают, но этим не ограничиваются, сульфат, цитрат, ацетат, оксалат, хлорид, бромид, йодид, нитрат, бисульфат, фосфат, кислый фосфат, изоникотинат, лактат, салицилат, кислый цитрат, тартрат, олеат, таннат, пантотенат, битартрат, аскорбат, сукцинат, малеат, гентизатин, фумарат, глюконат, глюкуронат, сахарат, формиат, бензоат, глутамат, метансульфонат, этансульфонат, бензолсульфонат, *p*-толуолсульфонат и памоат (т.е. 1,1'-метил-бис-(2-гидрокси-3-нафтоат)).

Получение описанных выше фармацевтически приемлемых солей и других типичных фармацевтически приемлемых солей более полно описано в работе Berg et al., "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci., 1977:66:1-19, полностью включенной в настоящий документ в качестве ссылки. Соединения, композиции и наборы по изобретению также могут быть использованы для ветеринарного лечения животных-компаньонов, экзотических животных и сельскохозяйственных животных, включая собак, кошек, мышей, крыс, хомяков, песчанок, морских свинок, кроликов, лошадей, свиней и крупный рогатый скот.

Способы введения и совместного введения.

В некоторых вариантах осуществления вышеуказанных способов и применений стимулятор sGC вводится до того, как симптом или клиническое проявление NASH полностью разовьется или обнаружится у указанного пациента. В других вариантах осуществления вышеуказанных способов и применений стимулятор sGC вводится после того, как один или несколько симптомов или клинические проявления NASH разовьются или обнаружатся у указанного пациента.

Как используется в настоящем документе, термин "в комбинации" или "совместное введение" может использоваться взаимозаменяемо со ссылкой на использование более чем одного терапевтического средства (например, стимулятор sGC и один или несколько дополнительных терапевтических агентов). Использование терминов не ограничивает порядок, по которому субъекту вводят терапевтические средства (например, стимулятор sGC и дополнительные терапевтические агенты).

В некоторых вариантах осуществления стимулятор sGC вводят до, в то же время или после начала лечения другим терапевтическим агентом.

В некоторых вариантах осуществления вышеуказанных способов и применений дополнительный терапевтический агент и стимулятор sGC вводят одновременно. В других вариантах осуществления вышеуказанных способов и применений дополнительный терапевтический агент и стимулятор sGC вводят последовательно или отдельно.

В некоторых вариантах осуществления вышеуказанные фармацевтические композиции или наборы содержат (а) стимулятор sGC, как обсуждалось выше, или его фармацевтически приемлемую соль, и (b) фармацевтически приемлемый носитель, среду для лекарственного средства или вспомогательное вещество. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция или набор содержит (а) один или несколько дополнительных терапевтических агентов, как обсуждалось выше, или его фармацевтически приемлемую соль и (b) фармацевтически приемлемый носитель, среду для лекарственного средства

или вспомогательное вещество. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит (i) стимулятор sGC, как обсуждалось выше, или его фармацевтически приемлемую соль, (ii) один или несколько дополнительных терапевтических агентов, как обсуждалось выше, или его фармацевтически приемлемую соль, и (iii) фармацевтически приемлемый носитель, несущую среду для лекарственного средства или вспомогательное вещество.

Стимуляторы sGC и фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, могут быть использованы в комбинированной терапии с одним или несколькими дополнительными терапевтическими агентами. Для комбинированной обработки более чем одним активным агентом дополнительные активные агенты могут находиться в одной и той же дозированной форме или в отдельных лекарственных формах. В том случае, когда дополнительные активные агенты присутствуют в отдельных лекарственных формах, активные агенты могут быть введены отдельно или в сочетании с стимулятором sGC. Кроме того, введение одного агента может быть осуществлено до, одновременно или после введения другого агента.

При совместном введении с другими агентами, например, при совместном применении с другим стимулятором sGC, аргинином и т.д., "эффективное количество" второго агента будет зависеть от типа используемого лекарственного средства. Подходящие дозы известны для одобренных агентов и могут быть скорректированы квалифицированным специалистом в соответствии с состоянием субъекта, типом состояния(состояний), подвергаемым лечению, и количеством используемого в настоящем документе соединения. В случаях, когда явно не указано количество, следует применять эффективное количество. Например, описанные в настоящем документе соединения могут вводиться субъекту в диапазоне доз от примерно 0,001 до примерно 100 мг/кг массы тела в день, от примерно 0,001 до примерно 50 мг/кг массы тела в день, от примерно 0,001 до примерно 30 мг/кг массы тела в день, от примерно 0,001 до примерно 10 мг/кг массы тела/день.

Когда используется "комбинированная терапия", эффективное количество может быть достигнуто с использованием первого количества стимулятора sGC или его фармацевтически приемлемой соли и второго количества дополнительного подходящего терапевтического агента (например, другого стимулятора sGC, аргинина, модулятора NO, модулятора cGMP, терапевтического средства, которое увеличивает функцию синтазы оксида азота и т.д.).

В одном варианте осуществления настоящего изобретения стимулятор sGC и дополнительный терапевтический агент вводят в эффективном количестве (т.е. каждый в количестве, которое будет терапевтически эффективным, если вводится отдельно). В другом варианте осуществления стимулятор sGC и дополнительный терапевтический агент вводят в количестве, которое само по себе не оказывает терапевтического эффекта ("субтерапевтическая доза"). В еще одном варианте осуществления стимулятор sGC можно вводить в эффективном количестве, тогда как дополнительный терапевтический агент вводят в субтерапевтической дозе. В еще одном варианте осуществления стимулятор sGC можно вводить в субтерапевтической дозе, тогда как дополнительный терапевтический агент, например подходящий противовоспалительный агент, вводят в эффективном количестве.

"Совместное введение" включает введение первого и второго количеств соединений, по существу, одновременно, например, в одной фармацевтической композиции, например, капсула или таблетка, имеющая фиксированное соотношение первого и второго количеств, или нескольких отдельных капсул или таблеток для каждого. Кроме того, совместное введение также включает использование каждого соединения последовательно в любом порядке. Когда совместное введение включает отдельное введение первого количества стимулятора sGC и второго количества дополнительного терапевтического агента, соединения вводят достаточно близко по времени, чтобы получить желаемый терапевтический эффект. Например, интервал 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 эффективность, растворимость, биодоступность, период полувыведения в плазме и кинетический профиль. Например, стимулятор sGC и второй терапевтический агент можно вводить в любом порядке в течение примерно 24 ч друг после друга, в течение примерно 16 ч друг после друга, в течение примерно 8 ч друг после друга, в течение примерно 4 ч друг после друга, в пределах примерно 1 ч друг после друга или в течение примерно 30 мин друг после друга, в течение примерно 5 мин друг после друга и т.д.

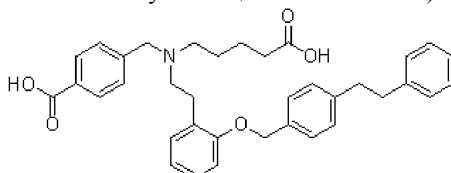
Более конкретно первое терапевтическое средство (например, профилактически или терапевтически используемый стимулятор sGC) может быть введено субъекту до (например, за 5 мин, 15 мин, 30 мин, 45 мин, 1 ч, 2 ч, 4 ч, 6 ч, 12 ч, 24 ч, 48 ч, 72 ч, 96 ч, 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 8 недель или 12 недель), одновременно или после (например, через 5 мин, 15 мин, 30 мин, 45 мин, 1 ч, 2 ч, 4 ч, 6 ч, 12 ч, 24 ч, 48 ч, 72 ч, 96 ч, 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 8 недель или 12 недель спустя) введения второго терапевтического средства (например, дополнительного терапевтического агента или профилактического средства, описанного в настоящем документе).

Комбинированные терапевтические средства.

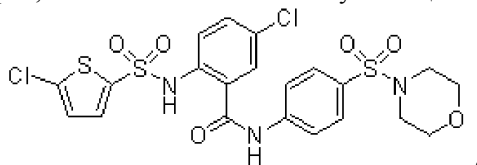
В некоторых вариантах осуществления вышеуказанных способов, применений, композиций и наборов дополнительный терапевтический агент или агенты могут быть выбраны из одного или нескольких

из следующих:

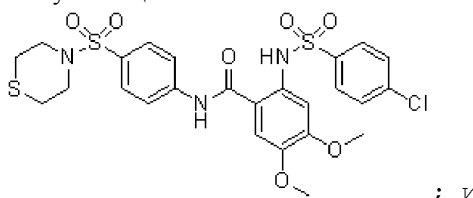
- (1) эндотелиальный релаксирующий фактор (EDRF) или NO-газ;
- (2) NO-доноры, такие как нитрозотиол, нитрит, сиднонимин, NONOaT, N-нитрозамин, N-гидроксиламин, нитрозимин, нитрогирозин, диазетиндиоксин, оксатриазол-5-имин, оксим, гидроксиламин, N-гидроксигуанидин, гидроксимочевина или фуроксан. Некоторые примеры этих типов соединений включают глицерилтринитрат (также известный как GTN, нитроглицерин, нитроглицерин и тринитроглицерин), нитратный эфир глицерина; нитропруссид натрия (SNP), где молекула оксида азота координирована с металлическим железом, образуя квадратный бипирамидальный комплекс; 3-морфолиносиднонимин (SIN-1), цвиттерионное соединение, образованное объединением морфолина и сиднонимина; S-нитрозо-N-ацетилпеницилламин (SNAP), производное N-ацетилированной аминокислоты с функциональной группой нитрозотила; диэтилентриамин/NO (DETA/NO), соединение оксида азота, ковалентно связанное с диэтилентриамином; м-нитроксиметилфениловый эфир ацетилсалициловой кислоты. Более конкретные примеры некоторых из этих классов NO-доноров включают классические нитровазодилататоры, такие как органические нитратные и нитритные эфиры, включая нитроглицерин, амилнитрат, изосорбид динитрат, изосорбид 5-мононитрат и никорандил; изосорбид (Dilatrate®-SR, Imdur®, Ismo®, Isordil®, Isordil®, Titradoze®, Monoket®), 3-морфолиносиднонимин; линсидомин хлоридат (SIN-1); S-нитрозо-N-ацетилпеницилламин (SNAP); S-нитрозоглутатион (GSNO), нитропруссид натрия, моноэтиловый эфир S-нитрозоглутатиона (GSNO-сложный эфир), 6-(2-гидрокси-1-метилнитрозогидразино)-N-метил-1-гексанамин или диэтиламин-NONOaT;
- (3) другие вещества, которые усиливают концентрации cGMP, такие как производные протопорфина IX, арахидоновой кислоты и фенилгидразина;
- (4) субстраты синтазы оксида азота, например аналоги на основе 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 homo-Arg, homo-NOHA, N-трет-бутилокси- и N-(3-метил-2-бутинил)окси-L-аргинин, канаванин, эпсилон гуанидин-капроновая 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 несут заместители -F, -Cl, -метил, -OH, соответственно); производные гуанидина, такие как 3-(трифторметил)пропилгуанидин;
- (5) соединения, которые усиливают транскрипцию eNOS;
- (6) NO-независимый heme-независимый активатор sGCs, включая, но этим не ограничиваясь, BAY 58-2667 (описанный в патентной публикации DE 19943635)



HMR-1766 (атацигуат натрия, описанный в патентной публикации WO 2000002851)



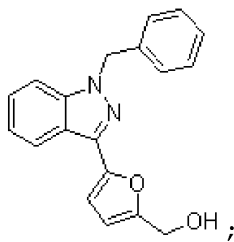
S 3448 (2-(4-хлор-фенилсульфониламино)-4,5-диметокси-N-(4-(тиоморфолин-4-сульфонил)фенил)бензамид (описанный в патентных публикациях DE 19830430 и WO 2000002851)



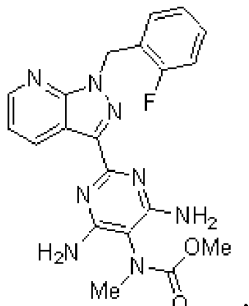
HMR-1069 (Sanofi-Aventis);

- (7) Heme-зависимый, NO-независимый стимулятор sGCs включая, но этим не ограничиваясь, YC-1 (см. патентные публикации EP 667345 и DE 19744026)

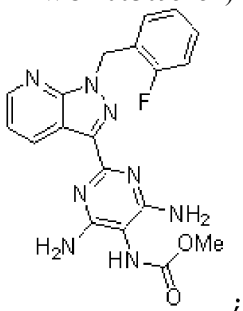
038096



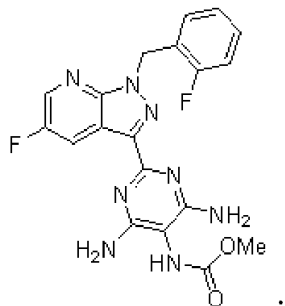
риоцигуат (BAY 63-2521, Adempas®, описанный в DE 19834044)



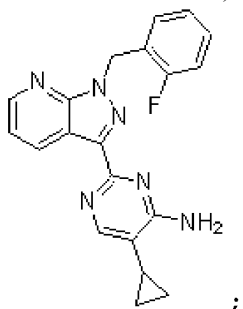
нелицигуат (BAY 60-4552, описанный в WO 2003095451)



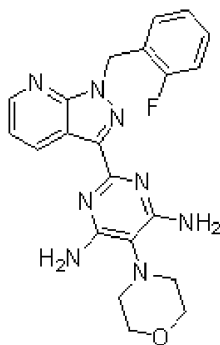
верицигуат (BAY 1021189)



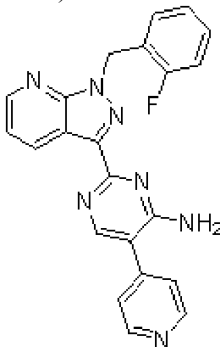
BAY 41-2272 (описанный в DE 19834047 и DE 19942809)



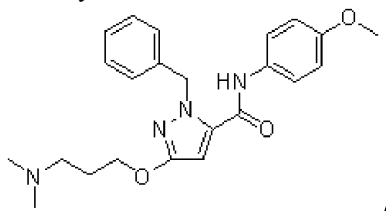
BAY 41-8543 (описанный в DE 19834044)



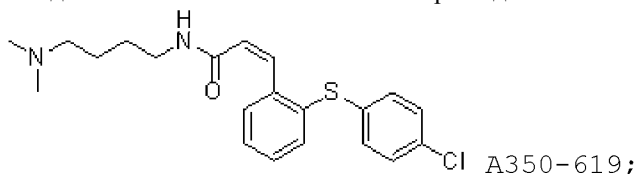
этрицигуат (описанный в WO 2003086407) ;



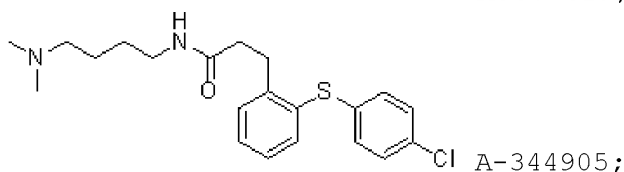
CFM-1571 (описанный в патентной публикации WO 2000027394) ;



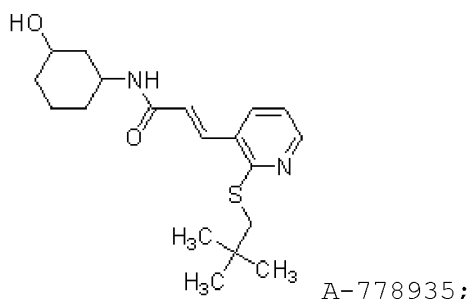
A-344905, его акриламидный аналог A-350619 и аминопиримидиновый аналог A-778935



A350-619;



A-344905;



A-778935;

и другие стимуляторы sGC, описанные в одной из публикаций US 20090209556, US 8455638, US 20110118282 (WO 2009032249), US 20100292192, US 20110201621, US 7947664, US 8053455 (WO 2009094242), US 20100216764, US 8507512 (WO 2010099054), US 20110218202 (WO 2010065275), US 20130012511 (WO 2011119518), US 20130072492 (WO 2011149921), US 20130210798 (WO 2012058132), и другие соединения, описанные в Tetrahedron Letters (2003), 44 (48): 8661-8663;

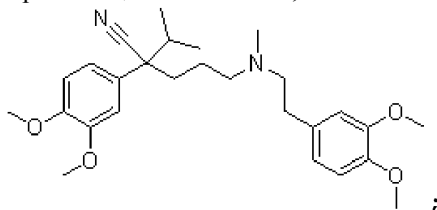
(8) соединения, которые ингибируют разложение cGMP, такие как ингибиторы PDE5, такие как, например, силденафил (Viagra®) и родственные агенты, такие как

аванафил, лоденафил, мироденафил, силденафил цитрат (Revatio®), тадалафил (Cialis® или Adcirca®), варденафил (Levitra®) и уденафил; алпростадил; дипиридабол и PF-00489791; и ингибиторы PDE9, такие как, например, PF-04447943;

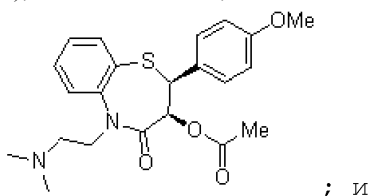
(9) блокаторы кальциевых каналов следующих видов: дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов, такие как

амлодипин (Norvasc®), аранидипин (Sapresta®), азелнидипин (Calblock®), барнидипин (HypoCa®), бенидипин (Coniel®), цилнидипин (Atelec®, Cinalong®, Siscard®), клеvidипин (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®), исадипин (Lomir®);

фенилалкиламиноновые блокаторы кальциевых каналов, такие как верапамил (Calan®, Isoptin®)



и галлопамил (Procorum®, D600); бензотиазепины, такие как дилтиазем (Cardizem®)



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

(10) антагонисты эндотелиновых рецепторов (ERA), такие как двойной антагонист (ET_A и ET_B) эндотелинового рецептора бозентан (Tracleer®), ситаксентан (Thelin®) или амбризентан (Letairis®);

(11) производные простаглицина или аналоги, такие как простаглицин (простаглицин I₂), эпопростенол (синтетический простаглицин, Flolan®), трепростинил (Remodulin®), илопрост (Ilomedin®), илопрост (Ventavis®); и пероральные и ингаляционные формы of Remodulin®, находящиеся в разработке;

(12) антигиперлипидемические средства, такие как следующего вида:

секвестранты желчных кислот, такие как холестирамин, колестипол, колистилэн, козезевелам или севеламер;

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

ингибиторы абсорбции холестерина, такие как эзетимиб;

другие агенты, снижающие уровень липидов, такие как этиловый эфир икосапента, этиловые эфиры омега-3-кислот, редукол;

производные фибровой 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 абсорбцию холестерина в кишечнике (эзетимиб и другие), и фибратов; и

антитромбоцитарные терапевтические средства, такие как бисульфат клопидогреля;

(13) антикоагулянты, такие как следующего вида:

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

гепарин и 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) антитромбоцитарные препараты, такие как, например, клопидогрел, тиклопидин, дипиридабол и аспирин;

(15) ингибиторы АСЕ, например, следующих видов:

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

агенты, содержащие дикарбоксилат, такие как эналаприл, (Vasotec/Renitec®), рамиприл (Altace®/

Tritace®/Ramace®/Ramiwin®), хинаприл (Accupril®), периндоприл (Coversyl®/Aceon®), лизиноприл (Lisodur®/Lopril®/Novatec®/Prinivil®/Zestril®) и беназеприл (Lotensin®);

агенты, содержащие фосфонат, такие как фозиноприл;

природные ингибиторы АССЕ, такие как казокинины и лактокинины, которые являются продуктами распада казеина и сыворотки, и которые естественным образом появляются после употребления молочных продуктов, особенно кисломолочных продуктов;

лактотрипептиды Val-Pro-Pro и Ile-Pro-Pro, которые образуются пробиотиком *Lactobacillus helveticus* или получаемые из казеина, также имеющие АСЕ-ингибирующее и антигипертензивное действия;

другие ингибиторы АСЕ, такие как алацеприл, делаприл, цилазаприл, имидаприл, трандолаприл, темокаприл, моэксиприл и спираприл;

(16) дополнительная кислородная терапия;

(17) β -блокаторы, такие как следующего вида: неселективные агенты, такие как алпренолол, буциндолол, картеолол, карведилол, лабеталол, надолол, пенбутолол, пиндолол, окспренолол, ацебутолол, соталол, мепиндолол, целипролол, аротинолол, тертатолол, амосулолол, нипрадилол, пропранолол и тимолол;

β_1 -селективные агенты, такие как ацебутолол, атенолол, бетаксоллол, бисопролол, целипролол, добутамина гидрохлорид, ирсогладиновый малеат, карведилол, талинолол, эсмолол, метопролол и небиволол; и

β_2 -селективные агенты, такие как бутаксиман;

(18) антиаритмические средства, такие как следующего типа:

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

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, сипамид, металазон, индапамид, циклетанин; петлевые диуретики, такие как фуросемид и торасемид; калийсберегающие диуретики, такие как амилорид, спиронолактон, канреонат калия, эплеренон и триамтерен; комбинации этих агентов; другие диуретики, такие как ацетазоламид и карперитид;

(20) вазодилаторы прямого действия, такие как гидролазин гидрохлорид, диазоксид, нитропруссид натрия, кадразазин; другие сосудорасширяющие средства, такие как изосорбида динитрат и изосорбид 5-мононитрат;

(21) экзогенные вазодилаторы, такие как Adenocard® и α -блокаторы;

(22) антагонисты α -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 салбутамол или альбутерол (Ventolin®) и тербуталин;

β_2 -агонисты длительного действия (LABA), такие как сальметерол и формотерол;

антихолинергические средства, такие как ипратропий и тиотропий; и

теофиллин, бронходилататор и ингибитор фосфодиэстеразы;

(24) кортикостероиды, такие как беклометазон, метилпреднизолон, бетаметазон, преднизон, преднизолон, триамцинолон, дексаметазон, флутиказон, флунизолид, гидрокортизон и аналоги кортикостероидов, такие как будесонид;

(25) пищевые добавки, такие как, например, масла с омега-3; фолиевая кислота, ниацин, цинк, медь, корень корейского красного женьшеня, гинкго, кора сосны, *Tribulus terrestris*, аргинин, *Avena sativa*, эпимедиум, корень мака, *mūira puama*, *saw palmetto* и шведская цветочная пыльца; витамин С, витамин Е, витамин К2; тестостероновые добавки, трансдермальный препарат тестостерона в форме пластыря, зораксель, налтрексон, бормеланоид и меланотан II;

(26) антагонисты рецептора PGD2;

(27) иммунодепрессанты, такие как циклоспорин (циклоспорин А, Sandimmune®, Неорал®), такролимус (FK-506, Prograf®), рапамицин (Sirolimus®, Rapamune®) и другие иммунодепрессанты типа FK-506, микофенолят, например микофенолята мофетил (CellCept®);

(28) нестероидные антиастматические средства, такие как β_2 -агонисты, такие как тербуталин, метапротеренол, фенотерол, изоэтарин, альбутерол, сальметерол, битолтерол и пирбутерол; комбинации β_2 -агонистов и кортикостероидов, такие как сальметерол-флутиказон (Advair®), формотерол-будесонид (Symbicort®), теофиллин, кромолин, кромолин-натрий, недокромил, атропин, ипратропий, ипратропия бромид и ингибиторы биосинтеза лейкотриенов (zileuton, BAY1005);

(29) нестероидные противовоспалительные препараты (NSAID), такие производные пропионовой кислоты как алминопрофен, беноксапрофен, буклоксовая кислота, карпрофен, фенбуфен, фенопрофен, флупрофен, флурбипрофен, ибупрофен, индопрофен, кетопрофен, миропрофен, напроксен, оксапрозин, пирпрофен, прапрофен, супрофен, тиaproфеновая кислота и тиоксапрофен); производные уксусной

кислоты, такие как индометацин, ацетметацин, алклофенак, клиданак, диклофенак, фенклофенак, фенкло-
заявая кислота, фентиазак, фуурофенак, ибуфенак, изоксепак, оксипинак, сулиндак, тиопинак, толметин,
зидометацин и зомепирак; производные фенамовой кислоты, такие как флуфенамовая кислота, меклофе-
намовая кислота, мефенамовая кислота, нифлумовая кислота и толфенамовая кислота; производные би-
фенилкарбоновой кислоты, такие как дифлунизал и флуфенизал; оксикамы, такие как изоксикам, пирок-
сикам, судоксикам и теноксикам; салицилаты, таких как ацетилсалициловая кислота и сульфасалазин; и
пиразолоны, такие как апазон, безпиперилон, фепразон, мофебутазон, оксифенбутазон и фенилбутазон;

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

(31) противодиабетические агенты, такие как инсулин и миметики инсулина; сульфанилмочевины,
такие как глибурид, глибенкламид, глипизид, гликлазид, гликвидон, глимепирид, меглинатид, толбута-
мид, хлорпропамид, ацетогексамид и толазамид; бигуаниды, такие как метформин (Glucophage®); инги-
биторы α -глюкозидазы, такие как акарбоза, эпалрестат, воглибоза, миглитол; соединения триазалидино-
на, такие как росиглитазон (Avandia®), троглитазон (Rezulin®), циглитазон, пиоглитазон (Actos®) и энг-
литазон; инсулиновые сенсibilizаторы, такие как пиоглитазон и росиглитазон; стимуляторы секреции
инсулина, такие как репаглинид, натеглинид и митиглинид; миметики инкретина, такие как эксенатид и
лираглутид; аналоги амилина, такие как прамлинтид; агенты, снижающие уровень глюкозы, такие как
пиколинат хрома, при необходимости в сочетании с биотином; ингибиторы DPP-IV, такие как ситаглип-
тин (Januvia®), вилдаглиптин (Galvus®), саксаглиптин (Onglyza®), линаглиптин (Tradjenta®), анаглип-
тин (Sanwa®), тенелиглиптин, алоглиптин, трелаглиптин, гемиглиптин, дутоглиптин и омариглиптин
(MK-3102); агонисты GLP-1, такие как эксенатид (Byetta®/Bydureon®), лираглутид (Victoza®,
Saxenda®), lixisenatide (Lixumia®), албиглутид (Tanzeum®), дулаглутид (Trulicity®);

(32) агенты, повышающие уровень HDL холестерина, такие как анацетрапиб и далцетрапиб;

(33) лекарственные средства против ожирения, такие как гидрохлорид метамфетамина (Desoxyn®),
гидрохлорид амфепрамона (Tenuate®), фентермин (Ionamin®), гидрохлорид бензфетамина (Didrex®),
тартрат фендиметразина (Bontril®, Prelu-2®, Plegine®), мазиндол (Sanorex®), орлистат (Xenical®), моно-
гидрат гидрохлорида сибутрамина (Meridia®, Reductil®), римонабант (Acomplia®), амфепрамон, пико-
линат хрома; комбинации, такие как фентермин/топирамат, бупропион/налтрексон, сибутрамин/мет-
формин, бупропион SR/зонисамид SR, салметерол, ксинафоат/флутиказон пропионат; гидрохлорид лор-
кезерина, фентермин/топирамат, цетилистат, эксенатид, лираглутид, гидрохлорид метформина, сибутра-
мин/метформин, бупропион SR/зонисамид SR, CORT-108297, канаглифлозин, пиколинат хрома, GSK-
1521498, LY-377604, метрелептин, обинепитид, P-57AS3, PSN-821, салметерол ксинафоат/флутиказон
пропионат, вольфраматы натрия, соматропин (рекомбинантный), тезаморелин, тезофензин, вельнерит, зо-
нисамид, гемиоксалат белораниба, инсулинотропин, ресвератрол, собетиром, тетрагидроканнабиварин и
 β -лапахон;

(34) блокаторы рецепторов ангиотензина, такие как лозартан, валсартан, кандесартан, цилексетил,
эпросартан, ирбесартан, телмисартан, олмесартан, медоксомил, азилсартан и медоксомил;

(35) ингибиторы ренина, такие как алискирен гемифумарат;

(36) агонисты α -2-адренорецепторов центрального действия, такие как метилдопа, клонидин и гу-
анфацин;

(37) блокаторы адренергических нейронов, такие как гуанетидин и гуанадрел;

(38) агонисты I-1 имидазолиновых рецепторов, такие как рилменидина дигидрофосфат и моксонидин
гидрохлорид гидрат;

(39) антагонисты альдостерона, такие как спиронолактон и эплеренон;

(40) активаторы калиевых каналов, такие как пинацидил;

(41) агонисты дофамина D1, такие как мезилат фенолдопама; другие агонисты дофамина, такие как
ибопамин, допексамин и докарпамин;

(42) антагонисты 5-HT₂, такие как кетансерин;

(43) антагонисты вазопрессина, такие как толваптан;

(44) сенсibilizаторы кальциевых каналов, такие как левосимендан, или активаторы, такие как ни-
корандил;

(45) ингибиторы PDE-3, такие как амринон, милринон, эноксимон, веснаринон, пимобендан и ол-
принон;

(46) активаторы аденилатциклазы, такие как колфорсина даропата гидрохлорид;

(47) положительные инотропные агенты, такие как дигоксин и метилдигоксин; метаболические
кардиотонические агенты, такие как убидекаренон; мозговые натрийуретические пептиды, такие как не-
сиритид;

(48) препараты, используемые для лечения эректильной дисфункции, такие как альпростадил, авип-
тадил и фентоламин мезилат;

(49) агонисты PPAR, такие как фибраты (клофибрат, гемфиброзил, ципрофибрат, безафибрат и фенофибрат); тиазолидиндионы; сароглитазар;

(50) агонисты FXR, такие как кафестол, хенодесоксихолевая кислота, обетихоловая кислота и фексарамин;

(51) ингибиторы каспазы;

(52) моноклональные антитела LOXL2;

(53) ингибиторы ацетил Со-А карбоксилазы (ACC);

(54) антагонисты CCR2/CCR5;

(55) конъюгаты жирных кислот/желчных кислот;

(56) ингибиторы галектина-3;

(57) урсодезоксихолевая кислота (UDCA);

(58) ингибиторы DGAT1;

(59) ингибиторы неприлизина (НЭП), такие как сакубитрил;

(60) комбинации ингибиторов NEP с антагонистами рецепторов ангиотензина, таких как энтресто (LCZ696), комбинация валсартана и сакубитрила; и

(61) IMM-124E (порошок молозива крупного рогатого скота от коров, иммунизированных LPS).

Фармацевтические композиции и способы их введения.

Описанные в настоящем документе соединения и их фармацевтически приемлемые соли могут быть представлены в виде фармацевтических композиций или "составов".

Типичный состав получают путем смешивания описанного в настоящем документе соединения или его фармацевтически приемлемой соли и носителя, разбавителя или вспомогательного вещества. Подходящие носители, разбавители и вспомогательные вещества хорошо известны специалистам в данной области и включают такие материалы, как углеводы, воски, водорастворимые и/или набухающие полимеры, гидрофильные или гидрофобные материалы, желатин, масла, растворители, воду и т.п. Используемые конкретный носитель, разбавитель или вспомогательное вещество будут зависеть от средств и целей, для которых формулируется состав, описанный в настоящем документе. Растворители обычно выбирают на основе растворителей, признанных специалистами в данной области техники как безопасные (например, описанные в базе данных GRAS (общепризнанная как безопасная)) для введения млекопитающему. Обычно безопасными растворителями являются нетоксичные водные растворители, такие как вода и другие нетоксичные растворители, которые растворимы в воде или смешиваются с ней. Подходящие водные растворители включают воду, этанол, пропиленгликоль, полиэтиленгликоли (например, PEG400, PEG300) и т.д. и их смеси. Составы могут также включать другие типы вспомогательных веществ, такие как один или несколько буферов, стабилизирующих агентов, антиадгезивов, поверхностно-активных веществ, смачивающих агентов, смазывающих агентов, эмульгаторов, связующих веществ, суспендирующих агентов, разрыхлителей, наполнителей, сорбентов, покрытий (например, энтеросолюбильное или медленное высвобождающее), консервантов, антиоксидантов, придающих непрозрачность агентов, глидантов, вспомогательных веществ, используемых в производственном процессе, красителей, подсластителей, отдушек, ароматизаторов и других известных добавок для обеспечения эстетичного представления лекарственного средства (т.е. соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтической композиции) или для помощи в производстве фармацевтического продукта (т.е. лекарственного средства).

Составы могут быть получены с использованием обычных методов растворения и смешивания. Например, нерасфасованное лекарственное вещество (т.е. одно или несколько соединений, описанных в настоящем документе, их фармацевтически приемлемая соль или стабилизированная форма соединения, такая как комплекс с производным циклодекстрина или другим известным комплексообразующим агентом) растворяют в подходящем растворителе в присутствии одного или нескольких вспомогательных веществ, описанных выше. Соединение, имеющее требуемую степень чистоты, необязательно смешивают с фармацевтически приемлемыми разбавителями, носителями, вспомогательными веществами или стабилизаторами в виде лиофилизированной композиции, измельченного порошка или водного раствора. Состав может быть изготовлен путем смешивания при температуре окружающей среды при соответствующем pH и с желаемой степенью чистоты с физиологически приемлемыми носителями. pH состава зависит главным образом от конкретного применения и концентрации соединения, но может составлять от около 3 до около 8.

Соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль обычно формулируют в фармацевтические лекарственные формы для обеспечения легко контролируемой дозы лекарственного средства и для обеспечения соблюдения пациентом предписанного режима. Фармацевтические составы соединений, описанных в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемых солей могут быть получены для различных путей и типов введения. Для одного и того же соединения могут существовать различные лекарственные формы. Количество активного ингредиента, которое можно комбинировать с веществами-носителями для получения разовой лекарственной формы, может изменяться в зависимости от получающего лечение субъекта и конкретного способа введения. Например, состав с замедленным высвобождением, предназначенный для перорального введения людям, может со-

держат приблизительно от 1 до 1000 мг активного материала, смешанного с подходящим и удобным количеством материала носителя, который может варьироваться от примерно 5 до примерно 95% от общей массы композиции (масса:масса). Фармацевтическая композиция может быть получена для обеспечения легко измеряемых количеств для введения. Например, водный раствор, предназначенный для внутривенной инфузии, может содержать от примерно 3 до 500 мкг активного ингредиента на 1 мл раствора, чтобы можно было проводить инфузию подходящего объема со скоростью около 30 мл/ч.

Фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, будут состояться, дозироваться и вводиться методом, т.е. количествами, концентрациями, графиками, курсами, с несущими средами для лекарственных средств и путем введения в соответствии с надлежащей медицинской практикой. Факторы, которые следует учитывать в данном контексте, включают конкретное нарушение, подлежащее лечению, конкретного человека или млекопитающего, подлежащих лечению, клиническое состояние отдельного пациента, причину нарушения, участок для доставки агента, способ введения, схему введения и другие факторы, известные практикующим врачам, такие как возраст, вес и реакция отдельного пациента.

Приемлемыми разбавителями, носителями, эксципиентами и стабилизаторами являются такие, которые являются нетоксичными для реципиента в используемых дозах и концентрациях, и включают буферы, такие как фосфатный, цитратный и других органических кислот; антиоксиданты, включая аскорбиновую кислоту и метионин; консерванты (например, октадецилдиметилбензиламмоний хлорид гексаметония хлорид, хлорид бензалкония, бензэтоний хлорид; фенол, бутиловый или бензиловый спирт; алкил парабены, такие как метил или пропил парабен; катехол; резорцинол; 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; хелатирующие агенты, такие как EDTA; сахара, такие как сахароза, маннитол, трегалоза или сорбитол; образующие соли каунтер-ионы, такие как натрия; комплексы металлов (например, белковые комплексы Zn); и/или неионные поверхностно-активные вещества, такие как TWEEN™, PLURONICS™ или полиэтиленгликоль (PEG). Активные фармацевтические ингредиенты могут быть также заключены в микрокапсулы, полученные, например, с помощью методов коацервации или межфазной полимеризации, например микрокапсулы из гидроксиметилцеллюлозы или желатина и микрокапсулы из поли(метилметакрилата), соответственно, в коллоидных системах доставки лекарств (например, липосомы, альбуминовые микросферы, микроэмульсии, наночастицы и микрокапсулы) или в макроэмульсиях. Такие методы описаны в обзоре Remington's: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition, University of the Sciences in Philadelphia, Eds., 2005 (далее "Remington's").

"Контролируемые системы доставки лекарственных средств" доставляют лекарственное средство в организм способом, который точно контролируется в соответствии с лекарственным средством и условиями лечения. Основной целью является достижение терапевтической концентрации лекарственного средства в месте действия в течение желаемого периода времени. Термин "контролируемое высвобождение" часто используется для обозначения различных способов, которые модифицируют высвобождение лекарственного средства из лекарственной формы. Этот термин включает препараты, обозначенные как "с пролонгированным высвобождением", "с отсроченным высвобождением", "с модифицированным высвобождением" или "с замедленным высвобождением".

"Препараты с замедленным высвобождением" являются наиболее распространенными воплощениями контролируемого высвобождения. Подходящие примеры препаратов с замедленным высвобождением включают полупроницаемые матрицы твердых гидрофобных полимеров, содержащих соединение, причем матрицы находятся в виде формованных изделий, например пленок или микрокапсул. Примеры матриц с замедленным высвобождением включают сложные полиэфиры, гидрогели (например, поли(2-гидроксиэтилметакрилат) или поли(виниловый спирт)), полилактиды (патент США № 3773919), сополимеры L-глутаминовой кислоты и гамма-этил-L-глутамата, неразлагаемый этиленвинилацетат, разлагаемые сополимеры молочной кислоты и гликолевой кислоты и поли-D(-)-3-гидроксимасляную кислоту.

"Гастроретенентные составы" представляют собой препараты, предназначенные для увеличения времени удерживания в полости желудка. В некоторых случаях они используются тогда, когда лекарственное средство преимущественно или в первую очередь абсорбируется через желудок, предназначены для непосредственного лечения желудка, или когда растворение или абсорбция лекарственного средства способствуют абсорбции лекарственного средства, обеспечивая длительное воздействие на желудочные кислоты. Примеры гастроретенентных препаратов включают, но этим не ограничиваются, составы с высокой плотностью, где плотность состава выше, чем у жидкости в желудке; плавающие составы, которые могут плавать поверх жидкостей в желудке благодаря повышенной плавучести или меньшей плотности препарата; временно расширяемые составы, которые на какое-то время являются большими, чем отверстие желудка; муко- и био-адгезивные составы; набухающие гелевые составы; и in situ гелеобразующие составы (см., например, Bhardwaj, L. et al. African J. of Basic & Appl. Sci. 4(6): 300-312 (2011)).

Также могут быть получены препараты с быстрым высвобождением. Цель этих составов заключа-

ется в том, чтобы как можно быстрее доставить лекарственное средство в кровоток и к месту его воздействия. Например, для быстрого растворения большинство таблеток спроектированы для быстрого распада на гранулы и последующей дезагрегации на мелкие частицы. Это обеспечивает большую площадь поверхности, доступную для растворяющей среды, что приводит к более быстрой скорости растворения.

Имплантируемые устройства, покрытые соединением по настоящему изобретению, являются еще одним вариантом осуществления настоящего изобретения. Соединения также могут покрывать имплантируемые медицинские устройства, такие как бусины, или включены в состав вместе с полимером или другим веществом для обеспечения "лекарственного депо", что позволяет высвободить лекарство в течение более длительного периода времени, чем введение водного раствора лекарственного средства. Подходящие покрытия и общий метод получения покрытых имплантируемых устройств описаны в патентах США №№ 6099562, 5886026 и 5304121. Покрытия обычно представляют собой биосовместимые полимерные материалы, такие как гидрогелевый полимер, полиметилдисилоксан, поликапролактон, полиэтиленгликоль, полимолочную кислоту, этиленвинилацетат и их смеси. Покрытия могут быть дополнительно покрыты подходящим верхним слоем фторсиликона, полисахаридов, полиэтиленгликоля, фосфолипидов или их комбинаций для придания им характеристик контролируемого высвобождения в композиции.

Составы включают такие, которые являются подходящими для описанных в настоящем документе способов введения. Составы могут быть удобно представлены в виде стандартной дозированной формы и могут быть получены любыми способами, хорошо известными в области фармации. Описание методов и составов обычно можно найти в Remington's. Такие способы включают стадию объединения активного ингредиента с носителем, который составляет один или несколько вспомогательных ингредиентов. Обычно составы получают путем равномерного и тщательного объединения активного ингредиента с жидкими носителями или тонкоизмельченными твердыми носителями или ими обоими и затем, при необходимости, формованием продукта.

Термины "ввод", "вводимый" или "введение" в отношении соединения, композиции или состава по изобретению означает введение соединения в организм животного, нуждающегося в лечении. Когда соединение по изобретению представлено в комбинации с одним или несколькими другими активными агентами, "введение" и его варианты, как понятно, включают одновременное и/или последовательное введение соединения и других активных агентов.

Композиции, описанные в настоящем документе, могут быть введены системно или местно, например, перорально (например, с использованием капсул, порошков, растворов, суспензий, таблеток, сублингвальных таблеток и т.п.), путем ингаляции (например, с помощью аэрозоля, газа, ингалятора, небулайзера или т.п.), в уши (например, с использованием ушных капель), местно (например, с использованием кремов, гелей, линиментов, лосьонов, мазей, паст, чрескожных пластырей и т.д.), офтальмологически (например, с помощью глазных капель, глазных гелей, офтальмических мазей), ректально (например, с использованием клизмы или суппозитория), назально, буккально, вагинально (например, с использованием спринцеваний, внутриматочных средств, вагинальных суппозитория, вагинальных колец или таблеток и т.д.), через имплантированный резервуар или т.п., или парентерально в зависимости от тяжести и вида болезни, подвергаемой лечению. Термин "парентеральный", как он используется в настоящем документе, включает, но этим не ограничивается, подкожную, внутривенную, внутримышечную, внутрисуставную, интратермальную, интратекальную, внутрипеченочную, внутриочаговую и интракраниальную инъекцию или методы инфузии. В конкретных вариантах осуществления композиции вводят перорально, внутрибрюшинно или внутривенно.

Фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, могут быть введены перорально в любой приемлемой для перорального применения лекарственной форме, включая, но этим не ограничиваясь, капсулы, таблетки, водные суспензии или растворы. Жидкие лекарственные формы для перорального введения включают, но этим не ограничиваются, фармацевтически приемлемые эмульсии, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. В дополнение к активному ингредиенту, жидкие лекарственные формы могут содержать инертные разбавители, обычно применяемые согласно уровню техники, например, такие как вода или другие растворители, солюбилизующие агенты и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, диметилформамид, масла (в частности, хлопковое, арахисовое, кукурузное, масло зародышей пшеницы, оливковое, касторовое и кунжутное масло), глицерин, тетрагидрофуриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры сорбитана и жирных кислот, а также их смеси. Помимо инертных разбавителей, композиции для перорального применения могут также включать адъюванты, такие как смачивающие агенты, эмульгирующие и суспендирующие агенты, подслащивающие, вкусовые и ароматизирующие агенты.

Твердые лекарственные формы для перорального введения включают капсулы, таблетки, пилюли, порошки и гранулы. В таких твердых лекарственных формах активное соединение смешивают по меньшей мере с одним инертным фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом или носителем, таким как цитрат натрия или дикальцийфосфат, и/или а) наполнителями или сухими разбавителями, такими как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и кремниевая кислота, б) связующими вещества-

ми, такими как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидинон, сахароза и аравийская камедь, с) увлажнителями, такими как глицерин, d) разрыхлителями, такими как агар-агар, карбонат кальция, картофельный или тапиоковый крахмал, альгиновая кислота, некоторые силикаты и карбонат натрия, e) агентами, замедляющими растворение, такими как парафин, f) ускорителями абсорбции, такими как соединения четвертичного аммония, g) смачивающими агентами, 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 непокрытыми или могут быть покрыты известными способами, включая микрокапсулирование, чтобы замаскировать неприятный вкус или замедлить разрушение и адсорбцию в желудочно-кишечном тракте и тем самым обеспечить устойчивое действие в течение более длительного периода. Например, для задержки высвобождения может быть использовано вещество, такое как глицерилмоностеарат или глицерилдистеарат. Может быть использован водорастворимый материал для маскировки вкуса, такой как гидроксипропилметилцеллюлоза или гидроксипропилцеллюлоза.

Составы описанного в настоящем документе соединения, пригодные для перорального введения, могут быть получены в виде дискретных единиц, таких как таблетки, пилюли, пастилки, лепешки, водные или масляные суспензии, диспергируемые порошки или гранулы, эмульсии, твердые или мягкие капсулы, например, желатиновые капсулы, сиропы или эликсиры. Составы соединения, предназначенные для перорального применения, могут быть получены в соответствии с каким-либо способом, известным в данной области для изготовления фармацевтических композиций.

Прессованные таблетки могут быть получены путем прессования в подходящей машине активного ингредиента в свободно текучей форме, такой как порошок или гранулы, необязательно смешанного со связующим, смазывающим веществом, инертным разбавителем, консервантом, поверхностно-активным или диспергирующим агентом. Формованные таблетки могут быть получены формованием в подходящей машине смеси порошка соединения, увлажненного инертным жидким разбавителем.

Составы для перорального применения могут быть представлены в виде твердых желатиновых капсул, где активный ингредиент смешан с инертным твердым разбавителем, например карбонатом кальция, фосфатом кальция или каолином, или в виде мягких желатиновых капсул, где активный ингредиент смешан с водорастворимым носителем, таким как полиэтиленгликоль, или масляной средой, например с арахисовым маслом, жидким парафином или оливковым маслом.

Активные соединения также могут быть в микрокапсулированной форме с одним или несколькими вспомогательными веществами, как указано выше.

Если водные суспензии необходимы для перорального использования, то активный ингредиент объединяют с эмульгатором и суспендирующим агентом. При желании можно добавить некоторые подслащивающие и/или ароматизирующие агенты. Сиропы и эликсиры могут быть в составе с подсластителями, например глицерином, пропиленгликолем, сорбитом или сахарозой. Такие составы могут также содержать средство, уменьшающее раздражение, консервант, ароматизатор и краситель и антиоксидант.

Стерильные инъекционные формы описанных в настоящем документе композиций (например, для парентерального введения) могут представлять собой водную или масляную суспензию. Указанные суспензии могут быть приготовлены согласно способам, известным в данной области техники, с использованием подходящих диспергирующих агентов или увлажнителей и суспендирующих агентов. Стерильный инъекционный препарат также может представлять собой стерильный инъекционный раствор или суспензию в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например раствор в 1,3-бутандиоле. В число приемлемых сред для лекарственных средств и растворителей, которые можно применять, входят вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, обычно в качестве растворителя или суспензионной среды применяют стерильные нелетучие масла. Для этого можно применять любые мягкие нелетучие масла, включая синтетические моно- или диглицериды. Жирные кислоты, такие как олеиновая кислота и ее глицеридные производные, подходят для получения инъекционных препаратов, например природные фармацевтически приемлемые масла, такие как оливковое масло или касторовое масло, особенно в их полиоксиэтилированных формах. Указанные масляные растворы или суспензии также могут содержать длинноцепочечный спирт в качестве разбавителя или диспергирующего агента, такой как карбоксиметилцеллюлоза, или схожие диспергирующие агенты, которые традиционно применяют для получения фармацевтически приемлемых лекарственных форм, включая эмульсии и суспензии. Другие часто применяемые поверхностно-активные вещества, такие как Tween, Span и другие эмульгаторы или усилители биодоступности, которые обычно используют для получения фармацевтически приемлемых твердых, жидких или других лекарственных форм, также можно применять для получения составов.

Масляные суспензии могут быть получены путем суспендирования соединения, описанного в настоящем документе, в растительном масле, например арахисовом масле, оливковом масле, кунжутном масле или кокосовом масле, или в минеральном масле, таком как жидкий парафин. Масляные суспензии могут содержать загуститель, например пчелиный воск, твердый парафин или цетиловый спирт. Подслащивающие агенты, такие как описанные выше, и ароматизаторы могут быть добавлены для обеспече-

ния приемлемого перорального препарата. Эти композиции могут быть сохранены добавлением антиоксиданта, такого как бутилированный гидроксианизол или α -токоферол.

Водные суспензии соединений, описанных в настоящем документе, содержат активные вещества в смеси с вспомогательными веществами, подходящими для получения водных суспензий. Такие вспомогательные вещества включают суспендирующий агент, такой как натрийкарбоксиметилцеллюлоза, кроскармеллоза, повидон, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, альгинат натрия, поливинилпирролидон, трагакантовая камедь и аравийская камедь, а также диспергирующие или смачивающие агенты, такие как природный фосфатид (например, лецитин), продукт конденсации алкиленоксида с жирной кислотой (например, полиоксиэтиленстеарат), продукт конденсации этиленоксида с алифатическим спиртом с длинной цепью (например, гептадекаэтиленоксицетанол), продукт конденсации этиленоксида с неполным эфиром, полученным из жирной кислоты и ангидрида гекситола (например, полиоксиэтиленсорбитанмоноолеат). Водная суспензия также может содержать один или несколько консервантов, таких как этил или *n*-пропил-*p*-гидроксибензоат, один или несколько красителей, один или несколько ароматизаторов и один или несколько подсластителей, таких как сахароза или сахарин.

Инъекционные составы могут быть стерилизованы, например, путем фильтрации через бактериальный фильтр или путем включения стерилизующих агентов в форме стерильных твердых композиций, которые могут быть растворены или диспергированы в стерильной воде или другой стерильной инъекционной среде непосредственно перед использованием.

Чтобы продлить действие описанного в настоящем документе соединения, часто желательно замедлить абсорбцию соединения из подкожной или внутримышечной инъекции. Это может быть обеспечено путем использования жидкой суспензии кристаллического или аморфного материала с низкой растворимостью в воде. Скорость всасывания лекарства далее зависит от скорости его растворения, которая, в свою очередь, может зависеть от размера кристаллов и кристаллической формы. Альтернативно, замедление абсорбции парентерально вводимой лекарственной формы осуществляется путем растворения или суспендирования лекарственного средства в масляной несущей среде для лекарственного средства. Формы для инъекционных лекарств-депо получают путем образования микрокапсулированных матриц соединения в биоразлагаемых полимерах, таких как полилактид-полигликолид. В зависимости от соотношения соединения и полимера, а также природы конкретного применяемого полимера, скорость высвобождения соединения можно регулировать. Примеры других поддающихся биологическому разложению полимеров включают поли(ортоэфир) и поли(ангидриды). Составы для инъекционных депо на основе лекарственного средства также получают путем улавливания соединения в липосомах или микроэмульсиях, которые совместимы с тканями организма.

Инъекционные растворы или микроэмульсии могут вводиться в кровоток пациента путем местной болюсной инъекции. Альтернативно, может быть успешным вводить раствор или микроэмульсию таким образом, чтобы поддерживать постоянную циркулирующую концентрацию данного соединения. Для поддержания такой постоянной концентрации может использоваться непрерывное внутривенное устройство доставки. Примером такого устройства является модель 5400 внутривенного насоса Deltec CADD-PLUS™.

Композиции для ректального или вагинального введения предпочтительно представляют собой суппозитории, которые могут быть получены путем смешивания описанных в настоящем документе соединений с подходящими не раздражающими вспомогательными веществами или носителями, такими как масло какао, пчелиный воск, полиэтиленгликоль или воск для суппозитория, которые являются твердыми при температуре окружающей среды, но жидкими при температуре организма и, следовательно, плавятся в прямой кишке или влагалищной полости и высвобождают активное соединение. Другие составы, подходящие для вагинального введения, могут быть представлены в виде pessaries, тампонов, кремов, гелей, паст, пен или спреев.

Фармацевтически приемлемые композиции, описанные в настоящем документе, также можно вводить местно, особенно, если мишень лечения включает участки или органы, легко доступные при местном нанесении, включая заболевания глаз, кожи или нижних отделов кишечника. Подходящие местные составы можно легко получать для каждого из указанных участков или органов.

Лекарственные формы для местного или трансдермального введения описанного в настоящем документе соединения включают мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, порошки, растворы, спреи, ингалянты или пластыри. Активный компонент смешивают в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и любыми необходимыми консервантами или буферами, которые могут потребоваться. Офтальмологический состав, ушные капли и глазные капли также рассматриваются как входящие в объем настоящего изобретения. Кроме того, настоящее изобретение предусматривает использование трансдермальных пластырей, которые имеют дополнительное преимущество обеспечения контролируемой доставки соединения в организм. Такие лекарственные формы могут быть получены путем растворения или дозирования соединения в соответствующей среде. Дополнительно могут применяться усилители абсорбции, чтобы увеличить поступление соединения сквозь кожу.

Скорость можно регулировать либо путем использования мембраны, контролирующей скорость,

либо путем диспергирования соединения в полимерной матрице или геле. Местное введение в нижние отделы кишечника можно проводить с применением состава в виде ректального суппозитория (см. выше) или подходящего состава в виде клизмы. Также можно применять местные чрескожные пластыри.

В случае местного применения фармацевтически приемлемые композиции можно получать в виде подходящей мази, содержащей активный компонент, суспендированный или растворенный в одном или более носителях. Носители для местного введения соединений согласно настоящему изобретению включают, но этим не ограничиваются, минеральное масло, жидкий вазелин, белый вазелин, пропиленгликоль, полиоксиэтилен, соединение полиоксипропилена, эмульгирующий воск и воду. В качестве альтернативы фармацевтически приемлемые композиции могут быть получены в виде подходящего лосьона или крема, содержащего активные компоненты, суспендированные или растворенные в одном или более фармацевтически приемлемых носителях. Подходящие носители включают, но этим не ограничиваются, минеральное масло, моностеарат сорбитана, полисорбат 60, сложноэфирный цетиловый воск, цетеариловый спирт, 2-октилдодеканол, бензиловый спирт и воду.

Альтернативно, активные ингредиенты могут быть приготовлены в виде крема с кремовой основой масло-в-воде. Если желательно, водная фаза кремовой основы может включать многоатомный спирт, т.е. спирт, имеющий две или более гидроксильные группы, такой как пропиленгликоль, бутан 1,3-диол, маннитол, сорбитол, глицерин и полиэтиленгликоль (включая PEG 400) и их смеси. Местные составы могут по желанию включать соединение, которое усиливает абсорбцию или проникновение активного ингредиента через кожу или другие пораженные участки. Примеры таких усилителей проникновения в кожу включают диметилсульфоксид и родственные аналоги.

Масляная фаза эмульсий, полученных с использованием соединений, описанных в настоящем документе, может быть получена из известных ингредиентов известным способом. Хотя фаза может содержать только вещество, способствующее эмульгированию (иначе известное как эмульгатор), она желательно содержит смесь по меньшей мере одного эмульгатора с жиром или маслом или и с жиром и 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(эмульгаторы) со стабилизатором(стабилизаторами) или без него образуют так называемый эмульгирующий воск, и воск вместе с маслом и жиром образуют так называемое эмульгирующее основание мази, которая образует маслянистую дисперсную фазу состава крема. Эмульгаторы и стабилизаторы эмульсии, подходящие для использования в составе соединений, описанных в настоящем документе, включают TweenTM-60, SpanTM-80, кетостеариловый спирт, бензиловый спирт, миристиловый спирт, глицерилмоностеарат и лаурилсульфат натрия.

Фармацевтическая композиция (или состав) для использования может быть упакован различными способами в зависимости от способа, используемого для введения лекарственного средства. Как правило, изделие для распределения включает в себя контейнер, содержащий фармацевтический состав в соответствующей форме. Подходящие контейнеры хорошо известны специалистам в данной области и включают такие материалы, как бутылки (пластик и стекло), саше, ампулы, пластиковые пакеты, металлические цилиндры и т.п. Контейнер может также содержать сборку с защитой от несанкционированного доступа, чтобы предотвратить неосторожный доступ к содержимому упаковки. Кроме того, на контейнер помещают этикетку, которая описывает содержимое контейнера. Этикетка может также содержать соответствующие предупреждения.

Составы могут быть упакованы в однодозовые или многодозовые контейнеры, например герметизированные ампулы и флаконы, и могут храниться в лиофилизированном состоянии, требующем только добавления стерильного жидкого носителя, например воды для инъекции, непосредственно перед использованием. Инъекционные растворы и суспензии можно приготовить из стерильных порошков, гранул и таблеток, описанных выше. Предпочтительными стандартными лекарственными формами являются составы, содержащие суточную дозу или единичную суточную дозу, как указано выше, или соответствующую ее часть активного ингредиента. В другом аспекте описанное в настоящем документе соединение или его фармацевтически приемлемая соль, сокристалл, сольват или пролекарство могут быть составлены в виде ветеринарной композиции, содержащей ветеринарный носитель. Ветеринарные носители представляют собой материалы, которые могут быть использованы для введения композиции, и могут представлять собой твердые, жидкие или газообразные материалы, которые в инертном или приемлемом виде в ветеринарии могут быть инертны или совместимы с активным ингредиентом. Эти ветеринарные композиции можно вводить парентерально, перорально или любым другим желаемым путем.

Наборы.

Фармацевтические составы, описанные в настоящем документе, могут содержаться в наборе. Набор может включать одну или несколько доз двух или более агентов, каждый из которых упакован или составлен индивидуально, или однократную или множественную дозу двух или более агентов, упакованных или составленных в комбинации. Таким образом, один или несколько агентов могут присутствовать в первом контейнере, и набор может необязательно включать один или несколько агентов во втором контейнере. Контейнер или контейнеры помещают в упаковку, и упаковка может необязательно включать инструкции по введению или дозировке. Набор может включать дополнительные компоненты, такие как

шприцы или другие средства для введения агентов, а также разбавители или другие средства для приготовления. Таким образом, наборы могут содержать: а) фармацевтическую композицию, содержащую соединение, описанное в настоящем документе, и фармацевтически приемлемый носитель, несущую среду для лекарственного средства или разбавитель; и б) другой терапевтический агент и фармацевтически приемлемый носитель, несущую среду для лекарственного средства или разбавитель в одном или нескольких контейнерах или отдельной упаковке. Наборы могут, необязательно, содержать инструкции, описывающие способ использования фармацевтических композиций в одном или нескольких описанных в настоящем документе способах (например, предотвращение или лечение одного или нескольких заболеваний и расстройств, описанных в настоящем документе). Фармацевтическая композиция, содержащая описанное в настоящем документе соединение, и вторая фармацевтическая композиция, содержащаяся в наборе, могут быть необязательно объединены в одной и той же фармацевтической композиции.

Набор включает контейнер или упаковку для содержания фармацевтических композиций и может также включать разделенные контейнеры, такие как разделенная бутылка или разделенный пакет из фольги. Контейнер может представлять собой, например, бумажную или картонную коробку, стеклянную или пластиковую бутылку или банку, повторно запечатываемый пакет (например, для удержания "пополнения" таблеток для размещения в другом контейнере) или блистерную упаковку с индивидуальными дозами для прессования из упаковки согласно терапевтическому графику. Возможно, что более одного контейнера можно использовать вместе в одном пакете для продажи единой лекарственной формы. Например, таблетки могут содержаться в бутылке, которая, в свою очередь, содержится в коробке.

Примером набора является так называемая блистерная упаковка. Блистерные упаковки хорошо известны в упаковочной промышленности и широко используются для упаковки фармацевтических стандартных лекарственных форм (таблетки, капсулы и т.п.). Блистерные упаковки обычно состоят из листа относительно жесткого материала, покрытого фольгой, предпочтительно из прозрачного пластика. В процессе упаковки в пластиковой фольге образуются углубления. Выемки имеют размер и форму отдельных таблеток или капсул для упаковки или могут иметь размер и форму для размещения нескольких таблеток и/или капсул для упаковки. Затем таблетки или капсулы помещают в углубления, соответственно, а лист относительно жесткого материала герметизируют против пластиковой фольги на лицевой поверхности фольги, которая противоположна направлению, в котором образованы выемки. В результате таблетки или капсулы индивидуально герметизируются или собираются вместе, по желанию, в углублениях между пластиковой пленкой и листом. Предпочтительно прочность листа такова, что таблетки или капсулы могут быть удалены из блистерной упаковки путем ручного прикладывания давления к углублениям, посредством чего отверстие образуется на листе в месте углубления. Затем таблетку или капсулу можно удалить через указанное отверстие.

Может оказаться желательным предоставить письменную памятку, содержащую информацию и/или инструкции для врача, фармацевта или субъекта относительно того, когда следует принимать лекарство. "Суточная доза" может быть одной таблеткой или капсулой или несколькими таблетками или капсулами, которые следует принимать в определенный день. Когда набор содержит отдельные композиции, суточная доза одной или нескольких композиций набора может состоять из одной таблетки или капсулы, тогда как суточная доза другой одной или другой композиции набора может состоять из нескольких таблеток или капсул. Набор может принимать форму дозатора, предназначенного для дозирования ежедневных доз по одному в порядке их предполагаемого использования. Диспенсер может быть оснащен памяткой, чтобы дополнительно облегчить соблюдение режима. Примером такой вспомогательной памятки является механический счетчик, который указывает количество суточных доз, которые были распределены. Другим примером такой памятки является память микрочипов с батарейным питанием, связанная с жидкокристаллическим считыванием или звуковым сигналом напоминания, который, например, считывает дату, когда была принята последняя дневная доза и/или напоминает когда должна быть принята следующая доза.

Примеры

Пример 1. Животные модели NASH.

В литературе описано несколько животных моделей NASH (см. обзор "Animal Models of Nonalcoholic Steatohepatitis: Eat, Delete, and Inflammation", Ibrahim S.H. et al., *Dig Dis Sci.* published on line 01st Dec 2015; DOI 10.1007/s10620-015-3977-1).

В одной модели NASH индуцируют у самцов мышей в соответствии с методом, используемым Fujii et al. (Fujii M., Shibasaki Y., Wakamatsu K., et al. "A murine model for non-alcoholic steatohepatitis showing evidence of association between diabetes and hepatocellular carcinoma", *Med. Mol. Morphol.*, 2013, 46, 141-52), состоящим из одной подкожной инъекции 200 мкг стрептозотоцина через 2 дня после рождения (1-я доза) и кормление пищей с высоким содержанием жиров (HFD, 57 ккал.%жира, cat#: HFD32, CLEA Japan, Japan), начиная с 4 недели (2-я доза). В этой экспериментальной модели жирная печень и основные гистологические особенности NASH очевидны через 5 и 7 недель после рождения соответственно. В этой модели животных держат на HFD в течение 2-16 недель.

В другой модели NASH индуцируют у крыс Sprague-Dawley путем внутривенного введения 20% интралипида (IL) в течение трех недель (Abu-Serie et al., *Lipids in Health and Disease*, 14: 128 (2015)).

Эти или подобные животные модели NASH могут быть использованы для определения влияния соединений стимуляторов sGC, описанных в настоящем документе, в клинических проявлениях NASH.

Например, NASH будет индуцироваться у самцов мышей C57BL/6J (с использованием N=4-12 животных на группу) с помощью одной подкожной инъекции ~200 мкг стрептозотоцина через 2 дня после рождения и кормления пищей с высоким содержанием жиров *ad libitum* через 4 недели. Самцов мышей без какой-либо обработки и самцов мышей, получавших только STZ, можно было бы использовать в качестве контрольных животных. Затем животных обрабатывали стимулятором sGC, начиная уже со второго дня. Стимулятор sGC может дозироваться ежедневно или чаще в течение всего исследования через пероральный зонд, в еду или воду или парентеральным путем. Проведен ряд анализов, которые описаны далее:

Биохимические анализы.

Определяли уровень сахара в крови натощак, сывороточную аланинаминотрансферазу (ALT), аспартатаминотрансферазу (AST) и триглицерид (TG). Кроме того, уровни альбумина, мочевины и креатинина также будут использоваться для определения статуса печени и степени функции.

Гистологический анализ.

Секции печени из одной доли (например, левая доля) заливали, быстро замораживали в жидком азоте и хранили для анализа. Затем секции разрезали, сушили на воздухе и фиксировали в ацетоне. Для окрашивания гематоксилином и эозином секции печени предварительно фиксировали в растворе Буина, а затем окрашивали раствором гематоксилина Лилли-Майера и эозином. Степень (зона-3) фиброза печени можно было оценить окрашиванием красным сириусом или окрашиванием импрегнацией серебром. Чтобы визуализировать макро- и микровезикулярную жировую ткань, секции, фиксированные 4% PFA-PBS, окрашивали масляным красным O.

Иммуногистохимия.

Активность эндогенной пероксидазы можно блокировать, используя 0,03% H₂O₂-PBS, с последующей инкубацией с Block Ace (Dainippon Sumitomo Pharm. Osaka, Japan). Секции инкубировали с оптимальными разведениями антител против F4/80 ER-TR7, против CD68, против BrdU, против CD31, против глиального фибриллярного кислого белка (GFAP), против коллагена IV типа и антител против глутаминсинтетазы в течение ночи при 4°C. После инкубации с соответствующими вторичными антителами реакцию субстрата осуществляли с использованием раствора 3',3'-диаминобензидина (DAB). Для двойного окрашивания может быть использован набор 1 для определения щелочного фосфатазного субстрата (Alkaline Phosphatase Substrate Kit 1, Vector Labs, Burlingame, CA, USA). Для отрицательного контроля образцы обрабатывали, используя буфер для разведения первичных антител.

Для количественного анализа ER-TR7-, F4/80- и сириус красных положительных областей светлоскопические изображения окрашенных секций охватывались с помощью цифровой камеры вокруг центральных вен с 200-кратным увеличением, и положительные области в нескольких полях (~5) измеряли, используя программное обеспечение ImageJ (National Institute of Health, Bethesda, MD, USA). Результаты определялись в виде средних значений нескольких (~5) разных полей каждой секции.

Показатели активности неалкогольной жировой печени (NAFLD) (оценка NAS) могут быть рассчитаны согласно Kleiner, et al. (Hepatology 41:1313-1321 (2005)). Гистологический анализ печени использовали для определения баллов по шкале NAFLD. Компоненты оценки включают степень стеатоза, локализацию стеатоза и наличие микровезикулярного стеатоза, стадию фиброза, конечные точки воспаления, включая лобулярное воспаление, наличие микрогранулемы и большой липогранулемы, а также портальное воспаление. Конечные точки поражения клеток печени, включая баллонирование гепатоцитов, наличие ацидофильных тел, пигментированных макрофагов и мегамитохондрий также являются компонентами оценки. Другие гистологические показатели, включая степень Мэллори, гиалиновые и гликогенированные ядра, также используются в оценке.

Лобулярное воспаление может быть обнаружено несколькими способами, включая лобулярное накопление макрофагов F4/80+.

Гистологическое масляно-красное окрашивание O может использоваться для оценки стеатоза/жирового отложения.

Фиброз может быть определен несколькими способами. Гистологически, например, путем определения количества фибробластов ER-TR7+, используя окрашивание сириусом красным для выявления осаждения коллагена, и перичеллюлярного фиброза, обнаруживаемого вокруг центральной вены, или с использованием окрашивания импрегнацией серебром.

Действие стимулятора sGC на показатель NAFLD или на один или несколько компонентов показателей NAFLD, включая стеатоз, фиброз, воспаление или повреждение клеток печени, могло бы свидетельствовать о полезности при лечении NASH. Кроме того, доказательство действия на эти конечные точки при дозе, ассоциируемой с воздействием на кровяное давление от небольшого до отсутствия, могло бы свидетельствовать о полезности при лечении NASH.

Пример 2. Вызванные тетрахлоридом углерода (CCl₄) изменения маркеров фиброза печени у мышей C57BL/6 в присутствии и в отсутствие стимулятора sGC.

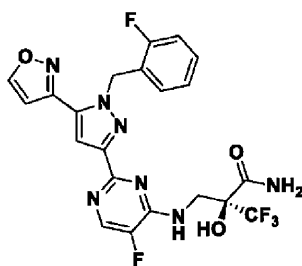
Экспериментальные животные модели фиброза печени с использованием CCl₄ у мышей ранее были

описаны в литературе (см., например: "Curcumin protects the rat liver from CCl₄-caused injury and fibrogenesis by attenuating oxidative stress and suppressing inflammation", Fu Y. et al., Mol. Pharmacol., 73(2): 399-409 (2008)).

Экспериментальное исследование с использованием мышей C57BL/6 было проведено для изучения изменений биомаркера фиброза печени после одной инъекции четыреххлористого углерода (CCl₄), вводимого внутривенным (IP), и действием некоторых веществ, в том числе стимулятора sGC, в этой модели. Инъекция CCl₄ мышам приводит к повышению экспрессии α -SMA (α -гладкомышечный актин) мРНК, и это можно использовать в качестве биомаркера фиброза в печени. Снижение уровней экспрессии этого биомаркера и возвращение к нормальным уровням при введении стимулятора sGC можно использовать для оценки возможной полезности соединения при лечении фиброза печени.

Используемые мыши при их доставке были возраста 8 недель, здоровые и не использовались в других экспериментальных процедурах. Содержание и уход были такими, как указано в Законе об охране животных министерства сельского хозяйства США (9 CFR, части 1 и 3) и как описано в Руководстве по уходу и использованию лабораторных животных от Национального исследовательского совета. Условия окружающей среды в жилых помещениях были установлены в следующих диапазонах для акклиматизации и групп, не получавших лечение: температура: 68±5°F (22±4°C), влажность: 50±20%; световой цикл: 12-часовой светлый/12-часовой темный; замена воздуха: десять или более замен в час 100% отфильтрованным HEPA воздухом. Мышам давали регулярно корм и воду ad libitum, и они не голодали в течение ночи перед введением соединения.

Стимулятор sGC, используемый в этом эксперименте, представляет собой соединение А, изображенное ниже:



Соединение А

Получение и характеристика этого соединения были описаны в публикации патентной заявки WO 0201144100, опубликованной 18 сентября 2014 г.

CCl₄ вводили один раз всем животным с помощью внутривенного введения (IP) в концентрации 15 мкл (растворенных в 85 мкл кукурузного или оливкового масла) и объемом дозы 100 мкл на мышь весом 30 г. Соединение А вводили мышам путем перорального введения (PO, пероральный зонд) два раза в день в течение 3 дней при концентрации 3 мг/мл (0,5% метилцеллюлозы) и дозе 300 мкл/30 г мышь. Разовую дозу CCl₄ вводили через 2 ч после первой дозы соединения А. Вторую дозу соединения А вводили через 7 ч после первой дозы. Через три дня дозирования животных умерщвляли и для анализа получали образцы плазмы и печени.

Гомогенизация тканей.

Общую РНК экстрагировали из выделенных тканей путем добавления 1 мл Trizol и шарика из нержавеющей стали к каждому образцу и гомогенизировали с использованием TissueLyser II с максимальной скоростью (30 Гц) в течение 2 мин при комнатной температуре. После гомогенизации к каждому гомогенизированному образцу добавляли 200 мкл хлороформа. Гомогенат быстро встряхивали и оставляли в вертикальном положении при комнатной температуре в течение 2-5 мин, пока разделение фаз не становилось видимым. Образцы центрифугировали в течение 15 мин с максимальной скоростью (13200 об/мин) при 4°C в центрифуге Эппендорфа.

Полная очистка РНК.

Для очистки РНК использовали мини-набор Qiagen RNeasy (Qiagen, Cat #: 74106).

После 15 мин центрифугирования с максимальной скоростью (13200 об/мин) при 4°C супернатант каждого образца (~500 мкл) переносили в новую пробирку без РНКазы. В каждый образец добавляли равный объем 70% этанола (полученный с водой, свободной от нуклеаз) и сразу же смешивали пипетированием вверх и вниз. Меченую RNeasy спин-колонку помещали на штатив для пробирок. 700 мкл 70% смеси этанол/образец, включая какой-либо осадок, переносили в RNeasy спин-колонку, помещенную в 2-мл собирательную пробирку (поставляемую компанией Qiagen). Крышку закрывали и RNeasy спин-колонку центрифугировали в течение 30 с при 10000 об/мин при комнатной температуре и фильтрат в собирательной пробирке объемом 2 мл отбрасывали. Остаток смеси этанол/образец (~300 мкл) добавляли в ту же спин-колонку и повторяли предыдущую процедуру (стадии 3 и 4). После завершения вышеуказанных двух стадий общая РНК связывалась с мембраной спин-колонки, и фильтрат отбрасывали. 350 мкл промывочного буфера (RW1) добавляли в RNeasy спин-колонку, закрывали крышку и RNeasy спин-колонку центрифугировали в течение 30 с при 10000 об/мин при комнатной температуре. Фильтрат от-

брасывали. Стоковый раствор ДНКазы I (Qiagen) получали путем инъекции 550 мкл воды, свободной от РНКазы, в сосуд с ДНКазой I с использованием иглы и шприца, свободных от РНКазы. Смесь осторожно перемешивали, переворачивая флакон, а не путем встряхивания. 10 мкл исходного раствора ДНКазы I добавляли к 70 мкл буфера RDD (Qiagen) и смесь осторожно перемешивали. 80 мкл ДНК, свободной от РНКазы, добавляли в каждую спин-колонку для расщепления ДНКазы на колонке (15-минутная инкубация при комнатной температуре). После 15-минутной стадии инкубации RNeasy спин-колонку промывали дополнительным 350 мкл буфера RW1, крышку закрывали и RNeasy спин-колонку центрифугировали в течение 30 с при 10000 об/мин при комнатной температуре и фильтрат отбрасывали. Затем спин-колонку дважды промывали 500 мкл буфера RPE, центрифугировали в течение 30 с между стадиями промывки при 10000 об/мин при комнатной температуре и фильтрат отбрасывали. RNeasy спин-колонку помещали в новую собирательную пробирку объемом 2 мл, центрифугировали с максимальной скоростью в течение 1 мин при комнатной температуре для сушки мембраны, и RNeasy спин-колонку затем помещали в новую собирательную пробирку 1,5 мл (Qiagen). После вышеуказанной стадии в спин-колонку два раза добавляли по 15 мкл воды, свободной от нуклеазы, и колонку центрифугировали после каждой из двух стадий добавления по 15 мкл воды, свободной от нуклеазы, с максимальной скоростью (14800 об/мин) на центрифуге Sorvall Legend Micro 21 (ThermoFisher) при комнатной температуре для элюирования РНК. Элюированную общую РНК помещали на лед до количественного определения РНК. Общую РНК определяли с использованием NanoDrop 2000c (ThermoFisher) и регистрировали концентрацию и качество РНК.

Синтез кДНК.

Для синтеза кДНК использовали 1 мкг общей РНК. Одноцепочечную комплементарную ДНК (кДНК) синтезировали в объеме 20 мкл с использованием набора для обратной транскрипции большой емкости (Life Technologies), описанного в табл. 1, с получением концентрации 50 нг/мкл.

После завершения синтеза кДНК к кДНК добавляли еще 20 мкл воды, свободной от нуклеазы, чтобы получить конечную концентрацию кДНК 25 нг/мкл.

Относительная экспрессия RT-qPCR.

Для анализа экспрессии генов методом количественной полимеразной цепной реакцией в режиме реального времени (RT-qPCR) TaqMan® использовали 25 нг кДНК. Зонды taqman мышинного α -гладкомышечного актина (Life Technologies) и глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы (GAPDH) (Life Technologies) были получены от компании Life Technologies. Реакционная смесь, помещенная в оптический 96-луночный планшет MicroAmp (Life Technologies) для RT-qPCR в быстром режиме, приведена в табл. 2. В каждую лунку добавляли всего 20 мкл реакционной смеси для PCR. Планшет герметизировали герметичной крышкой, и реакционную смесь центрифугировали со скоростью 2000 об/мин при 4°C в течение 2 мин, затем планшет помещали в прибор для PCR в режиме реального времени (Applied Biosystems StepOnePlus™). Все образцы были протестированы в двух экземплярах с использованием "нет шаблона кДНК", служащего отрицательным контролем (NTC) на каждом планшете, и реакции проводились в условиях термического цикла, показанного в табл. 3. После завершения прогона PCR данные были экспортированы в файл Excel для анализа относительной экспрессии мРНК. Для расчета относительной экспрессии мРНК был использован метод 2- $\Delta\Delta C_t$ (Livak & Schmittgen, Methods (2001) 25: 402-408).

Таблица 1

Синтез кДНК Подготовка реагентов

Реагенты	1 реакция
10× RT-буфер (мкл)	2
10× RT случайных праймеров (мкл)	2
25× смеси dNTP (100 мМ) (мкл)	0,8
Обратная транскриптаза MultiScribe (мкл)	1
Ингибитор Rnase (мкл)	1
всего RT Mix на лунку (мкл)	6,8
Общая РНК при 1 мкг (мкл)	
H ₂ O (мкл)	
Общий объем (мкл)	20

Программа PCR для генерации кДНК

25°C	10 мин
37°C	120 мин
85°C	5 мин
4°C	всегда

Таблица 2

Реакционная смесь RT-qPCR		
кДНК кишечной ткани человека		Одна реакция (мкл)
20× Анализ экспрессии гена Taqman (мкл)	Acta2 (Life Technologies)	1
	GAPDH (Life Technologies)	1
2× Taqman геновая экспрессия Master Mix (Life Technologies, PN 4369016) (мкл)		10
Матрица кДНК (мкл)		1
H ₂ O (мкл)		7

Таблица 3

Условия термоциклирования RT-qPCR		
Условия термоциклирования		
Стадия	Температура (°C)	Время (мин:сек)
Удержание	50	2:00
Удержание	95	10:00
Цикл (40 циклов)	95	0:15
	60	1:00

Введение соединения А в этом пилотном исследовании привело к статистически значимому снижению повышенных уровней α -SMA по сравнению с образцами, обработанными несущей средой для лекарственного средства (0,5% метилцеллюлоза). Снижение, наблюдаемое в образцах, обработанных соединением А, было значительно более выраженным, чем снижение, наблюдаемое в образцах, обработанных пирфенидоном, продаваемым антифибротическим соединением, одобренным для лечения идиопатического легочного фиброза.

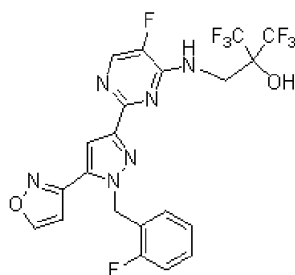
Более конкретно, доза соединения А в 30 мг/кг вызывала относительное снижение уровней экспрессии α -SMA мРНК примерно на 66%, тогда как пирфенидон в дозе 400 мг/кг приводил к снижению примерно на 20%.

Эти данные подтверждают гипотезу о том, что стимулятор sGC (например, соединение А) проявляет антифибротическую активность в печени *in vivo*, а также демонстрируют полезность этой модели для исследования механизма действия стимуляторов sGC на фиброз, одна из показательных характеристик NASH.

Пример 3. LPS модель острого воспаления у мышей.

Ранее были описаны мышинные модели острого воспаления (см., например, Engelberts I. et al., *Lymphokine Cytokine Res.* 10 (1-2): 127-31 (1991), и Durez P. et al., *J. Exp. Med.* 177:551-5 (1993)). В этих моделях мышам или крысам вводят интересующее соединение, а затем через час инъекцию LPS (LPS обозначает липополисахарид, внутривенное введение 100 нг). LPS является компонентом клеточной стенки бактерий и вызывает быстрый и сильный системный воспалительный ответ. Через 2 ч после инъекции LPS собирают кровь, выделяют плазму и сыворотку и измеряют уровни цитокинов. Концентрации TNF α и IL-6 в крови увеличиваются после стимуляции бактериальным липополисахаридом (LPS). Измерение продукции цитокинов проводят либо с помощью анализа ELISA, либо с помощью анализа цитокинов на шариках (CBA).

Стимулятор sGC соединение В оценивали на такой животной модели с использованием мышей C57BL/6. Структура соединения В изображена ниже.



Соединение В.

Получение и характеристика этого соединения были описаны в публикации патентной заявки WO 0201144100, опубликованной 18 сентября 2014 г.

Оценивалась способность соединения В модулировать выделение цитокинов *in vivo*. Соединение В вводили с помощью перорального желудочного зонда (в составе с метилцеллюлозой в качестве носителя) в дозах 1 и 10 мг/кг и определяли уровни провоспалительных цитокинов TNF α и IL-6, а также противовоспалительного цитокина IL-10. В качестве отрицательного и положительного контролей использовали несущую среду для лекарственного средства (V) и дексаметазон (dex, 5 мг/кг), соответственно, и в группе было использовано 10 мышей.

В этом исследовании соединение В при 10 мг/кг значительно уменьшало уровни IL-6 и TNF α , увеличивая уровни IL-10. Эти данные подтверждают гипотезу о том, что стимулятор sGC (например, соединение В) обладает противовоспалительной активностью *in vivo*, а также демонстрируют полезность этой модели для исследования механизма действия стимуляторов sGC на воспалительный ответ, который является одной из показательных характеристик NASH.

Пример 4. Действие лечения стимулятором sGC на мышинной модели ожирения, вызванного питанием, (DIO) с печеночным стеатозом.

NASH часто встречается у людей с избыточным весом или ожирением. Ожирение характеризуется избыточным соотношением жир/энергия и чрезмерным расширением белой жировой ткани (WAT). Напротив, бурая жировая ткань (BAT) сжигает энергию для производства тепла. Hoffman et al. ("Stimulation of soluble guanylyl cyclase protects against obesity by recruiting brown adipose tissue", Linda S. Hoffmann et al., Nature Communications 6:7235 (2015)) показали, что BAY 41-8543, стимулятор с малой молекулярной массой растворимой гуанилатциклазы (sGC), защищает от увеличения веса, вызванного питанием, и стеатоза печени, вызывает потерю веса при установленном ожирении и улучшает диабетический фенотип. BAY 41-8543 усиливает поглощение липидов в BAT и увеличивает расходование энергии всего тела, тогда как абляция содержащего гем β_1 -субъединицу sGC серьезно ухудшает функцию BAT. BAY 41-8543 усиливает дифференцировку коричневых адипоцитов человека и индуцирует "поджаривание" первичных белых адипоцитов. Эти результаты показывают, что sGC является возможной фармакологической целью для лечения ожирения и его сопутствующих заболеваний, включая NASH.

В вышеприведенном исследовании трансгенные мыши были получены путем удаления β_1 -субъединицы sGC (sGC1 β ^{-/-}), субъединицы, которая содержит гем/NO-связывающий домен. Добавление NO увеличивает cGMP в коричневых адипоцитах (BA), выделенных из мышей дикого типа (WT), но не в sGC β_1 ^{-/-}BA, выделенных у трансгенных мышей. Это демонстрирует, что sGC β_1 требуется для NO-зависимого образования cGMP в BA.

Когда мышей WT кормили пищей с высоким содержанием жиров (HFD), они страдали ожирением и демонстрировали все метаболические характеристики ожирения, включая снижение чувствительности к инсулину, увеличение уровня инсулина в плазме и увеличение общего накопления жира. Они также показывали аномальные уровни накопления жира в печени (т.е. стеатоз).

BAY 41-8543 (дозировка в течение 8 недель по 300 мг/кг/24 ч в пищу и внутривентриально в дозе 1 мг/кг для обеспечения высокого уровня в плазме) повышает поглощение липидов в BAT и увеличивает расходование энергии всем организмом. BAY 41-8543 усиливает дифференцировку коричневых адипоцитов человека и индуцирует "поджаривание" первичных белых адипоцитов. В печени мышей WT, которым вводили HFD, демонстрируя фенотип ожирения, введение BAY 41-8543 приводит к значительному снижению содержания триглицеридов по сравнению с мышами, получающими регулярную еду.

Эти данные подтверждают гипотезу о том, что стимулятор sGC обладает способностью уменьшать стеатоз печени *in vivo*, а также демонстрируют полезность этой модели для исследования механизма действия стимуляторов sGC на стеатоз, что является одной из показательных характеристик NASH.

Пример 5. Распределение стимуляторов sGC в тканях, исследования на крысах.

Целью этого эксперимента было определение концентрации соединений в плазме и тканях животных, которым вводили стимуляторы sGC в течение 5 дней один раз в день.

В первом эксперименте стимулятор sGC соединение В (описанное ранее в примере 2) дозировали в течение 5 дней один раз в день самцам крыс Wistar. Крыс разделяли на четыре исследуемые группы и дозировали в соответствии с приведенной ниже таблицей:

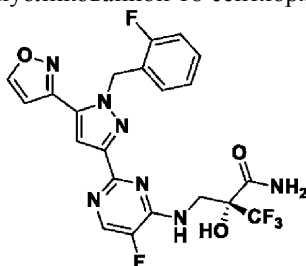
Экспериментальная группа	Группа А	Группа В	Группа D
Соединение и доза	Несущая среда для лекарственного средства	Соединение В 1 мг/кг (в несущей среде)	Соединение В 10 мг/кг (в несущей среде)
#Крысы/Группа	12 самцов	6 самцов	6 самцов
Объем дозы	5 мл/кг PO	5 мл/кг PO	5 мл/кг PO

Несущая среда представляет собой 1% НРМС, 0,2% Tween 80 в 0,5% метилцеллюлозу.

Животным ежедневно вводили дозы в течение пяти последовательных дней в соответствии с приведенной выше таблицей. В каждый день дозирования замороженные аликвоты каждого дозирующего раствора оттаивали, и животных взвешивали и соответственно вводили дозу. На 5-й день через 2 ч после пятой дозы кровь собирали с помощью орбитального кровотечения. Образцы крови собирали в пробирках EDTA, предварительно заполненных 5 мкл 100 мМ IBMX. Плазму отделяли центрифугированием в течение 10 мин при 4°C и затем хранили при -80°C.

Раствор кетамин/ксилазин/pbs в соотношении 5:1:4 вводили IP при 1 мкл на 1 г. Как только крыса была полностью анестезирована (как определено путем проверки ее рефлексов), и когда сердце все еще билось, в левый желудочек вставляли иглу. Затем перфузировали приблизительно 20 мл раствора PBS/IBMX/гепарин. Правое предсердие отрезали и перфузию продолжали примерно еще 10 мл (всего 30 мл). В этот момент бедренную артерию отрезали и перфузию продолжали до тех пор, пока больше не было крови, собирающейся в брюшной полости (только прозрачная жидкость). Некоторые ткани, включая печень, выделяли и взвешивали с последующим замораживанием.

Второй отдельный и аналогичный эксперимент проводили с соединением С. Структура соединения С изображена ниже. Получение и характеристика этого соединения были описаны в публикации патентной заявки WO 0201144100, опубликованной 18 сентября 2014 г.



Соединение С

Для этого второго эксперимента крыс разделяли на четыре исследуемые группы и им вводили дозы в соответствии с приведенной ниже таблицей:

Экспериментальная группа	Группа А	Группа В	Группа D
Соединение	Среда для лекарственного средства	Соединение С 1 мг/кг (в среде для лекарственного средства)	Соединение С 10 мг/кг (в среде для лекарственного средства)
Партия			
#Крысы/Группа	6 самцов	6 самцов	6 самцов
Объем дозы	5 мл/кг PO	5 мл/кг PO	5 мл/кг PO

Несущая среда представляет собой 1% НРМС, 0,2% Tween 80 в 0,5% метилцеллюлозу.

Количественное определение соединения В и соединения С в печени крысы с помощью LC-MS/MS.

Образцы анализировали с использованием жидкостной хроматографии (ЖХ) с помощью tandemного масс-спектрометрического детектирования (МС/МС) с использованием положительной электрораспылительной ионизации. Стандартный диапазон кривых составлял от 0,1 до 400 нг/мл. Использовали следующие эталонные материалы: соединение В, соединение С, ¹³С-меченное соединение В и ¹³С-меченное соединение С.

Чтобы подготовить ткани к измерению, необработанную печень и печень, выделенную после лечения, забирали из морозильника с 80°C и помещали в жидкий азот. Регистрировали вес печени, а затем

ткань помещали в пробирку для измельчения Geno, содержащую две стальные бусины 7/16". Печень гомогенизировали с использованием Geno/Grinder 2010 в течение 3 мин при 1500 об/мин. Приблизительно 200 мг ткани каждого образца взвешивали и регистрировали. 4× объем 100 мкМ IBMX в 20% уксусной кислоте добавляли к каждому предварительно взвешенному образцу и встряхивали (например, 200 мг порошка печени/800 мкл 100 мкМ IBMX в 20% уксусной кислоте). Стандартную кривую получали на матрице необработанной печени путем разведения 100× ДМСО исходных растворов (5 мкл каждого стандарта 100× на 495 мкл матрицы печени). 300 мкл ацетонитрила, содержащего внутренний стандарт (20 нг/мл ¹³C-меченного соединения В или ¹³C-меченного соединения С) добавляли в 96-луночный планшет Phenomenex Phree для удаления фосфолипидов. К ацетонитрилу добавляли 100 мкл 1X стандартов и образцов группы лечения, затем пипетировали вверх и вниз несколько раз, чтобы обеспечить смешивание и осаждение. Планшет Phree для удаления фосфолипидов помещали поверх планшета для сбора иммунологического материала и под давлением 5 фунтов на квадратный дюйм, используя положительный коллектор давления. Образцы сушили в атмосфере азота в TurboVar при 55°C. Каждый образец ресуспендировали в 50 мкл 0,1% муравьиной кислоты, покрывали и встряхивали. Образцы анализировали с помощью ЖХ-МС/МС.

Для анализа были использованы следующие условия ЖХ/МС/МС.

Условия ЖХ/МС/МС

Условия хроматографии	
Колонка	Hypersil Gold, 2,1×50 мм, 3 мкм
Предохранительная колонка	Hypersil Gold javelin guard (2,1×10)
Температура колонки	25°C
Объем впрыска	10 мкл
Температура автосамплера	4°C
Скорость потока	1,0 мл/мин.
Подвижные фазы	Подвижная фаза А: 0,1% муравьиная кислота в H ₂ O
	Подвижная фаза В: 0,1% муравьиная кислота в ACN
Способ детектирования	
Режим определения ионов	TurboIon Spray, положительный
Соединение	MRM Переход
Соединение В	535,0>109,0
¹³ C-меченное соединение В	541,0>115,0
Соединение С	510>109
¹³ C-меченное соединение С	516>115

Были определены общие концентрации в печени и плазме, и концентрации в печени были скорректированы к общей массе печени. Печень: соотношение в плазме определяли путем деления концентрации соединения в печени на концентрацию соединения в плазме. Печень: наблюдаемые соотношения в печени:плазме были одинаковыми для обеих дозировок (1 мг/кг и 10 мг/кг). Общее соотношение в печени:плазме для соединения В составляло 19 при 1 мг/кг и 20 при 10 мг/кг. Общее соотношение в печени:плазме для соединения С составляло 6 при 1 мг/кг и 8 при 10 мг/кг. Все соединения показали пропорциональное дозе увеличение общей концентрации в ткани и плазме.

Эти данные подтверждают мнение о том, что некоторые стимуляторы sGC, такие как структуры, сходные с соединением В и соединением С или другими, описанные в настоящем документе, способны распространяться в печени, где они смогут влиять на аспекты NASH, в то же время имея возможность свести к минимуму системные эффекты, такие как понижение артериального давления.

Используя микродиализ печени, было также показано, что эти соединения соединяются с целевой sGC в печени, в частности, по увеличению cGMP и pVASP, которые оба являются маркерами взаимодей-

ствия sGC целей.

Пример 6. Распределение стимуляторов sGC в тканях, клинические исследования.

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом с однократными нарастающими дозами исследовании фазы I, в котором участвовали 46 здоровых добровольцев, участники были распределены случайным образом 3:1 для получения одноразовой дозы соединения В или плацебо, вводимого посредством пероральной капсулы. Имеющие клиническую значимость результаты клинических данных были в согласии с доклиническими данными, описанными выше в примере 5, и включали свидетельства широкого распространения в тканях.

Пример 7. Мышь на обедненной метионином/холином диете с высоким содержанием жиров.

План исследования.

Исследование проводилось на мышах на диете с высоким содержанием жиров, обедненной холином и метионином (диета MCD-HFD или MCD), модель, которая воспроизводит клинические проявления человеческого стеатогепатита и фиброза на мышах. Эти мыши получали стимулятор sGC соединение В профилактически (в двух дозах 1 и 3 мг/кг/день в пищу), начиная с того же самого времени, что и введение диеты с высоким содержанием жиров, обедненной холином/метионином, и перед тем, как животные начали проявлять клинические признаки стеатогепатита.

Профилактическое лечение соединением В продолжалось в общей сложности 9 недель одновременно с диетой с высоким содержанием жиров, обедненной холином/метионином. В конце лечения степень воспаления оценивалась в печени путем определения уровней экспрессии генов для IL-6, TNF α , IL-10, MCP-1, IL-1 β и IL-1ra с помощью PCR в реальном времени. Уровни воспаления также определялись путем оценки воспалительного инфильтрата с помощью иммуногистохимии F4/80, и некротическое воспаление оценивали окрашиванием гематоксилин-эозином. Фиброз печени определяли путем измерения уровней экспрессии генов для коллагена типа I и II, MMP-2, TIMP-1 и TGF β 1 на уровне мРНК. Гистологический анализ проводили на срезах тканей, окрашенных трихромом по Массону и сириусом красным.

Исследование включало следующие экспериментальные группы.

Группа I (n=5): контрольная группа питания получала подобранную сахарную диету, эквивалентную диете с высоким содержанием жиров (HFD) в течение 9 недель.

Группа II (n=15): контрольная группа на диете HFD, обедненной холином/метионином (контрольная группа MCD) получала диету HFD, обедненную холином/метионином в течение 9 недель.

Группа III (n=10): получала HFD, обедненную холином/метионином, дополненную соединением В, добавляемым в пищу, в течение 9 недель (1 мг/кг массы тела/день), (группа IW1).

Группа IV (n=10): получала HFD, обедненную холином/метионином, дополненную соединением В, добавляемым в пищу, в течение 9 недель (3 мг/кг массы тела/день), (группа IW3).

Анализ.

После обработки животных умерщвляли и собирали образцы печени и крови. Влияние стимулятора sGC на массу печени, стеатоз, воспаление и фиброз оценивали следующим образом.

Анализ экспрессии мРНК с помощью PCR в реальном времени.

Общую РНК получали с помощью набора RNAqueous. Концентрацию РНК оценивали на УФ-спектрофотометре и тестировали целостность РНК на 6000 LabChip в биоанализаторе 2100 Bioanalyzer (Agilent Technologies, Palo Alto, CA). Синтез первой нити кДНК проводили путем инкубирования 1 мкг общей РНК с 2,5 мкл 10-кратного RT-буфера, 1 мкл 25 \times dNTP, 2,5 мкл 10 \times праймеров и 1,25 мкл обратной транскриптазы (25 мкл конечного объема) в течение 10 мин при 25 $^{\circ}$ C в течение 2 ч при температуре 37 $^{\circ}$ C в термодилкере ABI. Готовые к использованию образцы праймеров и зондов, предварительно разработанные Applied Biosystems (анализы экспрессии генов TaqMan), использовали для количественной оценки экспрессии генов с использованием β -актина в качестве эндогенного контроля. Вкратце, реакции PCR выполняли в двух повторностях с использованием мастер-микса Universal TaqMan 2 \times PCR в объеме 20 мкл, содержащем 1,25 мкл кДНК. Количественную PCR в режиме реального времени проводили с помощью системы обнаружения последовательности ABI Prism 7900 (Applied Biosystems) с использованием флуоресцентной технологии TaqMan. Результаты PCR в реальном времени анализировали с помощью программного обеспечения для детектирования последовательности версии 2.1 (Applied Biosystems), а относительное количественное определение экспрессии генов выполняли с использованием метода 2- $\Delta\Delta$ Ct.

(User Bulletin #2; <http://docs.appliedbiosystems.com/pebiiodocs/04303859.pdf>). Окрашивание трихромом по Массону и сириусом красным: образцы тканей, фиксированные в 10% формалине, вставляли в парафин, разрезали на срезы по 5 мкм, окрашивали H&E и анализировали зарегистрированным патологоанатомом, не осведомленным о лечении. Тканевые срезы инкубировали в течение 10 мин в 0,5% тиосемикарбазиде и окрашивали 0,1% сириусом красным F3B в насыщенном растворе пикриновой кислоты в течение 1 ч и затем промывали раствором уксусной кислоты (0,5%). Окрашивание трихромом по Массону было выполнено в отделении патологии больницы Hospital Clinic, Барселона, Испания. Срезы визуализировали под микроскопом Nikon Eclipse E600 (Kawasaki, Kanagawa, Japan), и относительные области стеатоза и фиброза оценивали количественно гистоморфометрией с использованием Olympus Cell

(Olympus Soft Imaging Solution GmbH, Munster, Germany) и программного обеспечения Image J (Macbio-photonics, McMaster University, Hamilton, ON, Canada) соответственно. Было оценено не менее 6-20 независимых областей.

Окрашенные трихромом по Массону срезы оценивали в баллах, исследуя случайно выбранные области зрения для каждого тканевого среза следующим образом.

Стадия 0. Отсутствует. Нормальная дольковая архитектура.

Стадия I. Перипортальный фиброз (увеличенная толщина центральной вены).

Стадия II. Центральная анастомоз (некоторые фиброзные септы, соединяющие центральные вены).

Стадия III. Предцирротическая стадия (фиброзные септы с выраженным искажением дольковой структуры печени).

Стадия IV. Цирроз (регенерация в узлах в окружении широких тяжёлых фиброзных септ).

Оценка воспалительного инфильтрата с помощью иммуногистохимии F4/80.

Тканевые срезы депарафинизировали, регидратировали и предварительно обрабатывали трипсином 0,05%-CaCl₂ 0,1% в течение 20 мин при 37°C, чтобы выявить антиген, затем инкубировали с 3% H₂O₂ в течение 25 мин при комнатной температуре и в темноте для блокирования эндогенной активности пероксидазы и с 2% BSA в течение 20 мин при комнатной температуре, чтобы избежать неспецифического связывания первичного антитела. Затем срезы инкубировали в течение ночи при 4°C с первичным крысиным антителом против мышинного F4/80 (1/100) с последующей инкубацией в течение 90 мин при комнатной температуре с использованием биотинилированного кроличьего антитела против IgG крыс (1/200) и инкубацией с ABC в течение 45 мин при комнатной температуре. Цвет был разработан с использованием субстрата DAB, и участки были контрастированы с гематоксилином.

Оценка некротического воспаления.

Образцы тканей, фиксированные в 10% формалине, вставляли в парафин и разрезали на срезы по 2 мкм для окрашивания гематоксилин-эозином. Некротическое воспаление было проанализировано зарегистрированным патологоанатомом, не осведомленным о лечении, в соответствии с гистологической системой подсчета, используемой на регулярной основе в лаборатории патологии Hospital Clinic: степень 0 (отсутствует), степень 1 (пятнистый некроз, один или несколько некротических гепатоцитов), степень 2 (конфлюентный некроз) и степень 3 (мостовидный некроз).

Результаты.

Контрольные группы.

Через 9 недель животные в группе II (контрольная группа на диете MCD) демонстрировали значительное увеличение отношения массы ткани печени к общей массе тела по сравнению с животными в контрольной группе питания (группа I). Отношение масс ткани печени к общей массе тела у животных MCD почти удвоилось по сравнению с контрольной группой питания. С использованием окрашивания гематоксилином/эозином было хорошо видно накопление жира в печени животных в группе II по сравнению с животными в группе I.

На основании окрашивания Picrosirius Red, фиброз (в виде накопления коллагена) был явно увеличен примерно в 8 раз в группе II по сравнению с печенью животных в группе I. Это наблюдение было подтверждено, когда фиброз определяли анализом трихромного пятна и также путем осаждения α -SMA (фиг. 4, сравнение колонок групп питания с MCD).

Уровни экспрессии мРНК были сильно повышенными у животных в группе II по сравнению с животными в группе I для следующих генов, связанных с фиброзом печени: COL1A1, COL1A2, TIMP-1, MMP2 и TGFP1.

Уровни экспрессии мРНК были сильно повышенными у животных в группе II по сравнению с животными в группе I для следующих генов, связанных с воспалением печени: TNF- α , IL-6, IL-10, MCP-1 и IL-1 α .

Группы лечения.

Через 9 недель у животных, получавших 3 мг/кг соединения В (группа IV), наблюдалось статистически значимое снижение массы ткани печени относительно общей массы тела по сравнению с животными, находящимися в контрольной группе II. Через 9 недель у животных, получавших 3 мг/кг соединения В (группа IV), наблюдалось статистически значимое снижение процента белой жировой ткани в печени по сравнению с животными, находящимися в контрольной группе II. Эти результаты суммированы на фиг. 5. Это подтверждает мнение о том, что стимуляторы sGC, такие как соединение В, способны уменьшать стеатоз печени.

Через 9 недель фиброз, определяемый с использованием окрашивания Picrosirius Red, был значительно уменьшен у животных, получавших 1 мг/кг соединения В (группа III), и у животных, получавших 3 мг/кг соединения В (группа IV). Уменьшение было пропорционально дозе соединения В, как показано на фиг. 1. Это было подтверждено, как показано на фиг. 4, путем анализа с помощью трихромного окрашивания, а также осаждения α -SMA.

Через 9 недель лечения уровни экспрессии мРНК для всех маркеров фиброза печени, оцененные в этом исследовании, были статистически значимо уменьшены как в группе III, так и в группе IV по срав-

нению с их уровнями в контрольной группе II. Эти результаты суммированы на фиг. 2. Эти результаты подтверждают мнение о том, что стимуляторы sGC, такие как соединение В, способны уменьшать фиброз печени.

Через 9 недель лечения уровни экспрессии мРНК для всех маркеров воспаления печени, оцененные в этом исследовании, были статистически значимым образом уменьшены как в группе III, так и в группе IV по сравнению с их уровнями в контрольной группе II. Эти результаты суммированы на фиг. 3.

Оценка воспалительного инфильтрата с помощью иммуногистохимии F4/80 (фиг. 6) показала уменьшение числа макрофагов печени в группах лечения III и IV по сравнению с печенью в контрольной группе II. Эффект был статистически значимым для обеих доз используемого соединения В (1 и 3 мг/кг).

Эти результаты подтверждают мнение о том, что стимуляторы sGC, такие как соединение В, способны уменьшать воспаление в печени на животной модели NASH.

Общее количество NAS (определенное выше) было снижено после введения соединения В в дозе 1 мг/кг (группа III) или 3 мг/кг (группа IV) по сравнению с оценкой NAS в контрольной группе II (фиг. 7).

Пример 8. Модель фиброза печени у крыс, вызванного тиацетамидом (ТАА).

Самцам крыс Sprague-Dawley (280-300 г, Envigo) вводили 150 мг/кг ТАА или фосфатно-буферный физиологический раствор (PBS) 3 раза в неделю путем внутрибрюшинной (i.p.) инъекции на протяжении всего исследования (8 недель) в объеме 5 мл/кг. ТАА готовили свежим в день каждой инъекции. Через четыре недели после первоначальной инъекции ТАА животным вводили соединение В, подмешивая в пищу, приготовленную Research Diets, в дозовом эквиваленте 1, 3 или 10 мг/кг/день. Животных еженедельно взвешивали и тщательно отслеживали общие изменения состояния здоровья в течение всего эксперимента.

По окончании прижизненного исследования медиальную долю печени собрали в 10% нейтральном забуференном формалине (Sigma, HT501128) и фиксировали при 4°C в течение ночи при осторожном перемешивании. Ткани затем промывали забуференным фосфатом физиологическим раствором ($\times 2$) и переносили в 70% этанол. Образцы затем разрезали на три части и вставляли в один блок и разрезали на срезы по 5 мкм, чтобы получить слайды с одним срезом (три части печени). Слайды подвергали окрашиванию коллагена с использованием 0,1% раствора сириуса красного в пикриновой кислоте (Rowley Biochemical, SO-674).

Изображения были получены с помощью камеры Nikon DS-QiMc, установленной на Nikon Eclipse E400, оборудованной автоматическим этапом (Prior Optiscan III). Для каждой части печени случайное изображение 2×2 сканировалось при 100-кратном увеличении (3 на животное). Бинарный порог был установлен для захвата положительно окрашенных (красных) пикселей в изображении и была подсчитана процентная доля положительных пикселей (NIS Elements, v.4.40).

Данные анализировались с использованием GraphPad Prism (v6.07). Различия между группами оценивались с использованием однонаправленного ANOVA, затем по t-критерию Стьюдента. Данные считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Данные представлены как среднее \pm SEM.

Печень крыс, обработанных ТАА, показала значительно большую площадь осаждения коллагена по сравнению с контролем с несущей средой ($1,27 \pm 0,14$ против $13,25 \pm 1,53$, $p < 0,0001$). По сравнению с контролем ТАА обработка соединением В значительно снижала окрашивание коллагена при концентрации 1 мг/кг/сут ($7,08 \pm 1,13$, $p < 0,0001$), 3 мг/кг/день ($9,36 \pm 0,89$, $p < 0,05$) и 10 мг/кг/день ($9,00 \pm 1,28$, $p < 0,05$).

На фиг. 8 показаны изображения слайдов печени, окрашенных сириусом красным, отображающие аккумуляцию коллагена. Окрашивание, измерение фиброза ткани, было уменьшено в группах ТАА, которые обрабатывались 1, 3 или 10 мг/кг соединения В по сравнению с контрольными животными ТАА (фиг. 8).

На фиг. 9 показано уменьшение накопления % коллагена у контрольных животных, обработанных ТАА, также обработанных 1, 3 или 10 мг/кг соединения В.

Способ, описанный в "Antifibrotic Activity of Sorafenib in Experimental Hepatic Fibrosis - Refinement of Inhibitory Targets, Dosing and Window of Efficacy In Vivo"; Feng Hong*, Hsin Chou*, Isabel Fiel, and Scott L. Friedman; Dig Dis Sci. 2013 January; 58(1): 257-264. doi:10.1007/s10620-012-2325-y.; был использован с небольшими изменениями.

Различные варианты осуществления изобретения могут быть описаны в тексте ниже. Как объяснялось выше, следует понимать, что в этих вариантах осуществления включены фармацевтически приемлемые соли, хотя фраза "фармацевтически приемлемая соль" не указана.

[1]. Способ лечения NASH у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества стимулятора sGC или его фармацевтически приемлемой соли.

[2]. Способ по [1] выше или в соответствии с другими вариантами осуществления изобретения, где указанный стимулятор sGC или его фармацевтически приемлемую соль вводят в виде монотерапии.

[3]. Способ по [1] выше или в соответствии с другими вариантами осуществления изобретения, где указанный стимулятор sGC или его фармацевтически приемлемую соль вводят в комбинации с терапевтически или профилактически эффективным количеством одного или нескольких дополнительных тера-

пептических агентов.

[4]. Способ по [3] выше или в соответствии с другими вариантами осуществления изобретения, где дополнительный терапевтический агент представляет собой соединение, известное как регулятор пути NO.

[5]. Способ по [4] выше или в соответствии с другими вариантами осуществления изобретения, где указанный дополнительный терапевтический агент, известный как регулятор пути NO, выбран из аргинина, оксида азота, NO-донора, стимулятора sGC, активатора sGC или ингибитора PDE5.

[6]. Способ по [5] выше или в соответствии с другими вариантами осуществления изобретения, где указанный дополнительный терапевтический агент представляет собой NO-донор.

[7]. Способ по [6] выше или в соответствии с другими вариантами осуществления изобретения, где NO-донор выбран из нитрата, нитрита, NONOaTa или нитрозотиола.

[8]. Способ по [5] выше или в соответствии с другими вариантами осуществления изобретения, где дополнительный терапевтический агент представляет собой стимулятор sGC и выбран из риоцигуата, нелицигуата, верицигуата, BAY-41-2272, BAY 41-8543 или этирицигуата.

[9]. Способ по [8] выше или в соответствии с другими вариантами осуществления изобретения, где дополнительный терапевтический агент представляет собой стимулятор sGC и выбран из риоцигуата или верицигуата.

[10]. Способ по [5] выше или в соответствии с другими вариантами осуществления изобретения, где дополнительный терапевтический агент представляет собой активатор sGC, выбранный из атацигуата или цинацигуата.

[11]. Способ по [3] выше или в соответствии с другими вариантами осуществления изобретения, где дополнительный терапевтический агент выбран из статина, агониста PPAR, агониста FXR, ингибитора DPP-IV, ингибитора каспазы, агониста GLP-1, моноклонального антитела LOXL2, ингибитора ацетил-Со-А-карбоксилазы (ACC), антагониста CCR2/CCR5, конъюгата жирная кислота/желчная кислота, ингибиторов галектина-3, урсодезоксихолевой кислоты (UDCA), ингибитора DGAT1 или IMM-124E.

[12]. Способ по любому из от [1] до [11] выше или в соответствии с другими вариантами осуществления изобретения, где пациент, нуждающийся в этом, является взрослым.

[13]. Способ по любому из от [1] до [11] выше или в соответствии с другими вариантами осуществления изобретения, где пациент, нуждающийся в этом, является ребенком.

[14]. Способ по любому из от [1] до [13] выше или в соответствии с другими вариантами осуществления изобретения, где пациент, нуждающийся в этом, является человеком, у которого был диагностирован NASH.

[15]. Способ по любому из от [1] до [13] выше или в соответствии с другими вариантами осуществления изобретения, где пациент, нуждающийся в этом, является человеком, у которого проявляется характерная клиническая картина, связанная с NASH.

[16]. Способ по любому из [1] или от [3] до [13] выше или в соответствии с другими вариантами осуществления изобретения, где стимулятор sGC вводят до, в то же время или после начала лечения другим терапевтическим агентом.

[17]. Способ по любому из от [1] до [16] выше или в соответствии с другими вариантами осуществления изобретения, где пациент, нуждающийся в этом, страдает клиническим ожирением.

[18]. Способ по любому из от [1] до [16] выше или в соответствии с другими вариантами осуществления изобретения, где у пациента, нуждающегося в этом, был диагностирован диабет или преддиабет.

[19]. Способ по любому из от [1] до [16] выше или в соответствии с другими вариантами осуществления изобретения, где у пациента, нуждающегося в этом, был диагностирован метаболический синдром.

[20]. Способ по любому из от [1] до [16] выше или в соответствии с другими вариантами осуществления изобретения, где пациент, нуждающийся в этом, имеет нормальный вес.

[21]. Способ по любому из от [1] до [16] выше или в соответствии с другими вариантами осуществления изобретения, где пациент, нуждающийся в этом, имеет клинически избыточный вес.

[22]. Способ по любому из от [1] до [21] выше или в соответствии с другими вариантами осуществления изобретения, где введение стимулятора sGC или его фармацевтически приемлемой соли, отдельно или в комбинации с другим терапевтическим агентом, приводит к наблюдаемому или измеримому снижению уровня стеатоза или аномального накопления жира в печени.

[23]. Способ по любому из от [1] до [22] выше или в соответствии с другими вариантами осуществления изобретения, где измеримое снижение степени стеатоза или аномального накопления жира в печени определяется биопсией ткани.

[24]. Способ по любому из от [1] до [21] выше или в соответствии с другими вариантами осуществления изобретения, где введение стимулятора sGC или его фармацевтически приемлемой соли, отдельно или в комбинации с другим терапевтическим агентом, приводит к наблюдаемому или измеримому снижению степени воспаления печени или гепатита.

[25]. Способ по любому из от [1] до [21] или [24] выше или в соответствии с другими вариантами осуществления изобретения, где измеримое снижение степени воспаления печени или гепатита определяется биопсией ткани или магниторезонансной эластографией.

[26]. Способ по любому из от [1] до [21] выше или в соответствии с другими вариантами осуществления изобретения, где введение стимулятора sGC или его фармацевтически приемлемой соли, отдельно или в комбинации с другим терапевтическим агентом, приводит к наблюдаемому или измеримому уменьшению степени фиброза, цирроза или склероза печени.

[27]. Способ по любому из от [1] до [21] выше или в соответствии с другими вариантами осуществления изобретения, где введение стимулятора sGC или его фармацевтически приемлемой соли, отдельно или в комбинации с другим терапевтическим агентом, приводит к наблюдаемому или измеримому одновременному снижению уровней стеатоза, воспаления и фиброза печени.

[28]. Способ по любому из от [1] до [21] выше или в соответствии с другими вариантами осуществления изобретения, где введение стимулятора sGC или его фармацевтически приемлемой соли, отдельно или в комбинации с другим терапевтическим агентом, приводит к наблюдаемому или измеримому уменьшению чувства утомляемости.

[29]. Способ по любому из от [1] до [21] выше или в соответствии с другими вариантами осуществления изобретения, где введение стимулятора sGC или его фармацевтически приемлемой соли, отдельно или в комбинации с другим терапевтическим агентом, приводит к наблюдаемому или измеримому уменьшению чувства слабости.

[30]. Способ по любому из от [1] до [21] выше или в соответствии с другими вариантами осуществления изобретения, где введение стимулятора sGC или его фармацевтически приемлемой соли, отдельно или в комбинации с другим терапевтическим агентом, приводит к наблюдаемому или измеримому уменьшению повышения уровня ферментов печени.

[31]. Способ по любому из от [1] до [21] выше или в соответствии с другими вариантами осуществления изобретения, где введение стимулятора sGC или его фармацевтически приемлемой соли, отдельно или в комбинации с другим терапевтическим агентом, приводит к наблюдаемому или измеримому уменьшению повышения уровня воспалительных цитокинов.

[32]. Способ по любому из от [1] до [21] выше или в соответствии с другими вариантами осуществления изобретения, где введение стимулятора sGC или его фармацевтически приемлемой соли, отдельно или в комбинации с другим терапевтическим агентом, приводит к наблюдаемому или измеримому ингибированию потери веса.

[33]. Способ по любому из от [1] до [21] выше или в соответствии с другими вариантами осуществления изобретения, где введение стимулятора sGC или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, содержащей стимулятор sGC или его фармацевтически приемлемую соль, отдельно или в комбинации с другим терапевтическим агентом, пациенту, нуждающемуся в этом, имеет целью или приводит к полному или частичному купированию NASH, что определяется частичной или полной нормализацией одной или нескольких клинических картин.

[34]. Способ по любому из от [1] до [21] выше, или в соответствии с другими вариантами осуществления изобретения, где введение стимулятора sGC или его фармацевтически приемлемой соли, отдельно или в комбинации с другим терапевтическим агентом, пациенту, нуждающемуся в этом, имеет целью или приводит к замедлению или остановке прогрессирования NASH при циррозе.

[35]. Способ по любому из от [1] до [21] выше или в соответствии с другими вариантами осуществления изобретения, где введение стимулятора sGC или его фармацевтически приемлемой соли, отдельно или в комбинации с другим терапевтическим агентом, пациенту, нуждающемуся в этом, имеет целью или приводит к увеличению времени выживания пациента с диагнозом NASH.

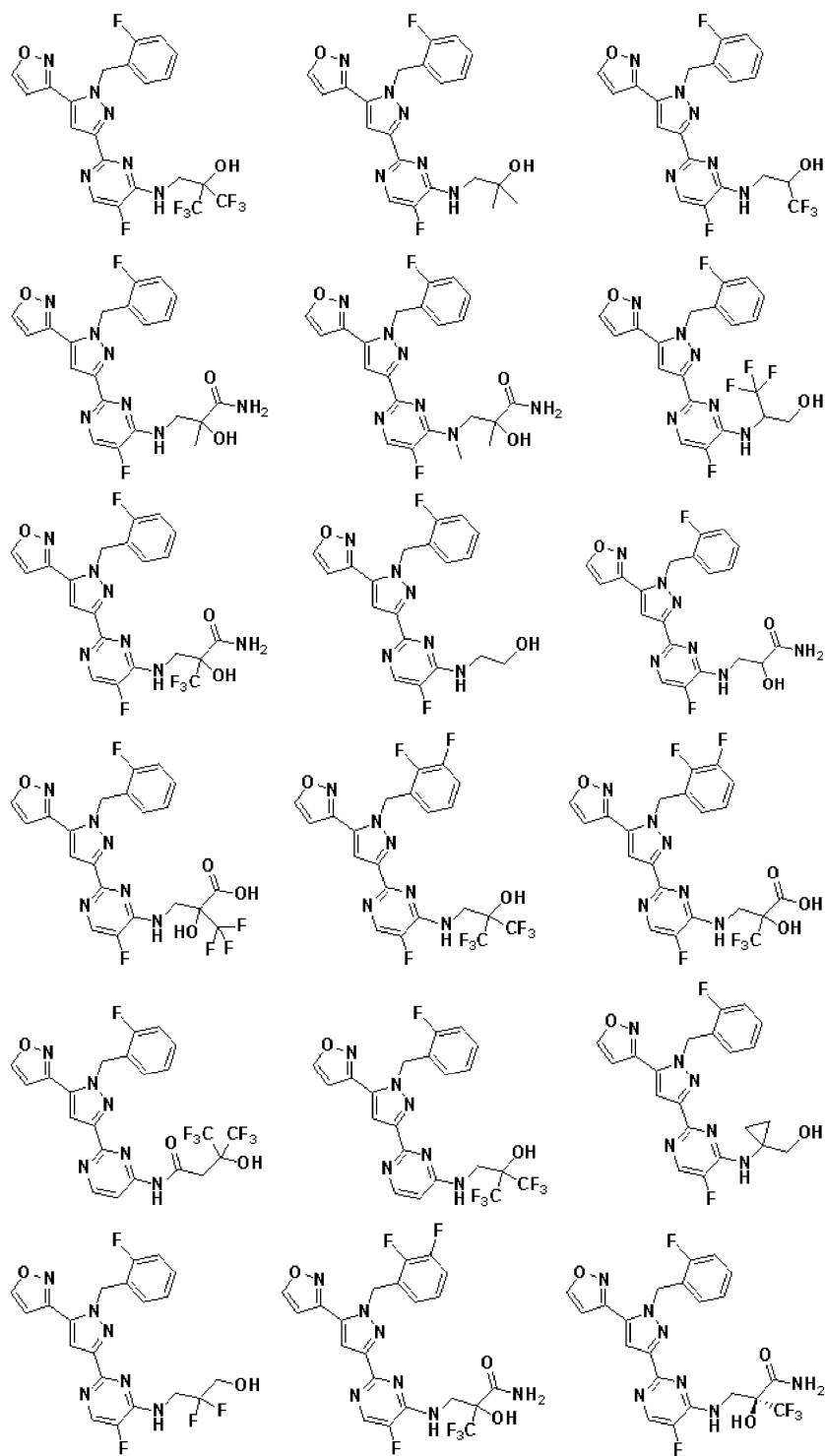
[36]. Способ по любому из от [1] до [21] выше или в соответствии с другими вариантами осуществления изобретения, где введение стимулятора sGC или его фармацевтически приемлемой соли, отдельно или в комбинации с другим терапевтическим агентом, пациенту, нуждающемуся в этом, имеет целью или приводит к снижению или полному отказу от необходимости подвергать пациента трансплантации печени.

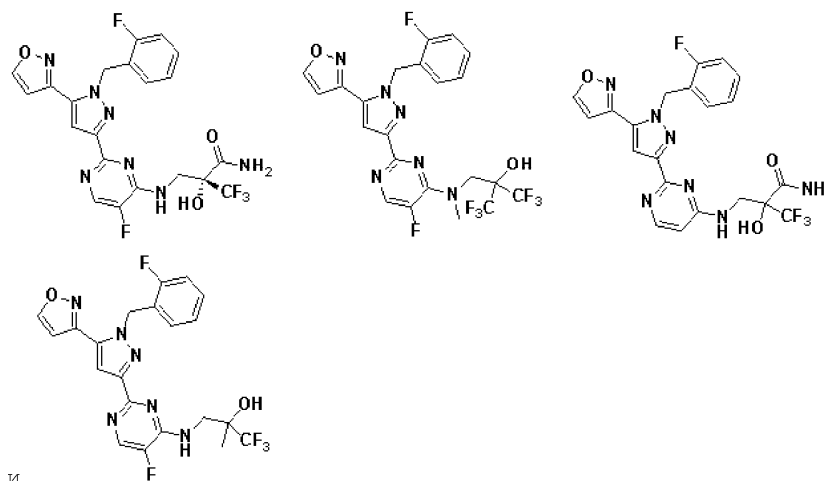
[37]. Способ по любому из от [1] до [36] выше или в соответствии с другими вариантами осуществления изобретения, где стимулятор sGC представляет собой соединение формулы IA или его фармацевтически приемлемую соль.

[38]. Способ по любому из от [1] до [37] выше или в соответствии с другими вариантами осуществления изобретения, где стимулятор sGC представляет собой соединение формулы IB или его фармацевтически приемлемую соль.

[39]. Способ по любому из от [1] до [38] выше или в соответствии с другими вариантами осуществления изобретения, где стимулятор sGC представляет собой соединение формулы IC или его фармацевтически приемлемую соль.

[40]. Способ по любому из от [1] до [39] выше или в соответствии с другими вариантами осуществления изобретения, где стимулятор sGC выбран из соединения, указанного ниже, или его фармацевтически приемлемой соли:





[41]. Способ по любому из от [1] до [36] выше или в соответствии с другими вариантами осуществления изобретения, где стимулятор sGC выбран из соединения, указанного в любой из табл. X, XX, XXX, IV или XIV.

[42]. Фармацевтическая композиция, содержащая стимулятор sGC или его фармацевтически приемлемую соль, для применения при лечении NASH у пациента, нуждающегося в этом.

[43]. Фармацевтическая композиция по [42] выше или в соответствии с другими вариантами осуществления изобретения, где указанный стимулятор sGC выбран из соединения, указанного в любом из [37], [38], [39], [40] или [41] выше или в соответствии с другими вариантами осуществления изобретения.

[44]. Фармацевтическая композиция, содержащая стимулятор sGC или его фармацевтически приемлемую соль и один или несколько дополнительных терапевтических агентов, для применения при лечении NASH у пациента, нуждающегося в этом.

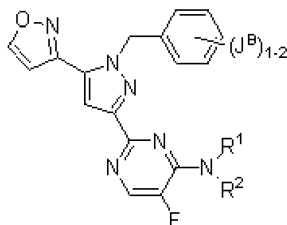
[45]. Фармацевтическая композиция по [44] выше или в соответствии с другими вариантами осуществления изобретения, где указанный стимулятор sGC выбран из соединения, указанного в любом из [37], [38], [39], [40] или [41] выше или в соответствии с другими вариантами осуществления изобретения.

Другие варианты осуществления.

Все публикации и патенты, упомянутые в этом описании, включены в настоящий документ посредством ссылки в той же степени, как если бы каждая отдельная публикация или патентная заявка были специально и отдельно указаны для включения в качестве ссылки. Если смысл терминов в любом из патентов или публикаций, включенных в качестве ссылки, противоречит смыслу терминов, используемых в этом описании, смысл терминов в этом описании является определяющим. Кроме того, вышеприведенное обсуждение раскрывает и описывает только примерные варианты осуществления настоящего изобретения. Специалист в данной области легко поймет из такого обсуждения и сопутствующих чертежей и формул изобретения, что в него могут быть внесены различные изменения, модификации и варианты, не отступая от сущности и объема изобретения, определенных в следующей формуле изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения неалкогольного стеатогепатита (NASH) у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества стимулятора sGC или его фармацевтически приемлемой соли, где стимулятор sGC представляет собой соединение формулы IC или его фармацевтически приемлемую соль



Формула IC

где J^B представляет собой галоген;

R^1 представляет собой водород или C_{1-6} алкил;

R^2 представляет собой C_{1-6} алкильную группу, необязательно и независимо имеющую до трех заместителей, выбранных из R^{5a} ;

каждый R^{5a} независимо выбран из галогена, $-CN$, C_{1-6} алкила, $-OR^{6a}$, $-SR^{6a}$, $-COR^{6a}$, $-OC(O)R^{6a}$, $-C(O)OR^{6a}$, $-C(O)N(R^{6a})_2$, $-C(O)N(R^{6a})SO_2R^{6a}$, $-N(R^{6a})C(O)R^{6a}$, $-N(R^{6a})C(O)OR^{6a}$, $-N(R^{6a})C(O)N(R^{6a})_2$, $-N(R^{6a})_2$, $-SO_2R^{6a}$, $-SO_2N(R^{6a})_2$, $-SO_2N(R^{6a})COOR^{6a}$, $-SO_2N(R^{6a})C(O)R^{6a}$, $-N(R^{6a})SO_2R^{6a}$, $-(C=O)NHOR^{6a}$ и C_{3-8} циклоалкильного кольца, где каждый из указанной группы C_{1-6} алкила необязательно и независимо имеет

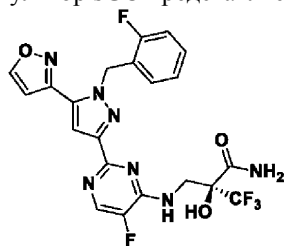
до 3 заместителей, выбранных из галогена, C₁₋₄алкила, C₁₋₄галогеналкила, -OH, -NH₂, -NH(C₁₋₄алкила), -N(C₁₋₄алкила)₂, -CN, -COOH, -COO(C₁₋₄алкила), -O(C₁₋₄алкила), -O(C₁₋₄галогеналкила) или оксо; и каждый R^{6a} независимо выбран из водорода и C₁₋₆алкила.

2. Способ по п.1, где каждый R^{5a} независимо выбран из галогена, -CN, C₁₋₆алкила, -OR^{6a}, -COR^{6a}, -OC(O)R^{6a}, -C(O)OR^{6a}, -C(O)N(R^{6a})₂, -N(R^{6a})C(O)R^{6a}, -N(R^{6a})₂, -(C=O)NHOR^{6a} и C₃₋₈циклоалкильного кольца, где каждый из указанной группы C₁₋₆алкила необязательно и независимо имеет до 3 заместителей, выбранных из галогена, C₁₋₄алкила, C₁₋₄галогеналкила, -OH, -NH₂, -NH(C₁₋₄алкила) или -CN.

3. Способ по п.1, где каждый R^{5a} независимо выбран из галогена, -CN, C₁₋₆алкила, -OR^{6a}, -C(O)N(R^{6a})₂, -N(R^{6a})C(O)R^{6a}, -N(R^{6a})₂, -(C=O)NHOR^{6a} и C₃₋₈циклоалкильного кольца, где каждый из указанной группы C₁₋₆алкила необязательно и независимо имеет до 3 заместителей, выбранных из галогена, C₁₋₄алкила, C₁₋₄галогеналкила, -OH, -NH₂, -NH(C₁₋₄алкила) или -CN.

4. Способ по п.1, где каждый R^{5a} независимо выбран из CF₃, -C(O)NH₂ и -OH.

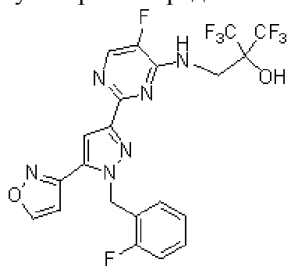
5. Способ по п.1, где стимулятор sGC представляет собой



(Соединение А),

или его фармацевтически приемлемую соль.

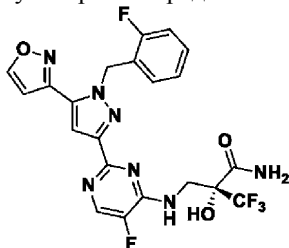
6. Способ по п.1, где стимулятор sGC представляет собой



(Соединение В),

или его фармацевтически приемлемую соль.

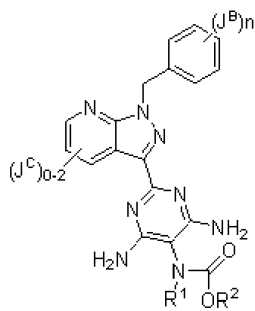
7. Способ по п.1, где стимулятор sGC представляет собой



(Соединение С),

или его фармацевтически приемлемую соль.

8. Способ лечения неалкогольного стеатогепатита (NASH) у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества стимулятора sGC или его фармацевтически приемлемой соли, где стимулятор sGC представляет собой соединение формулы XY



Формула XY,

где n обозначает 0 или целое число, выбранное из от 1 до 3;

каждый J^B независимо выбран из галогена, -CN, C₁₋₆алифатической группы, -OR^B или C₃₋₈циклоалифатического кольца; где каждая из указанной C₁₋₆алифатической группы и каждое из указанного C₃₋₈циклоалифатического кольца необязательно имеет до 3 заместителей, выбранных из галогена;

каждый R^B независимо выбран из водорода, C_{1-6} алифатической группы или C_{3-8} циклоалифатического кольца; где каждый из указанного R^B , который представляет собой C_{1-6} алифатическую группу, и каждый из указанного R^B , который представляет собой C_{3-8} циклоалифатическое кольцо, необязательно имеет до 3 заместителей, выбранных из галогена;

каждый J^C , если присутствует, независимо выбран из галогена;

R^1 представляет собой водород или C_{1-6} алкил; и

R^2 представляет собой C_{1-6} алкил.

9. Способ по п.8, где

n представляет собой 1;

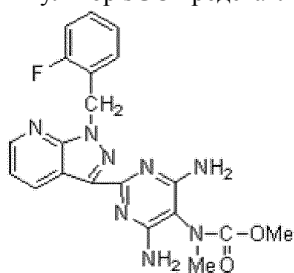
J^B представляет собой фтор;

J^C представляет собой фтор;

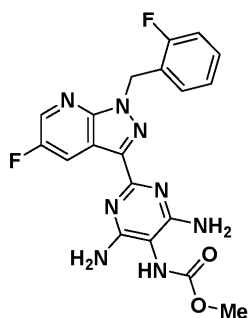
R^1 представляет собой водород или метил; и

R^2 представляет собой метил или этил.

10. Способ по п.8, где стимулятор sGC представляет собой риоцигуат или верицигуат



(риоцигуат), или



(верицигуат).

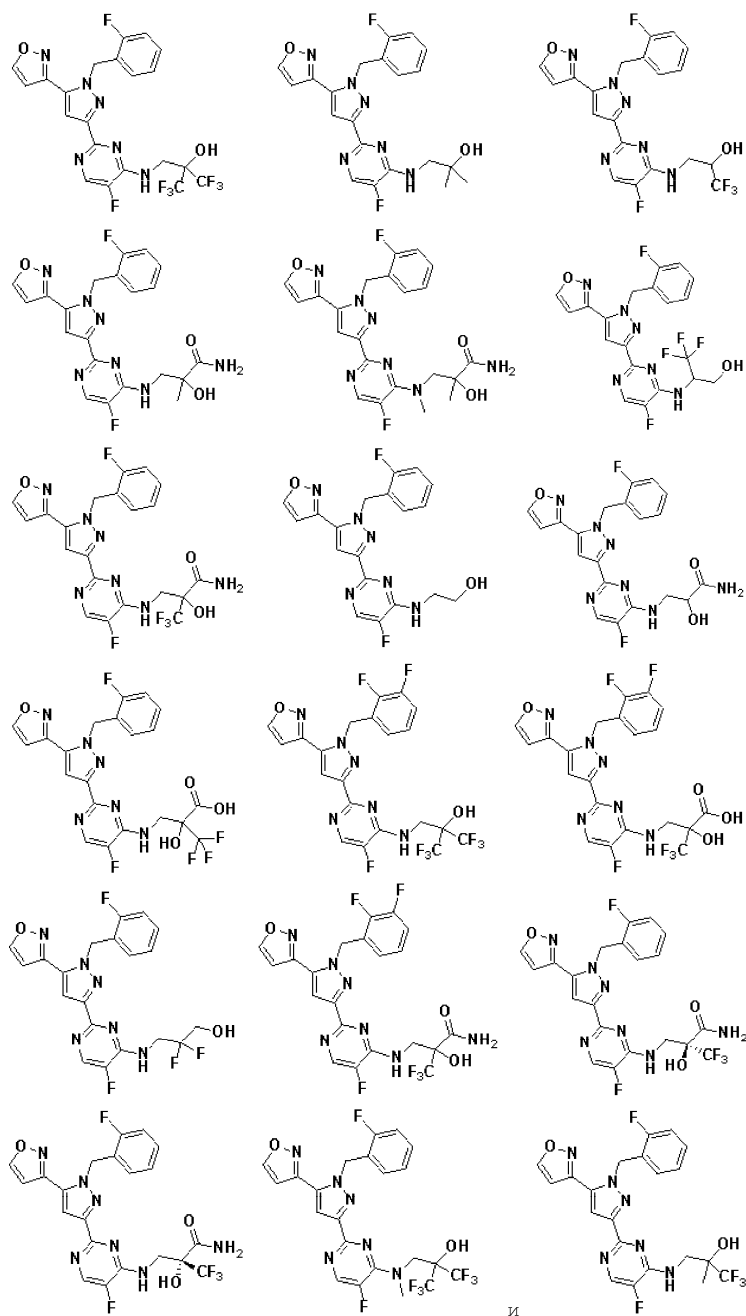
11. Способ по любому из пп.1-10, где пациент, нуждающийся в этом, является взрослым.

12. Способ по любому из пп.1-10, где пациент, нуждающийся в этом, является ребенком.

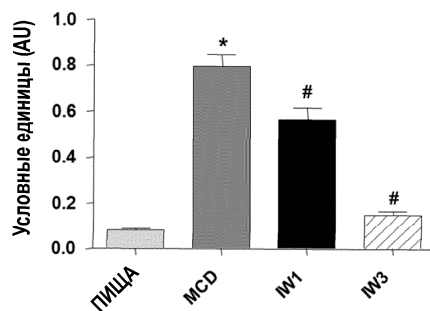
13. Способ по любому из пп.1-10, где пациент, нуждающийся в этом, страдает клиническим ожирением, у него был диагностирован диабет или преддиабет или был диагностирован метаболический синдром.

14. Способ по любому из пп.1-13, где введение стимулятора sGC или его фармацевтически приемлемой соли приводит к (i) наблюдаемому или измеримому снижению уровня стеатоза или аномального накопления жира в печени, (ii) наблюдаемому или измеримому снижению степени воспаления печени или гепатита, (iii) наблюдаемому или измеримому уменьшению степени фиброза, цирроза или склероза печени, (iv) наблюдаемому или измеримому одновременному снижению уровней стеатоза, воспаления и фиброза печени, (v) наблюдаемому или измеримому уменьшению чувства слабости, (vi) наблюдаемому или измеримому уменьшению чувства утомляемости, наблюдаемому или измеримому уменьшению повышения уровня ферментов печени, (vii) наблюдаемому или измеримому уменьшению повышения уровня воспалительных цитокинов, (viii) наблюдаемому или измеримому ингибированию потери веса.

15. Способ по п.1, где стимулятор sGC выбран из одного из указанных ниже или его фармацевтически приемлемой соли



ПИКСОСИРИУС КРАСНЫЙ

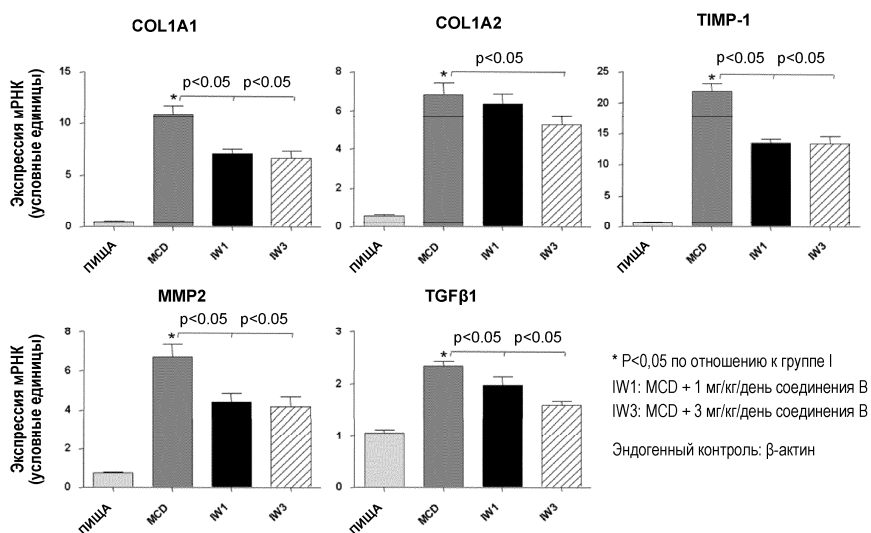


P<0,05 по отношению к группе I
P<0,05 по отношению к группе II

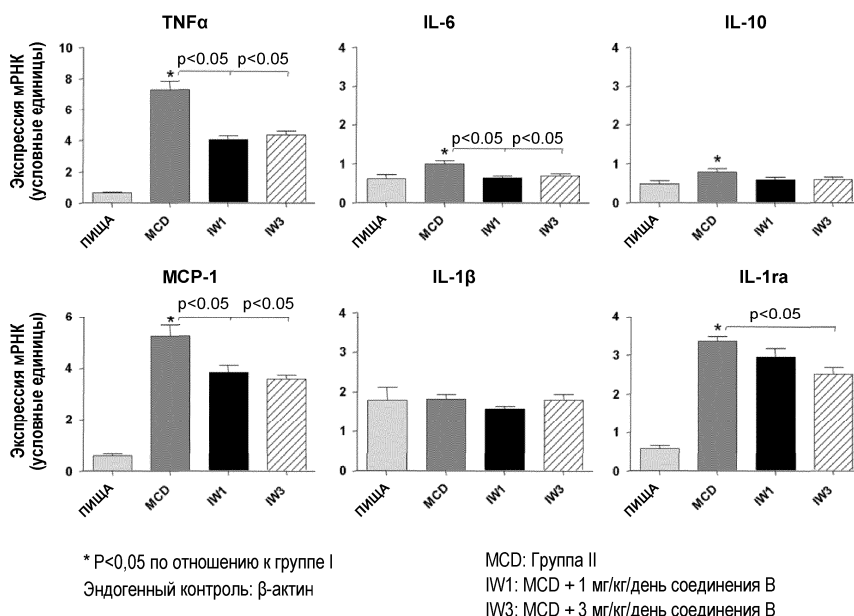
IW1: MCD + 1 мг/кг/день
соединения В
IW3: MCD + 3 мг/кг/день
соединения В

Ошибка среднего (SEM),
представленная на этом
графике

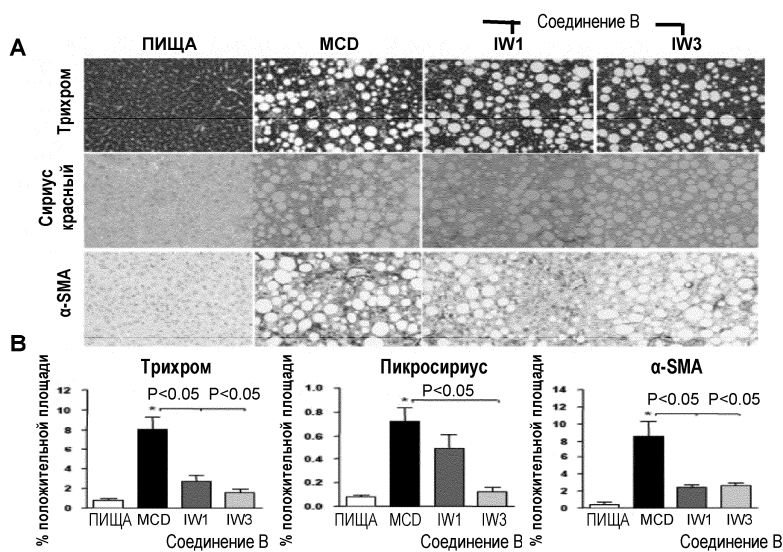
Фиг. 1



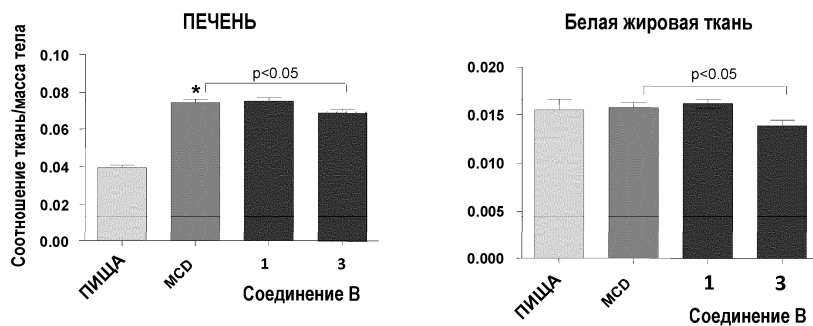
Фиг. 2



Фиг. 3

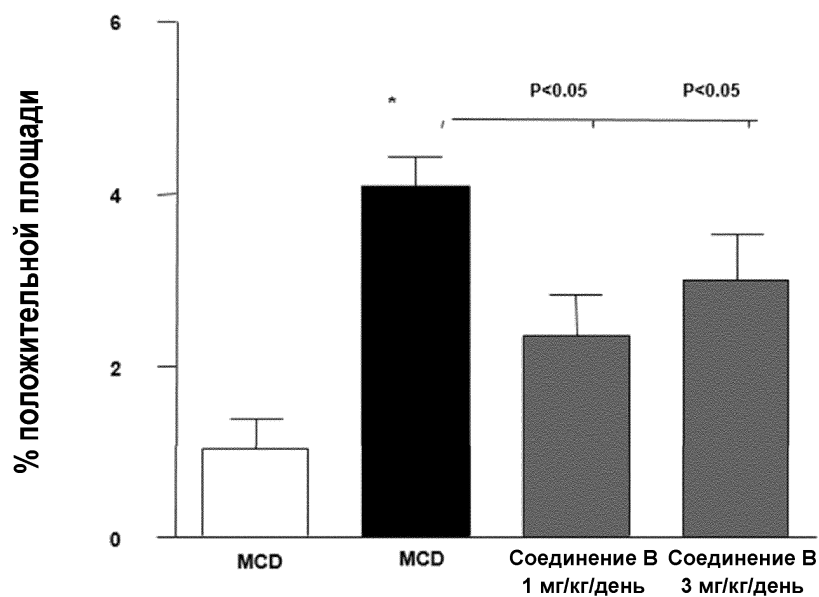


Фиг. 4

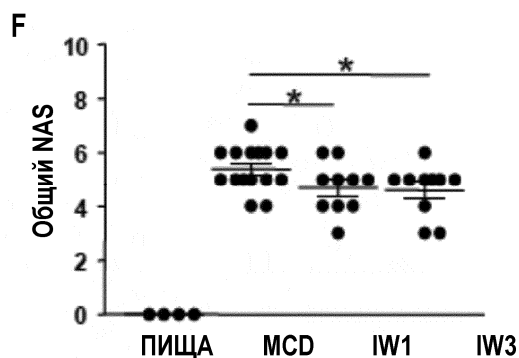


Фиг. 5

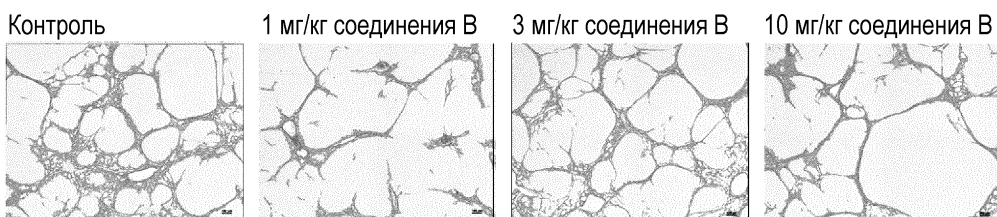
Краситель F4/80 для макрофагов



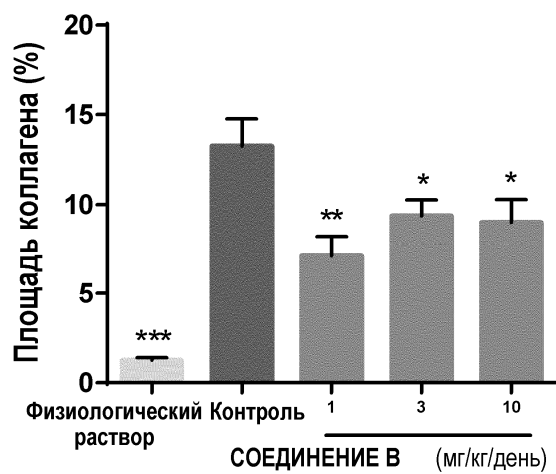
Фиг. 6



Фиг. 7



Фиг. 8



Фиг. 9

