

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202292944** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.12.08

(22) Дата подачи заявки
2021.04.14

(51) Int. Cl. *A61K 31/444* (2006.01)
A61K 31/501 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 31/14 (2006.01)

(54) ИНГИБИТОРЫ TRPC6 ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РЕСПИРАТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

(31) 20169943.6; 20203583.8

(32) 2020.04.16; 2020.10.23

(33) EP

(86) PCT/EP2021/059683

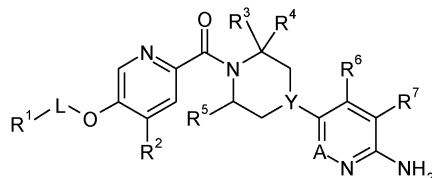
(87) WO 2021/209510 2021.10.21

(71) Заявитель:
**БЁРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ
ИНТЕРНАЦИОНАЛЬ ГМБХ (DE)**

(72) Изобретатель:
**Буйссу Тьерри, Гупта Абхья, Никлин
Пол, Солейманлу Нима (DE)**

(74) Представитель:
**Веселицкий М.Б., Кузенкова Н.В.,
Каксис Р.А., Белоусов Ю.В., Куликов
А.В., Кузнецова Е.В., Соколов Р.А.,
Кузнецова Т.В. (RU)**

(57) Изобретение относится к способам лечения расстройства, связанного с повышенной проницаемостью сосудов и/или возникающих вследствие этого заболеваний, включающим введение нуждающемуся в этом пациенту фармацевтически эффективного количества ингибитора TRPC6 формулы (I)



или его фармацевтически приемлемых солей, где R¹-R⁷, A, Y и L имеют значения, указанные в настоящем документе.

A1

202292944

202292944

A1

ИНГИБИТОРЫ TRPC6 ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РЕСПИРАТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

5 ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Настоящее изобретение относится к способам лечения расстройств, связанных с повышенной проницаемостью сосудов и возникающих вследствие этого заболеваний, с применением соединений, ингибирующих ионный канал транзитного рецепторного потенциала С6 (TRPC6).

10 ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Существует множество белков ионных каналов, которые обеспечивают поток ионов через клеточные мембраны. Надлежащая экспрессия и функция белков ионных каналов необходимы для поддержания клеточной функции, внутриклеточной коммуникации и т. п. Важным аспектом достижения

15 клеточного гомеостаза является поддержание соответствующих концентраций ионов в различных типах клеток во время развития и в ответ на многочисленные стимулы. Большое количество различных типов ионных каналов поддерживает клеточный гомеостаз, перемещая ионы в клетки и из клеток через

20 плазматическую мембрану, а также внутри клеток, перемещая ионы через мембраны внутриклеточных органелл, включая, например, эндоплазматический ретикулум, саркоплазматический ретикулум, митохондрии и эндоцитарные органеллы, включая эндосомы и лизосомы. Многие заболевания являются

25 результатом расстройства регуляции мембранного потенциала или аномальной обработки кальция. Учитывая центральную роль ионных каналов в модуляции мембранного потенциала и ионного потока в клетках, идентификация агентов, которые могут стимулировать или ингибировать определенные ионные каналы, представляет большой интерес в качестве инструментов исследования и

возможных терапевтических агентов.

Одним из таких каналов является канал транзитного рецепторного

30 потенциала С6 (TRPC6). TRPC6 принадлежит к большому семейству ионных каналов транзитного рецепторного потенциала (TRP) (см. Desai и др., 2005 Eur J Physiol 451:11-18; Clapham и др., 2001 Nat Neurosci 2:387-396; Clapham, 2003 Nature 426: 517-524; Clapham и др., Pharmacol Rev 55:591-596, 2003). TRPC6 представляет собой канал проницаемый для кальция, в частности,

неселективный катионный канал проницаемый для кальция. Помимо ионов кальция каналы TRPC6 проницаемы для других катионов, например натрия. Таким образом, каналы TRPC6 модулируют не только внутриклеточную концентрацию кальция, но и мембранный потенциал, модулируя поток катионов, включая ионы кальция и натрия. Хотя неселективные катионные каналы, такие как TRPC6, среди прочего модулируют поток ионов кальция, они механически отличаются от потенциалзависимых кальциевых каналов. Как правило, потенциалзависимые кальциевые каналы реагируют на деполяризацию разности потенциалов через мембрану и могут открываться, обеспечивая приток кальция из внеклеточной среды и быстрое увеличение внутриклеточных уровней или концентраций кальция. Напротив, неселективные катионные каналы, такие как TRPC6, обычно являются сигнально-регулируемыми, долговременными и вызывают не такие быстрые изменения концентрации ионов. Они проявляют повышенную активность в ответ на выработку вторичного мессенджера, диацилглицерина (Hofmann и др., 1999). Кроме того, TRPC6 может реагировать на изменения давления. Эти механистические различия сопровождаются структурными различиями между потенциалзависимыми и катионопроницаемыми каналами. Таким образом, хотя многие различные каналы действуют для регуляции ионного потока и мембранного потенциала в различных типах клеток и в ответ на многочисленные стимулы, важно осознавать существенные структурные, функциональные и механистические различия между различными классами ионных каналов.

Основываясь на его экспрессии и работе, связанной с передачей сигналов трансформирующего фактора роста-бета TGF- β (участвующего в росте, дифференцировке и апоптозе клеток), TRPC6 также считается важным для лечения или профилактики заболеваний или расстройств дыхательной системы.

Yue и др. изучали роль каналов TRPC6 в опосредовании пролиферации гладкомышечных клеток легочной артерии, которая может привести к идиопатической легочной артериальной гипертензии (ИЛАГ) и легочной гипертензии (ЛГ). Медиальная гипертрофия легочных сосудов, вызванная избыточной пролиферацией гладкомышечных клеток легочной артерии (PASMC), является основной причиной повышенного сопротивления легочных сосудов у пациентов с ИЛАГ и ЛГ. Авторы обнаружили, что TRPC6 был высоко экспрессирован, а TRPC3 минимально экспрессирован при PASMC из здоровой

ткани легкого. Однако, в легочной ткани пациентов с ИЛАГ экспрессия мРНК и белков TRPC3 и TRPC6 была значительно повышена по сравнению с таковой у пациентов с нормальным артериальным давлением. Кроме того, пролиферация клеток PASC, полученных от пациентов с ИЛАГ, заметно снижалась после инкубации с миРНК TRPC6. Основываясь на этих результатах, авторы пришли к выводу, что TRPC6 может играть важную роль в опосредовании правильной пролиферации PASC, и что расстройство регуляции TRPC6 может приводить к увеличению пролиферации PASC и медиальной гипертрофии легочных сосудов, наблюдаемых у пациентов с ИЛАГ (Yu и др., 2004 Proc Natl Acad Sci 101(38):13861-6). Дополнительным подтверждением является наблюдение, что у пациентов с ИЛАГ частота однонуклеотидного полиморфизма в промоторе TRPC6, который увеличивает экспрессию, была значительно выше по сравнению с нормальными субъектами (Yue, и др., 2009 Circulation 119: 2313-22).

Дополнительные доказательства, свидетельствующие о расстройстве регуляции TRPC6 при ИЛАГ, получены в исследованиях бозентана, двойного блокатора эндотелиновых рецепторов, который использовался в клинических условиях для лечения ИЛАГ. Этот ингибитор снижает пролиферацию PASC, но механизм, с помощью которого это происходит, неясен. Интересно, что бозентан снижает как пролиферацию PASC, так и экспрессию TRPC6 в легочной ткани пациентов с ИЛАГ (Kunichika и др., 2004 Am J Respir Crit Care Med 170(10):1101-7).

Доказательства подтверждают роль TRPC6 в дополнительных заболеваниях легких. Было обнаружено, что в альвеолярных макрофагах пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), экспрессия TRPC6 повышена по сравнению с контролем (Finney-Hayward и др., 2010 Am J Respir Cell Mol Biol 43:296-304). В эпителиальных клетках муковисцидоза человека TRPC6-опосредованный приток кальция аномально увеличен и может способствовать повышенной секреции слизи. миРНК-TRPC6 была способна уменьшать этот аномальный приток кальция (Antigny и др. 2011 Am J Resp Cell Mol Biol, 44:83 – 90). В фибробластах легких мышей профибротическая активность PDGF зависит от активации TRPC6, что позволяет предположить, что ингибирование TRPC6 будет уменьшать фиброз легких (Lei и др., 2014 Biomaterials 35:2868-77). Роль TRPC6 в функции легочных эндотелиальных клеток была продемонстрирована на моделях мышей с отеком легкого,

вызванным ишемией-реперфузией, и воспалением, вызванным липополисахаридами, при которых дефицит TRPC6 был способен уменьшить острое повреждение легких за счет сохранения функции эндотелиального барьера (Weissmann и др., 2011 Nat Comm, 3:649-58 and Tauseef и др., 2012 J Exp Med 209:1953-68).

Ингибирование TRPC6 является привлекательным средством для предотвращения других респираторных заболеваний, включая повышенную проницаемость сосудов легких, отек легких, острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), острое повреждение легких (ОПЛ), ишемию-реперфузию легких, идиопатическую интерстициальную пневмонию, идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) и тяжелое обострение ИЛФ, тяжелый острый респираторный синдром (ТОРС) и ближневосточный респираторный синдром (БВРС).

Повышенная проницаемость сосудов (повышенную проницаемость сосудов) способствует развитию многих заболеваний, в том числе острого респираторного дистресс-синдрома, сепсиса, тяжелого сепсиса, септического шока, рака и воспалений. Снижение повышенной проницаемости сосудов легких уменьшит накопление жидкости в альвеолярном пространстве (отек легких) и, следовательно, улучшит газообмен между легкими и сосудами, что приведет к лучшей оксигенации артериальной крови. Улучшение оксигенации артериальной крови приводит к улучшению оксигенации всех органов (мозга, сердца, печени, почек и т.д.) и снижает риск полиорганной недостаточности с последующей смертью.

Повышение проницаемости сосудов при сепсисе, тяжелом сепсисе, септическом шоке или ишемии-реперфузии также отмечается в некоторых органах, включая легкие, почки, печень и сердце, но не ограничиваясь ими. Накопление жидкости в этих органах нарушает их нормальное функционирование (например, вызывает аритмию, расстройство клубочковой фильтрации или расстройство метаболизма) и приводит к органной недостаточности с последующей смертью.

Отек легких представляет собой состояние, при котором легкие наполняются жидкостью. Наиболее частой причиной отека легких является застойная сердечная недостаточность. Другие менее распространенные состояния, которые могут вызвать отек легких, включают внезапное повышение

кровенного давления, пневмонию, почечную недостаточность, повреждение легких, вызванное тяжелой инфекцией, тяжелый сепсис крови или заражение крови, вызванное инфекцией.

Острое повреждение легких (ОПЛ) представляет собой заболевание легких, часто вызываемое вдыханием дыма, в том числе, в последнее время, при использовании электронных сигарет или продуктов для вейпинга. Хроническое воздействие сигаретного дыма (СД) на крыс приводило к увеличению экспрессии мРНК TRPC6 и белка в дистальных отделах легочных артерий, и аналогичные эффекты наблюдались при использовании PASMС *in vitro*.

Обработка никотином культивируемых крысиных PASMС повышала экспрессию TRPC6 и повышала внутриклеточные уровни кальция, оба из которых снижались за счет сайленсинга мРНК TRPC6 (Wang и др., 2014 Am J Physiol Cell Physiol 306:C364-73). Эти результаты предполагают роль TRPC6 в повреждении легких, вызванном СД. Регуляция пути TRPC6 может быть полезна при лечении ОПЛ. Отделение ОПЛ от ОРДС представляет больше исторический интерес, поскольку ОПЛ в настоящее время считается более легкой или ранней формой ОРДС (JAMA. 2012;307(23):2526-2533).

Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) представляет собой воспаление легких, характеризующееся повышением проницаемости легочных сосудов и/или отеком легких. ОРДС часто характеризуется как низкая, легкая или тяжелая форма в зависимости от степени гипоксемии. ОРДС может быть вызван несколькими причинами, например: может быть вызван бактериальной или вирусной инфекцией легких, сепсисом, вдыханием вредных веществ, тяжелой пневмонией, травмой, панкреатитом (воспалением поджелудочной железы), массивными переливаниями крови и ожогами. Наиболее частой причиной ОРДС является сепсис.

Тяжелый острый респираторный синдром (ТОРС) представляет собой вирусное респираторное заболевание, вызываемое коронавирусом, называемым SARS-ассоциированный коронавирус (SARS-CoV). ТОРС начинается с высокой лихорадки (температура выше 100,4°F [$>38,0^{\circ}\text{C}$]). Другие симптомы могут включать боль в горле, кашель, головную боль, общее чувство дискомфорта и боли в теле. У некоторых людей вначале также наблюдаются легкие респираторные симптомы. У большинства больных развивается пневмония. С

2004 года до начала пандемии SARS-CoV-2 в декабре 2019 года нигде в мире не было зарегистрировано ни одного известного случая ТОРС.

Ближневосточный респираторный синдром (БВРС) представляет собой заболевание, вызываемое вирусом (точнее, коронавирусом), называемым коронавирусом ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV). Заболевание характеризуется тяжелой респираторной болезнью, включая лихорадку, кашель и одышку. Около 3 или 4 из каждых 10 пациентов с БВРС умерли.

ОРДС может быть вызван другими респираторными вирусами, а не только коронавирусами, например, но не ограничиваясь указанными, вирусами герпеса, вирусами гриппа, респираторно-синцитиальным вирусом и вирусами парагриппа.

Перегрузка кальцием была признана критической причиной повреждения тканей после периодов ишемии. Порты, определяющие поступление кальция в ткани, подвергшиеся транзиторной гипоксии, не выявлены. TRPC6 является одним из основных факторов, обуславливающих поступление кальция в сердце и легкие, что является причиной ишемического/реперфузионного (И/Р) повреждения. Блокирование активности TRPC6 или генетическая абляция TRPC заметно защищали сердечную и легочную ткани и клетки от И/Р повреждения (He и др., PNAS. 2017; 19: E4582-E4591, Weismann и др., Nature Communications. 2012; 3(649): DOI:10.1038).

Сепсис, тяжелый сепсис и септический шок представляют собой заболевания, возникающие в результате системной воспалительной реакции на инфекцию (см. Mitchell M. Levy и др., Crit Care Med. 2003 Apr;31(4):1250-6.). Сепсис представляет собой заболевание, имеющее как инфекцию (например, вирусную, бактериальную, абдоминальную травму, перфорацию кишечника), так и системную воспалительную реакцию. Это приводит к увеличению проницаемости сосудов некоторых органов, таких как почки, печень, сердце и легкие. Тяжелый сепсис (сепсис с органной дисфункцией) относится к сепсису с острой органной дисфункцией, вызванной сепсисом. Септический шок относится к стойкой гипотензии, не объясняемой другими причинами.

Ингибиторы TRPC6 могут быть полезны для уменьшения прогрессирования, тяжести и/или уровня смертности при ТОРС, БВРС и ОРДС. Ингибиторы TRPC6 могут быть полезны для снижения тяжести и/или уровня

смертности при сепсисе, тяжелом сепсисе и септическом шоке, поскольку выживаемость в мышинной модели системного сепсиса (пункция перевязки слепой кишки, CLP) была значительно улучшена (80 % по сравнению с 10 % в группе, получавшей носитель) у мышей с дефицитом TRPC6 (Tauseef и др., 2012 J Exp Med 209: 1953-1968).

У пациентов, госпитализированных с Covid-19, наблюдается увеличение активных форм кислорода (АФК) из-за повреждения дыхательных путей. Было показано, что АФК активируют TRPC6, вызывая каскад клеточных повреждений, приводящих к расстройству функции клеточного барьера, повышенной проницаемости, утечке плазмы и, в конечном итоге, к отеку и острому респираторному дистресс-синдрому (ОРДС) (См. Z. S. Miripour и др., Biosensors and Bioelectronics 165 (2020) 112435.). Было показано, что ингибирование TRPC6 стабилизирует сосудистую сеть легких в условиях повышенной проницаемости, вызванной АФК, и может предотвратить отек легких у пациентов с тяжелой инфекцией SARS-CoV2.

Существует потребность в высокоселективных антагонистах TRPC6 для лечения респираторных заболеваний или расстройств, которые можно облегчить путем модулирования TRPC6.

Краткое описание изобретения

Настоящее изобретение относится к способам лечения расстройств, связанных с повышенной проницаемостью сосудов и/или возникающих вследствие этого заболеваний, путем ингибирования ионного канала транзитного рецепторного потенциала C6 (TRPC6).

Расстройства, связанные с повышенной проницаемостью сосудов, включают:

(группа 1): респираторные расстройства, связанные с повышенной проницаемостью сосудов, которые изначально не вызваны инфекцией, и (группа 2): расстройства, связанные с повышенной проницаемостью сосудов, вызванные некоторыми бактериальными, вирусными или грибковыми паразитарными инфекциями.

Расстройства группы 1 выбирают из группы, состоящей из отека легких, идиопатической интерстициальной пневмонии, идиопатического легочного фиброза (ИЛФ) и тяжелого обострения ИЛФ,

ОРДС, не связанного с инфекцией,
острого повреждения легких (ОПЛ) и
ишемии-реперфузии легких.

Расстройства группы 2 выбирают из группы, состоящей из

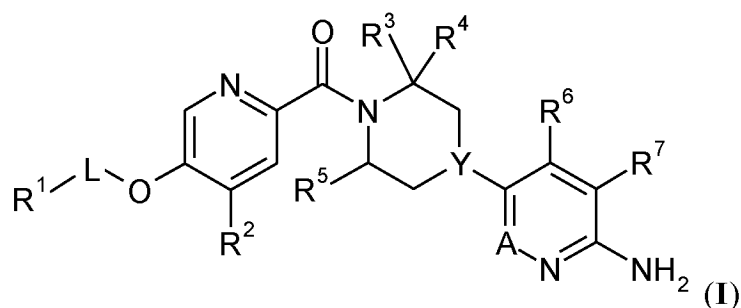
ОРДС, связанного с инфекцией,
тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРС),
ближневосточного респираторного синдрома (БВРС),
сепсиса,
тяжелого сепсиса, и

септического шока.

ОРДС, не связанный с инфекцией, понимают как ОРДС, который не
спровоцирован или не вызван инфекцией, такой как ОРДС, вызванный
вдыханием вредных веществ (например, ядовитого дыма), травмой,
панкреатитом, рефлюксом желудочного сока, массивными переливаниями крови
или ожогами.

ОРДС, связанный с инфекцией, понимают как ОРДС, который
спровоцирован или вызван инфекцией, такой как ОРДС, вызванный сепсисом
или тяжелой пневмонией.

В одном варианте осуществления изобретение относится к способу лечения
расстройства, связанного с повышенной проницаемостью сосудов и/или
возникающих вследствие этого заболеваний, включающему введение
нуждающемуся в этом пациенту фармацевтически эффективного количества
ингибитора TRPC6 формулы (I),



в которой

L отсутствует или представляет собой метилен или этилен;

Y представляет собой CH или N;

A представляет собой CH или N;

R¹ выбран из группы, состоящей из:

C_{1-6} алкила, необязательно замещенного 1 - 3 группами независимо
выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{3-6} циклоалкила и
 OC_{3-6} циклоалкила;

фенила, необязательно замещенного 1 - 3 группами независимо
выбранными из группы, состоящей из CF_3 , галогена, C_{3-6} циклоалкила,
 OC_{3-6} циклоалкила и OC_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним-
тремя галогенами; и

C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного 1 - 3 группами
независимо выбранными из группы, состоящей из галогена и C_{1-6}

алкила, необязательно замещенного 1 - 3 галогенами;

R^2 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-6} алкила, OCF_3 , C_{3-6} циклоалкила,
 OC_{1-6} алкила и OC_{3-6} циклоалкила;

R^3 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила и OC_{3-6}
циклоалкила; при этом каждый из C_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила, OC_{3-6}

циклоалкила группы R^3 может быть необязательно замещен одной-тремя
группами, каждой независимо выбранной из группы, состоящей из галогена, OH,
 OC_{1-6} алкила, и SC_{1-6} алкила, $N(C_{1-6}алкила)_2$; и где от одного до трех атомов
углерода C_{1-6} алкила группы R^3 необязательно могут быть заменены одним или
двумя фрагментами, выбранными из группы, состоящей из NH, $N(C_{1-6}алкила)$, O
и S;

R^4 и R^5 каждый независимо выбраны из группы, состоящей из H и C_{1-6}
алкила;

R^3 и R^4 могут вместе с атомом, к которому они присоединены,
образовывать 3–9-членное карбоциклическое кольцо, которое необязательно
может содержать от одного до трех гетероатомов, выбранных из группы,
состоящей из N, O и S; или

R^3 и R^5 вместе могут образовывать 3–9-членное бициклическое кольцо,
которое необязательно может содержать от одного до трех гетероатомов,
выбранных из группы, состоящей из N, O и S;

R^6 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-6} алкила, CN, CF_3 , OCF_3 , C_{3-6}
циклоалкила, OC_{1-6} алкила и OC_{3-6} циклоалкила;

R^7 выбран из группы, состоящей из H и OC_{1-6} алкила;
или его фармацевтически приемлемой соли.

Во втором варианте осуществления изобретение относится к способу по первому варианту осуществления, в котором расстройство, связанное с повышенной проницаемостью сосудов и/или возникающие вследствие этого заболевания, выбирают из группы 1, состоящей из:

- 5 отека легких,
- идиопатической интерстициальной пневмонии,
- идиопатического легочного фиброза (ИЛФ) и тяжелого обострения ИЛФ,
- ОРДС, не связанного с инфекцией,
- острого повреждения легких (ОПЛ), и
- 10 ишемии-реперфузии легких.

В третьем варианте осуществления изобретение относится к способу по первому варианту осуществления, в котором расстройство, связанное с повышенной проницаемостью сосудов и/или возникающие вследствие этого заболевания, выбирают из группы 2, состоящей из:

- 15 ОРДС, связанного с инфекцией,
- тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРС),
- ближневосточного респираторного синдрома (БВРС),
- сепсиса,
- тяжелого сепсиса, и
- 20 септического шока.

В другом варианте осуществления (четвертый вариант) изобретение относится к способу применения соединения формулы (I) согласно любому из вариантов осуществления один, два или три, где

R^1 выбран из группы, состоящей из:

- 25 C_{1-6} алкила, необязательно замещенного 1 - 3 группами независимо выбранными из группы, состоящей из галогена и C_{3-6} циклоалкила;
- фенила, необязательно замещенного 1 - 3 группами независимо выбранными из группы, состоящей из CF_3 , галогена, OC_{3-6} циклоалкила и OC_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним-тремя галогенами; и
- 30 C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного 1 - 3 группами галогена;

R^2 представляет собой OC_{1-6} алкил;

R^3 выбран из группы, состоящей из H и C_{1-6} алкила, необязательно замещенного OH или OC_{1-6} алкилом,

R^4 представляет собой H;

R^5 представляет собой H;

R^3 и R^4 могут вместе с атомом, к которому они присоединены, образовывать 3–9-членное карбоциклическое кольцо, которое необязательно может содержать от одного до трех гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N и O; или

R^3 и R^5 вместе могут образовывать 3–9-членное бициклическое кольцо, которое необязательно может содержать от одного до трех гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N и O;

R^6 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-6} алкила, OC_{1-6} алкила и OC_3 -
6циклоалкила,

R^7 выбран из группы, состоящей из H и OC_{1-6} алкила;
или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом варианте осуществления (вариант пятый) изобретение относится к способу применения соединения формулы (I) согласно любому из вариантов
осуществления один, два или три, где

A представляет собой CH и Y представляет собой N; или

A представляет собой CH и Y представляет собой CH; или

A представляет собой N и Y представляет собой CH;

или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом варианте осуществления (вариант шестой) изобретение относится к способу применения соединения формулы (I) согласно любому из вариантов
осуществления один, два или три, где

R^1 выбран из группы, состоящей из фенила, необязательно замещенного группой, выбранной из группы, состоящей из CF_3 , OCF_3 , галогена, OC_3 -

6циклоалкила и OC_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним-тремя галогенами; и

R^2 представляет собой OC_{1-6} алкил;

R^3 выбран из группы, состоящей из H и C_{1-6} алкила, необязательно замещенного OH или OC_{1-6} алкилом;

R^4 представляет собой H;

R^5 представляет собой H;

R^3 и R^4 могут вместе с атомом, к которому они присоединены, образовывать 3–9-членное карбоциклическое кольцо, которое необязательно

может содержать от одного до трех гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N и O; или

R^3 и R^5 вместе могут образовывать 3–9-членное бициклическое кольцо, которое необязательно может содержать от одного до трех гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N и O;

R^6 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-6} алкила, OC_{1-6} алкила и OC_3 -6циклоалкила;

R^7 выбран из группы, состоящей из H и OC_{1-6} алкила; или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом варианте осуществления (вариант седьмой) изобретение относится к способу применения соединения формулы (I) согласно любому из вариантов осуществления один, два или три, где

R^1 выбран из группы, состоящей из фенила, необязательно замещенного группой, выбранной из группы, состоящей из CF_3 , OCF_3 , F и метокси;

R^2 выбран из группы, состоящей из метокси и этокси;

R^3 выбран из группы, состоящей из H, 2-гидроксиметила, метоксиметила и 1-гидроксиэтила;

R^4 представляет собой H;

R^5 представляет собой H;

или

R^3 представляет собой этил, и R^3 и R^4 соединены с образованием спироциклического кольца;

или

R^3 представляет собой этил или метоксиметил, и R^3 и R^5 соединены с образованием бициклического кольца;

R^6 выбран из группы, состоящей из H, метила, метокси, этокси, пропокси и циклилпропилокси;

R^7 выбран из группы, состоящей из H и метокси; или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом варианте осуществления (вариант восьмой) изобретение относится к способу применения соединения формулы (I) согласно любому из вариантов осуществления один, два или три, где

R^1 вместе с L представляют собой группу, выбранную из группы, состоящей из фенила, 4-хлорфенила, 4-фторфенила, 4-метоксифенила, 4-

изопропоксифенила, 4-трифторметилфенила, 4-дифторметоксифенила, 4-циклопропилоксифенила, циклопропила, циклопентила, циклогексила, бензила, 2-фторбензила и фенилэтила;

R^2 представляет собой метокси или этокси;

5 или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом варианте осуществления (вариант девятый) изобретение относится к способу применения соединения формулы (I) согласно любому из вариантов осуществления один, два или три, где

10 Y представляет собой CH и A представляет собой N ;

R^1 вместе с L представляют собой группу, выбранную из группы, состоящей из фенила, 4-хлорфенила, 4-фторфенила, 4-метоксифенила, 4-изопропоксифенила, 4-трифторметилфенила, 4-дифторметоксифенила, 4-циклопропилоксифенила, бензила, 2-фторбензила и фенилэтила;

15 R^2 представляет собой метокси или этокси;

R^3 , R^4 и R^5 каждый представляют собой H ;

R^6 представляет собой H , метил, метокси или этокси;

R^7 представляет собой H ;

или его фармацевтически приемлемой соли.

20 В другом варианте осуществления (вариант десятый) изобретение относится к способу применения соединения формулы (I) согласно любому из вариантов осуществления один, два или три, в котором

Y представляет собой CH и A представляет собой CH ;

25 R^1 вместе с L представляют собой группу, выбранную из группы, состоящей из фенила, 4-хлорфенила, 4-фторфенила, 4-метоксифенила, 4-трифторметилфенила, циклопентила, циклогексила, бензила, 2-фторбензила и фенилэтила;

R^2 представляет собой метокси или этокси;

R^3 , R^4 и R^5 каждый представляют собой H ;

30 R^6 представляет собой H , метил, метокси, или этокси;

R^7 представляет собой H ;

или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом варианте осуществления (вариант одиннадцатый) изобретение относится к способу применения соединения формулы (I) согласно любому из вариантов осуществления один, два или три, где

Y представляет собой N и A представляет собой CH;

5 R^1 вместе с L представляют собой группу, выбранную из группы, состоящей из фенила и 4-фторфенила;

R^2 представляет собой метокси;

R^3 выбран из группы, состоящей из H, 2-гидроксиметила и гидроксиэтила,

R^4 представляет собой H;

10 R^5 представляет собой H;

R^3 и R^4 могут соединяться с образованием спироциклического кольца;

или

R^3 и R^5 могут соединяться с образованием бициклического кольца;

R^6 выбран из группы, состоящей из H и метокси;

15 R^7 представляет собой H;

или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом варианте осуществления (вариант двенадцатый) изобретение относится к способу применения соединения формулы (I) согласно любому из вариантов осуществления один, два или три, где

20 R^1 представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1 - 3 группами независимо выбранными из группы, состоящей из галогена и C_{3-6} циклоалкила;

R^2 представляет собой OC_{1-6} алкил;

R^3 , R^4 и R^5 каждый представляют собой H;

R^6 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-6} алкила и OC_{1-6} алкила;

25 R^7 представляет собой H;

или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом варианте осуществления (вариант тринадцатый) изобретение относится к способу применения соединения формулы (I) согласно любому из вариантов осуществления один, два или три, где

30 R^1 вместе с L представляют собой группу, выбранную из группы, состоящей из этила, пропила, изопропила, изобутила, циклопропилметила, циклобутилметила, 2,2-диметилпропила, 1-метилциклопропилметила, 1-фторметилциклопропилметила, 1-циклопропилэтила, 2-циклопропилэтила, циклопентила, циклогексила, 2,2-дифторциклобутилметила, 3,3-

дифторциклобутилметила, 3-(трифторметил)циклобутилметила и 3,3,3-трифтор-2-метил-пропила;

R^2 представляет собой метокси;

R^3 , R^4 и R^5 каждый представляют собой H;

5 R^6 выбран из группы, состоящей из H, метила и метокси;

R^7 представляет собой H;

или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом варианте осуществления (вариант четырнадцатый) изобретение относится к способу применения соединения формулы (I) согласно любому из вариантов осуществления один, два или три, где

Y представляет собой CH и A представляет собой N;

10 R^1 вместе с L представляют собой группу, выбранную из группы, состоящей из пропила, изопропила, изобутила, циклопропилметила, циклобутилметила, 2,2-диметилпропила, 1-циклопропилэтила, 2-циклопропилэтила и циклогексила;

R^2 представляет собой метокси;

R^3 , R^4 и R^5 каждый представляют собой H;

R^6 выбран из группы, состоящей из H, метила и метокси;

R^7 представляет собой H;

20 или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом варианте осуществления (вариант пятнадцатый) изобретение относится к способу применения соединения формулы (I) согласно любому из вариантов осуществления один, два или три, где

Y представляет собой CH и A представляет собой CH;

25 R^1 вместе с L представляют собой группу, выбранную из группы, состоящей из этила, пропила, изопропила, изобутила, циклопропилметила, циклобутилметила, 2,2-диметилпропила, 1-метилциклопропилметила, 1-фторметилциклопропилметила, 1-циклопропилэтила, 2-циклопропилэтила, цикlopентила, циклогексила, 2,2-дифторциклобутилметила, 3,3-дифторциклобутилметила, 3-(трифторметил)циклобутилметила и 3,3,3-трифтор-2-метил-пропила;

R^2 представляет собой метокси;

R^3 , R^4 и R^5 каждый представляют собой H;

R^6 выбран из группы, состоящей из H, метила и метокси;

R^7 представляет собой H;
или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом варианте осуществления (вариант шестнадцатый) изобретение относится к способу применения соединения формулы (I) согласно любому из
5 вариантов осуществления один, два или три, где

R^3 и R^4 вместе с атомом, к которому они присоединены, соединяются с образованием 3-членного карбоциклического кольца;
или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом варианте осуществления (вариант семнадцатый) изобретение относится к способу применения соединения формулы (I) согласно любому из
10 вариантов осуществления один, два или три, где

R^3 и R^5 вместе образуют 3 - 9-членное бициклическое кольцо, которое необязательно может содержать от одного до двух гетероатомов независимо выбранных из группы, состоящей из N и O, и
15 или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом варианте осуществления (вариант восемнадцатый) изобретение относится к способу применения соединения формулы (I) согласно любому из вариантов осуществления один, два или три, где

Y представляет собой C;
20 A представляет собой N;
 R^2 представляет собой ONH_2 ; и
 R^3 , R^4 , R^5 и R^7 каждый представляют собой H;
или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом варианте осуществления (вариант девятнадцатый) изобретение относится к способу применения соединения формулы (I) согласно любому из
25 вариантов осуществления один, два или три, где

L отсутствует;

R^1 представляет собой фенил, необязательно замещенный 1 - 3 группами независимо выбранными из группы, состоящей из CF_3 , галогена, C_3 -
30 ϵ -циклоалкила, OS_{3-6} -циклоалкила и OS_{1-6} -алкила, необязательно замещенного одним-тремя галогенами; и

R^6 представляет собой H; или ONH_2 ;
или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом варианте осуществления (вариант двадцатый) изобретение относится к способу применения соединения формулы (I) согласно любому из вариантов осуществления один, два или три, где

R^1 выбран из группы, состоящей из фенила, необязательно замещенного 1 - 3 группами независимо выбранными из группы, состоящей из CF_3 , галогена, OS_{3-6} циклоалкила и OS_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним-тремя галогенами;

R^2 представляет собой OCH_3 или OCH_2CH_3 ;

R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , и R^7 каждый представляют собой H; и

или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом варианте осуществления (вариант двадцать первый) изобретение относится к способу применения соединения формулы (I) согласно любому из вариантов осуществления один, два или три, где

R^1 выбран из группы, состоящей из фенила, необязательно замещенного 1 - 3 группами независимо выбранными из группы, состоящей из CF_3 , галогена, OS_{3-6} циклоалкила и OS_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним-тремя галогенами;

R^2 представляет собой OCH_3 или OCH_2CH_3 ;

R^3 , R^4 , R^5 и R^7 каждый представляют собой H;

R^6 представляет собой CH_3 или OCH_3 ;

Y представляет собой CH; и

A представляет собой N;

или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом варианте осуществления (вариант двадцать второй) изобретение относится к способу применения соединения формулы (I) согласно любому из вариантов осуществления один, два или три, где L отсутствует; или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом варианте осуществления (вариант двадцать третий) изобретение относится к способу применения соединения формулы (I) согласно любому из вариантов осуществления один, два или три, где указанное соединение выбрано из группы, состоящей из любого из соединений 1-95 в Таблице 1, или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом варианте осуществления (вариант двадцать четвертый) изобретение относится к способу лечения расстройства, связанного с

повышенной проницаемостью сосудов и/или возникающих вследствие этого заболеваний, включающему введение нуждающемуся в этом пациенту фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или любое соединение по настоящему изобретению, как определено в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, и необязательно фармацевтически приемлемый эксципиент.

Краткое описание нескольких видов изображений

На Фигурах 1А, 1В и 1С показано, что соединение 17 значительно снижает проницаемость легочных сосудов.

Подробное описание изобретения

В Таблице 1 показаны конкретные соединения, которые можно применять в соответствии со способами, описанными в этом документе. Соединения, показанные в Таблице 1, могут быть получены в соответствии со способами, описанными в WO 2019081637.

Таблица 1.

Соед. №	Структура	Название соединения
1		[4-(6-Амино-4-метокси-пиридин-3-ил)-пиперазин-1-ил]-[5-(4-фтор-фенокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон
2		(6-Амино-4-метил-3',4',5',6'-тетрагидро-2'Н-[3,4']бипиридинил-1'-ил)-[5-(4-фтор-фенокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон
3		(6-Амино-3',4',5',6'-тетрагидро-2'Н-[3,4']бипиридинил-1'-ил)-(4-метокси-5-фенокси-пиридин-2-ил)-метанон
4		(6-Амино-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагидро-2'Н-[3,4']бипиридинил-1'-ил)-[5-(4-фтор-фенокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон

Соед. №	Структура	Название соединения
5		[4-(6-Амино-4-метокси-пиридин-3-ил)-пиперазин-1-ил]-(4-метокси-5-фенокси-пиридин-2-ил)-метанон
6		[4-(6-Амино-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-[5-(4-изопропокси-фенокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон
7		[(<i>R</i>)-4-(6-Амино-4-метил-пиридин-3-ил)-2-гидроксиметил-пиперазин-1-ил]-[5-(4-фтор-фенокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон
8		[7-(6-Амино-4-метокси-пиридин-3-ил)-4,7-диаза-спиро[2.5]окт-4-ил]-(4-метокси-5-фенокси-пиридин-2-ил)-метанон
9		[7-(6-Амино-4-метокси-пиридин-3-ил)-4,7-диаза-спиро[2.5]окт-4-ил]-[5-(4-фтор-фенокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон
10		(6-Амино-4-метил-3',4',5',6'-тетрагидро-2'Н-[3,4']бипиридинил-1'-ил)-(4-метокси-5-фенокси-пиридин-2-ил)-метанон
11		[4-(6-Амино-5-метокси-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-[5-(4-фтор-фенокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон
12		[4-(6-Амино-пиридин-3-ил)-пиперазин-1-ил]-[4-метокси-5-(4-метокси-фенокси)-пиридин-2-ил]-метанон

Соед. №	Структура	Название соединения
13		[4-(6-Амино-пиридин-3-ил)-пиперазин-1-ил]-[5-(4-фтор-фенокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон
14		(6-Амино-3',4',5',6'-тетрагидро-2'Н-[3,4']бипиридинил-1'-ил)-[5-(4-фтор-фенокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон
15		[4-(6-Амино-пиридин-3-ил)-пиперазин-1-ил]-(4-метокси-5-фенокси-пиридин-2-ил)-метанон
16		[4-(6-Амино-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-(4-метокси-5-фенокси-пиридин-2-ил)-метанон
17		[4-(6-Амино-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-[5-(4-фтор-фенокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон
18		[(R)-4-(6-Амино-4-метил-пиридин-3-ил)-2-гидроксиметил-пиперазин-1-ил]-(4-метокси-5-фенокси-пиридин-2-ил)-метанон
19		(6-Амино-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагидро-2'Н-[3,4']бипиридинил-1'-ил)-[5-(2-фтор-бензилокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон
20		[(R)-4-(6-Амино-пиридин-3-ил)-2-гидроксиметил-пиперазин-1-ил]-[5-(4-фтор-фенокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон

Соед. №	Структура	Название соединения
21		[4-(6-Амино-5-метокси-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-(4-метокси-5-фенокси-пиридин-2-ил)-метанон
22		(6-Амино-3',4',5',6'-тетрагидро-2'Н-[3,4']бипиридинил-1'-ил)-[4-метокси-5-(4-метокси-фенокси)-пиридин-2-ил]-метанон
23		(6-Амино-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагидро-2'Н-[3,4']бипиридинил-1'-ил)-(4-метокси-5-фенокси-пиридин-2-ил)-метанон
24		(6-Амино-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагидро-2'Н-[3,4']бипиридинил-1'-ил)-[4-метокси-5-(4-трифторметил-фенокси)-пиридин-2-ил]-метанон
25		[4-(6-Амино-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-(5-циклобутилметокси-4-метокси-пиридин-2-ил)-метанон
26		(6-Амино-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагидро-2'Н-[3,4']бипиридинил-1'-ил)-[4-метокси-5-(1-метил-циклопропилметокси)-пиридин-2-ил]-метанон
27		[(R)-4-(6-Амино-4-метокси-пиридин-3-ил)-2-метоксиметил-пиперазин-1-ил]-(4-метокси-5-фенокси-пиридин-2-ил)-метанон

Соед. №	Структура	Название соединения
28		(6-Амино-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагидро-2'Н-[3,4']бипиридинил-1'-ил)-[4-метокси-5-(4-метокси-фенокси)-пиридин-2-ил]-метанон
29		[4-(6-Амино-4-метил-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-[5-(4-фтор-фенокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон
30		(6-Амино-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагидро-2'Н-[3,4']бипиридинил-1'-ил)-(5-циклогексилокси-4-метокси-пиридин-2-ил)-метанон
31		[4-(6-Амино-4-метил-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-(4-метокси-5-фенокси-пиридин-2-ил)-метанон
32		(6-Амино-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагидро-2'Н-[3,4']бипиридинил-1'-ил)-[5-(4-фтор-бензилокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон
33		[4-(6-Амино-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-[4-метокси-5-(4-трифторметил-фенокси)-пиридин-2-ил]-метанон
34		[4-(6-Амино-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-[5-(4-хлор-фенокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон
35		(6-Амино-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагидро-2'Н-[3,4']бипиридинил-1'-ил)-(5-циклопентилокси-4-метокси-пиридин-2-ил)-метанон

Соед. №	Структура	Название соединения
36		[4-(6-Амино-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-(5-изобутокс-4-метокси-пиридин-2-ил)-метанон
37		(6-Амино-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагидро-2'Н-[3,4']бипиридирил-1'-ил)-(5-циклопропилметокси-4-метокси-пиридин-2-ил)-метанон
38		[3-(6-Амино-4-метокси-пиридин-3-ил)-3,8-диаза-бицикло[3.2.1]окт-8-ил]-[5-(4-фтор-фенокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон
39		(6-Амино-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагидро-2'Н-[3,4']бипиридирил-1'-ил)-(5-изобутокс-4-метокси-пиридин-2-ил)-метанон
40		[4-(6-Амино-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-[5-(4-циклопропокси-фенокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон
41		[4-(6-Амино-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-[5-(4-фтор-бензилокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон
42		[(R)-4-(6-Амино-4-метокси-пиридин-3-ил)-2-гидроксиметил-пиперазин-1-ил]-[5-(4-фтор-фенокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон
43		(6-Амино-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагидро-2'Н-[3,4']бипиридирил-1'-ил)-(5-бензилокси-4-метокси-пиридин-2-ил)-метанон

Соед. №	Структура	Название соединения
44		[4-(6-Амино-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-[4-метокси-5-(4-метокси-фенокси)-пиридин-2-ил]-метанол
45		(6-Амино-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагидро-2'Н-[3,4']бипиридинил-1'-ил)-[5-(3,3-дифтор-циклобутилметокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанол
46		(6-Амино-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагидро-2'Н-[3,4']бипиридинил-1'-ил)-(4-метокси-5-пропокси-пиридин-2-ил)-метанол
47		[4-(6-Амино-4-метокси-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-(4-метокси-5-фенокси-пиридин-2-ил)-метанол
48		(6-Амино-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагидро-2'Н-[3,4']бипиридинил-1'-ил)-[5-(2-циклопропил-этокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанол
49		[4-(6-Амино-4-метокси-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-[5-(4-фтор-фенокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанол
50		(1 <i>R</i>)-1-[(2 <i>R</i>)-4-(6-амино-4-метокси-пиридин-3-ил)-1-(5-феноксипиридин-2-карбонил)пиперазин-2-ил]этан-1-ол
51		[3-(6-Амино-4-метокси-пиридин-3-ил)-3,8-диаза-бицикло[3.2.1]окт-8-ил]-(4-метокси-5-фенокси-пиридин-2-ил)-метанол

Соед. №	Структура	Название соединения
52		(6-Амино-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагидро-2'Н-[3,4']бипиридинил-1'-ил)-(4-метокси-5-фенэтилокси-пиридин-2-ил)-метанол
53		(6-Амино-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагидро-2'Н-[3,4']бипиридинил-1'-ил)-(5-циклобутилметокси-4-метокси-пиридин-2-ил)-метанол
54		[4-(6-Амино-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-[5-(4-дифторметокси-фенокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанол
55		[(<i>R</i>)-4-(6-Амино-4-метокси-пиридин-3-ил)-2-метоксиметил-пиперазин-1-ил]-[5-(4-фтор-фенокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанол
56		[4-(6-Амино-4-метокси-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-[4-метокси-5-(4-трифторметил-фенокси)-пиридин-2-ил]-метанол
57		[4-(6-Амино-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-[5-(2-фтор-бензилокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанол
58		(1 <i>S</i>)-1-[(2 <i>R</i>)-4-(6-амино-4-метоксипиридин-3-ил)-1-(5-феноксипиридин-2-карбонил)пиперазин-2-ил]этан-1-ол

Соед. №	Структура	Название соединения
59		(6-Амино-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагидро-2'Н-[3,4']бипиридирил-1'-ил)-[5-(2,2-диметил-пропокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон
60		[4-(6-Амино-5-метокси-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-[4-метокси-5-(4-метокси-фенокси)-пиридин-2-ил]-метанон
61		[4-(6-Амино-4-метокси-пиридин-3-ил)-пиперазин-1-ил]-[5-циклопропилметокси-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон
62		[4-(6-Амино-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-[5-циклогексилокси-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон
63		[(S)-4-(6-Амино-4-метокси-пиридин-3-ил)-2-гидроксиметил-пиперазин-1-ил]-[5-(4-фтор-фенокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон
64		(6-Амино-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагидро-2'Н-[3,4']бипиридирил-1'-ил)-[5-(1-фторметил-циклопропилметокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон
65		(6-Амино-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагидро-2'Н-[3,4']бипиридирил-1'-ил)-[5-этокси-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон

Соед. №	Структура	Название соединения
66		[4-(6-Амино-4-метокси-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-[4-метокси-5-(4-метокси-фенокси)-пиридин-2-ил]-метанон
67		[4-(6-Амино-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-[5-(2-циклопропил-этокс)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон
68		[7-(6-Амино-4-метокси-пиридин-3-ил)-3-окса-9-аза-бицикло[3.3.1]нон-9-ил]-[4-метокси-5-фенокси-пиридин-2-ил]-метанон
69		[(<i>R</i>)-4-(6-Амино-4-метокси-пиридин-3-ил)-2-гидроксиметил-пиперазин-1-ил]-[4-метокси-5-фенокси-пиридин-2-ил]-метанон
70		(6-Амино-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагидро-2'Н-[3,4']бипиридирил-1'-ил)-[5-((<i>S</i>)-1-циклопропил-этокс)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон
71		[(<i>S</i>)-4-(6-Амино-4-метокси-пиридин-3-ил)-2-гидроксиметил-пиперазин-1-ил]-[4-метокси-5-фенокси-пиридин-2-ил]-метанон
72		(6-Амино-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагидро-2'Н-[3,4']бипиридирил-1'-ил)-(5-изопропокс-4-метокси-пиридин-2-ил)-метанон
73		[4-(6-Амино-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-[4-метокси-5-фенэтилокси-пиридин-2-ил]-метанон

Соед. №	Структура	Название соединения
74		[4-(6-Амино-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-[5-(2,2-диметил-пропокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон
75		[4-(6-Амино-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-[4-метокси-5-(1-метил-циклопропилметокси)-пиридин-2-ил]-метанон
76		[4-(6-Амино-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-(4-метокси-5-пропокси-пиридин-2-ил)-метанон
77		(6-Амино-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагидро-2'Н-[3,4']бипиридинил-1'-ил)-[5-((R)-1-циклопропил-этокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон
78		[4-(6-Амино-4-метил-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-(5-циклопропилметокси-4-метокси-пиридин-2-ил)-метанон
79		[4-(6-Амино-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-[5-((S)-1-циклопропил-этокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон
80		[4-(6-Амино-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-[4-метокси-5-(4-трифторметокси-фенокси)-пиридин-2-ил]-метанон
81		[(R)-4-(6-Амино-пиридин-3-ил)-2-гидроксиметил-пиперазин-1-ил]-(4-метокси-5-фенокси-пиридин-2-ил)-метанон

Соед. №	Структура	Название соединения
82		[(<i>R</i>)-4-(6-Амино-пиридин-3-ил)-2-гидроксиметил-пиперазин-1-ил]-[4-метокси-5-(4-метокси-фенокси)-пиридин-2-ил]-метанон
83		[4-(6-Амино-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-[5-(фенокси)-4-этоксипиридин-2-ил]-метанон
84		(6-Амино-4-циклопропокси-3',4',5',6'-тетрагидро-2'Н-[3,4']бипиридинил-1'-ил)-[5-(фенокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон
85		[4-(6-Амино-4-этоксипиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-[4-метокси-5-(фенокси)-пиридин-2-ил]-метанон
86		(6-Амино-4-пропокси-3',4',5',6'-тетрагидро-2'Н-[3,4']бипиридинил-1'-ил)-[5-(фенокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон
87		5-Этокс-6-(1-{4-метокси-5-[4-(трифторметил)фенокси]пиридин-2-карбонил} пиперидин-4-ил)пиридазин-3-амин
88		[4-(6-Амино-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-[5-(4-фтор-фенокси)-4-этоксипиридин-2-ил]-метанон
89		[3-(6-Амино-пиридазин-3-ил)-8-аза-бицикло[3.2.1]окт-8-ил]-[4-этокс-5-(4-фтор-фенокси)-пиридин-2-ил]-метанон

Соед. №	Структура	Название соединения
90		6-(1-{4-Метокси-5-[4-(трифторметил)фенокси]пиридин-2-карбонил} пиперидин-4-ил)-5-метилпиридазин-3-амин
91		5-Метокси-6-(1-{5-[4-(трифторметил)-фенокси]-пиридин-2-карбонил} пиперидин-4-ил)-пиридазин-3-амин
92		4-Метокси-5-[1-(4-метокси-5-{[транс-3-(трифторметил)циклобутил]-метокси} пиридин-2-карбонил)-пиперидин-4-ил]пиридин-2-амин
93		4-Метокси-5-[1-(4-метокси-5-{[цис-3-(трифторметил)-циклобутил]метокси}-пиридин-2-карбонил)пиперидин-4-ил]пиридин-2-амин
94		4-Метокси-5-(1-{4-метокси-5-[(2)-3,3,3-трифтор-2-метилпропокси]-пиридин-2-карбонил} пиперидин-4-ил)пиридин-2-амин
95		5-(1-{5-[(2,2-Дифторциклобутил)-метокси]-4-метокси-пиридин-2-карбонил}-пиперидин-4-ил)-4-метоксипиридин-2-амин

В другом варианте осуществления изобретение относится к способу применения любого из соединений 1-95, представленных выше в Таблице 1, и их фармацевтически приемлемых солей для лечения или уменьшения тяжести расстройства, связанного с повышенной проницаемостью сосудов и/или возникающих вследствие этого заболеваний, которое выбрано из группы 1, состоящей из

отека легких,

идиопатической интерстициальной пневмонии,

идиопатического легочного фиброза (ИЛФ) и тяжелого обострения ИЛФ, ОРДС, не связанного с инфекцией, острого повреждения легких (ОПЛ), и ишемии-реперфузии легких,

5 или которое выбрано из группы 2, состоящей из ОРДС, связанного с инфекцией, тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРС), ближневосточного респираторного синдрома (БВРС), сепсиса,
10 тяжелого сепсиса, и септического шока.

В другом варианте осуществления изобретение относится к вариантам осуществления, указанным выше, где любое из соединений **6, 16, 17, 29, 31, 33, 34, 40, 41, 44, 49, 54, 56, 57, 66, 80, 83, 85, 87, 88** и **90**, представленных в Таблице
15 1, или их фармацевтически приемлемых солей, вводят пациенту.

Подразумевается, что любой вариант осуществления способа лечения с первого по двадцать четвертый, а также любой вариант осуществления способа лечения, относящийся к одному или нескольким соединениям с **1** по **95**, раскрытых в настоящем документе выше, имеет соответствующий вариант
20 осуществления в формате европейского второго медицинского применения.

«соединение X для применения при лечении заболевания Y» или «фармацевтическая композиция, содержащая соединение X, для применения в терапии заболевания Y»,
где соединение X представляет собой соединение формулы I или одно или
25 несколько соединений с **1** по **95**, раскрытых выше, а заболевание Y представляет собой расстройство, связанное с повышенной проницаемостью сосудов и/или возникающие вследствие этого заболевания, и конкретные заболевания групп 1 и 2, раскрытые выше.

Например, самые широкие варианты осуществления в формате
30 европейского второго медицинского применения являются следующими:

В дополнительном варианте воплощения изобретение относится к ингибитору TRPC6 формулы (I), как определено выше, для применения при лечении расстройства, связанного с повышенной проницаемостью сосудов и/или возникающих вследствие этого заболеваний.

В еще одном варианте воплощения изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей ингибитор TRPC6 формулы (I), как определено выше, для применения при лечении расстройства, связанного с повышенной проницаемостью сосудов и/или возникающих вследствие этого заболеваний.

ОБЩИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Терминам, конкретно не определенным в данном документе, следует придавать значения, которые им придавал бы специалист в данной области техники в свете раскрытия и контекста. Однако, при использовании в описании, если не указано иное, следующие термины имеют указанное значение, и придерживаются следующих условных обозначений.

В группах, радикалах или фрагментах, определенных ниже, количество атомов углерода часто указывается перед группой, например, C₁₋₆-алкил означает алкильную группу или радикал, содержащий от 1 до 6 атомов углерода. Как правило, в таких группах, как HO, H₂N, (O)S, (O)₂S, NC (циано), HOOC, F₃C или т.п., специалист в данной области техники может увидеть точку(и) присоединения радикала к молекуле по свободным валентностям самой группы. Для комбинированных групп, включающих две или более подгрупп, последняя названная подгруппа представляет собой точку присоединения радикала, например, заместитель «арил-C₁₋₃-алкил» означает арильную группу, которая связана с C₁₋₃-алкильной группой, последняя из которых связана с ядром или с группой, к которой присоединен заместитель.

Если соединение изображено в виде химического названия и в виде формулы, в случае каких-либо расхождений, формула имеет преимущественную силу.

Термин «замещенный», используемый в настоящем документе, означает, что любой один или несколько атомов водорода на указанном атоме заменены выбором из указанной группы, при условии, что нормальная валентность указанного атома не превышена, и что замещение приводит к стабильному соединению.

Если не указано иное, по всему описанию и прилагаемой формуле изобретения представленная химическая формула или название должны охватывать таутомеры и все стерео, оптические и геометрические изомеры (например, энантиомеры, диастереомеры, E/Z-изомеры и т.д.) и их рацематы, а

также смеси в различных пропорциях отдельных энантиомеров, смеси диастереомеров или смеси любой из вышеперечисленных форм, где такие изомеры и энантиомеры существуют, а также соли, включая их фармацевтически приемлемые соли и их сольваты, такие как, например, гидраты, включая

5 сольваты свободных соединений или сольваты соли указанного соединения.

Фраза «фармацевтически приемлемый» используется в настоящем документе для обозначения тех соединений, материалов, композиций и/или лекарственных форм, которые, в рамках здравого медицинского суждения, подходят для использования в контакте с тканями человека и животных без

10 чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений и соразмерно разумному соотношению польза/риск.

Используемый в настоящем документе термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к производным раскрытых соединений, в которых исходное соединение модифицировано путем получения его кислотных или

15 основных солей. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают, но не ограничиваются ими, соли минеральных или органических кислот основных остатков, таких как амины; щелочные или органические соли кислотных остатков, таких как карбоновые кислоты; и тому подобное.

Например, такие соли включают ацетаты, аскорбаты, бензолсульфонаты, бензоаты, безилаты, бикарбонаты, битартраты, бромиды/гидробромиды, эдетаты, камзилаты, карбонаты, хлориды/гидрохлориды, цитраты, эдисилаты, этандисульфонаты, эстолаты, эсилаты, формиаты, фумараты, глюцептаты, глюконаты, глутаматы, гликоляты, гликоллиларснилаты, гексилрезорцинаты, гидрабамины, гидроксималеаты, гидроксинафтоаты, йодиды, изотионаты, лактаты, лактобионаты, малаты, малеаты, манделаты, метансульфонаты, метилбромиды, метилнитраты, метилсульфаты, мукаты, напсилаты, нитраты, оксалаты, памоаты, пантотенаты, фенилацетаты, фосфаты/дифосфаты, полигалактуронаты, пропионаты, салицилаты, стеараты, субацетаты, сукцинаты, сульфамиды, сульфаты, таннаты, тартраты, теоклаты, толуолсульфонаты,

25 триэтиодиды, трифторацетаты, аммонии, бензатины, хлорпрокаины, холины, диэтанолламины, этилендиамины, меглюмины и прокаины. Другие фармацевтически приемлемые соли могут быть образованы с катионами таких металлов, как алюминий, кальций, литий, магний, калий, натрий, цинк и т.п. (см. также Pharmaceutical salts, Birge, S.M. и др., J. Pharm. Sci., (1977), 66, 1-19) или с

30

катионами от аммиака, L-аргинина, кальция, 2,2'-иминобисэтанола, L-лизина, магния, N-метил-D-глюкамина, калия, натрия и трис(гидроксиметил)-аминометана.

Термин галоген обычно обозначает фтор, хлор, бром и йод.

- 5 Термин «C_{1-n}-алкил», где n представляет собой целое число, выбранное из группы, состоящей из 2, 3, 4, 5 или 6, предпочтительно 4 или 6, отдельно или в сочетании с другим радикалом, обозначает ациклический, насыщенный, разветвленный или линейный углеводородный радикал с от 1 до n атомами углерода. Например, термин C₁₋₅-алкил охватывает радикалы H₃C-, H₃C-CH₂-, H₃C-CH₂-CH₂-, H₃C-CH(CH₃)-, H₃C-CH₂-CH₂-CH₂-, H₃C-CH₂-CH(CH₃)-, H₃C-CH(CH₃)-CH₂-, H₃C-C(CH₃)₂-, H₃C-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, H₃C-CH₂-CH₂-CH(CH₃)-, H₃C-CH₂-CH(CH₃)-CH₂-, H₃C-CH(CH₃)-CH₂-CH₂-, H₃C-CH₂-C(CH₃)₂-, H₃C-C(CH₃)₂-CH₂-, H₃C-CH(CH₃)-CH(CH₃)- и H₃C-CH₂-CH(CH₂CH₃)-.
10
- 15 Термин «C_{3-n}-циклоалкил», где n представляет собой целое число от 4 до n, отдельно или в сочетании с другим радикалом, обозначает циклический, насыщенный, неразветвленный углеводородный радикал с от 3 до n атомами углерода. Например, термин C₃₋₇-циклоалкил включает циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и циклогептил.
- 20 Под термином «галоген», добавленным к группе «алкил», «алкилен» или «циклоалкил» (насыщенной или ненасыщенной), понимается такая группа алкила или циклоалкила, в которой один или несколько атомов водорода заменены атомом галогена, выбранным из фтора, хлора или брома, предпочтительно фтора и хлора, особенно предпочтительным является фтор.
- 25 Примеры включают: H₂FC-, HF₂C-, F₃C-. Аналогичным образом, термин «галоген», добавленный к арильной группе (например, фенилу), означает, что один или несколько атомов водорода заменены атомом галогена, выбранным из фтора, хлора или брома, предпочтительно фтора и хлора, особенно предпочтительным является фтор.
- 30 Термин «карбоциклил», используемый отдельно или в сочетании с другим радикалом, означает моно-, би- или трициклическую кольцевую структуру, состоящую из от 3 до 9 атомов углерода и необязательно гетероатома, выбранного из группы, состоящей из N, O и S. Термин «карбоциклил» относится

к полностью насыщенным кольцевым системам и охватывает конденсированные, мостиковые и спироциклические системы.

Многие из приведенных выше терминов могут многократно использоваться в определении формулы или группы и в каждом случае независимо друг от друга иметь одно из приведенных выше значений.

Если не указано иное, по всему описанию и прилагаемой формуле изобретения, представленная химическая формула или название должны охватывать таутомеры и все стерео, оптические и геометрические изомеры (например, энантиомеры, диастереомеры, E/Z-изомеры и т.д.) и их рацематы, а также смеси в различных пропорциях отдельных энантиомеров, смеси диастереомеров или смеси любой из вышеперечисленных форм, где такие изомеры и энантиомеры существуют, а также соли, включая их фармацевтически приемлемые соли и их сольваты, такие как гидраты, включая сольваты свободных соединений или сольваты соли указанного соединения.

Некоторые из соединений в Таблице 1 могут существовать более чем в одной таутомерной форме. Изобретение включает способы применения всех таких таутомеров.

Кроме того, в объем изобретения входит применение пролекарств ингибиторов TRPC6 в способах лечения согласно данному изобретению.

Пролекарства включают такие соединения, которые при простом химическом превращении модифицируются с получением соединений согласно данному изобретению. К простым химическим превращениям относятся гидролиз, окисление и восстановление. В частности, когда пациенту вводят пролекарство, указанное пролекарство может быть преобразовано в соединение, описанное выше, тем самым обеспечивая желаемый фармакологический эффект.

Для всех соединений, раскрытых выше в настоящей заявке в случае, если номенклатура противоречит структуре, следует понимать, что соединение определяется структурой.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ

Пример 1: Уменьшение ЛПС-индуцированной сосудистой утечки в мышинной модели

Мышей помещают в камеру и подвергают воздействию (0,8 мг/мл) аэрозоля липополисахарида (ЛПС, известного как эндотоксин и обнаруженного во внешней мембране грамотрицательных бактерий, таких как кишечная палочка

(*Escherichia Coli*)) в течение 30 мин (или фосфатно-буферного солевого раствора, ФСБ в качестве носителя). Ингибитор TRPC6 вводят перорально за 12 ч и 2 ч до воздействия ЛПС. Мышей подвергают эвтаназии через 4 ч после окончания воздействия аэрозоля ЛПС. Кровь собирают для воздействия

5 соединения на плазму, а легкие промывают 0,8 мл ФСБ. Бронхоальвеолярный лаваж центрифугируют при 500 об/мин в течение 10 мин и собирают надосадочную жидкость для измерения общего белка в соответствии с измерением Лоури по поглощению при 660 нм.

Отек легких, вызванный аэрозолем ЛПС, характеризуется значительным

10 накоплением белка бронхоальвеолярного лаважа (белок ЖБАЛ).

Происхождением этих белков являются альбумины из крови вследствие повышенной проницаемости сосудов и белки из поврежденных мембран альвеолярных клеток легких. В группах ЛПС, белок ЖБАЛ (280-310 мкг/мл ЖБАЛ, Фиг. 1а и Фиг. 1б) значительно выше, чем белок ЖБАЛ в группах ФСБ

15 (170-180 мкг/мл ЖБАЛ, Фиг. 1а и Фиг. 1б). Ингибитор TRPC6 значительно снижал концентрацию белка ЖБАЛ на 56 % при дозе 3 мг/кг, перорально и на 62 % при 10 мг/кг, перорально (Фиг. 1с).

Пример 2: Лечение заболеваний, вызванных SARS-CoV-2, на модели макак-резусов

20 Применение ингибиторов TRPC для лечения заболеваний, вызванных SARS-CoV-2, можно изучить на модели макак-резусов. Подходящие обезьяны (самцы и самки, возрастом от 3 до 5 лет, масса тела 3,5-7,0 кг) подлежат медицинскому осмотру и не показывать отклонений от нормы. Серологическая непрямая иммунофлюоресценция (ИФА) исключает инфицирование

25 потенциальным обезьяньим вирусом иммунодефицита (SIV), обезьяньим ретровирусом типа D (SRV) и обезьяньим Т-лимфоцитарным вирусом типа I (STLV-I). Подходящих обезьян отправляют в карантинную комнату для дальнейшего обследования на 14 дней. После прохождения карантина обезьян переводят в лабораторию на адаптивное питание и начинают эксперимент.

30 Группы лечения и контроля: обезьянам в группе лечения и группе положительного контроля прививают SARS-CoV-2. Обезьянам в группе лечения вводят ингибитор TRPC6 (солюбилизированный в 5% гидроксипропил-бета-циклодекстрине) внутривенно (3 мг/кг) один раз в день, начиная с 1 дня после инфицирования (через 24 часа после прививки SARS-CoV-2) до 6 дня после

инфицирования. Обезьян в обеих группах подвергают эвтаназии на 7 день после инфицирования. Эти группы обезьян сравнивают с группой отрицательного контроля, привитой ФСБ и обработанной носителем TRPC6 (5% гидроксипропил-бета-циклодекстрин).

5 Полученные результаты:

Массу тела измеряют на 0 и 7 день после инфицирования.

Образцы крови собирают по 1 мл/раз через день. Образец терминальной крови (10 мл) собирают и анализируют (ИФА) на IL1 β , IL6, IL11, аденомедуллин, ангиопоэтин-2 и CGRP, PECAM-1 и сурфактант D (SPD).

10 Массу легких измеряют на 7 день после инфицирования.

Гистопатологическое и иммуногистохимическое исследование легкого проводят на 7 день после инфицирования. Проводят окрашивание гематоксилином/эозином (H/E), йодной кислотой Шиффа (PAS) и иммуногистохимическое (ИГХ) окрашивание. Тяжесть отека легких можно
15 оценить по шкале патологии.

Анализ экзогенной терминальной дезоксинуклеотидилтрансферазы (TUNEL) проводят на препаратах легочной ткани. TUNEL-положительные клетки могут быть определены количественно.

Рентген грудной клетки выполняют на 0 и 7 день после инфицирования.

20 Результаты приведенных выше измерений и анализов могут быть использованы для демонстрации того, что ингибиторы TRPPC, согласно данному изобретению, являются полезными для лечения заболеваний легких (таких как отек легких), которые могут возникнуть в результате инфекции SARS-CoV-2.

Пример 3: Уменьшение индуцированной H1N1 сосудистой утечки в мышинной модели
25

Мышей интраназально прививали 200 БОЕ (бляшкообразующая единица) вируса гриппа А (штамм: PR8/34/H1N1). TRPC6 вводили в дозе 3 мг/кг перорально через 2 ч после прививания и 1 раз в день с 1 по 4 день. Синий Эванса вводили внутривенно на 6 день, за 30 мин до эвтаназии. Жидкость
30 бронхоальвеолярного лаважа (ЖБАЛ) собирали и центрифугировали при 500 об/мин в течение 10 мин. Надосадочную жидкость собирали для измерения синего Эванса с помощью спектрофотометрии при поглощении при 620 нм.

На 6-й день после прививки H1N1 индуцировал утечку из сосудов легких, характеризующуюся увеличением экстравазации синего Эванса из крови в

ЖБАЛ. В группе H1N1 уровень ЖБАЛ синего Эванса (29 мкг/мл) был значительно выше, чем уровень ЖБАЛ синего Эванса в группе носителя (7 мкг/мл). Ингибитор TRPC6 значительно снижал ЖБАЛ синего Эванса на 24 % при дозе 3 мг/кг, перорально.

5 СПОСОБЫ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Ингибирование TRPC6 является привлекательным средством для лечения или облегчения расстройств, связанных с повышенной проницаемостью сосудов и/или возникающих вследствие этого заболеваний. Соединения, раскрытые в настоящем документе, особенно эффективны для лечения и/или облегчения этих
10 расстройств, заболеваний и состояний, включая, например: повышенную проницаемость сосудов легких, отек легких, ишемию-реперфузию легких, острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), острое повреждение легких (ОПЛ), тяжелый острый респираторный синдром (ТОРС), ближневосточный респираторный синдром (БВРС), сепсис, тяжелый сепсис, и септический шок.

15 В одном варианте осуществления, настоящее изобретение обеспечивает способы снижения повышенной проницаемости сосудов легких путем введения пациенту, нуждающемуся в этом фармацевтически эффективного количества ингибитора TRPC6 формулы (I) как определено выше, или соединения, выбранного из группы, состоящей из соединений с 1 по 95, но предпочтительно
20 соединения, выбранного из группы, состоящей из соединений 6, 16, 17, 29, 31, 33, 34, 40, 41, 44, 49, 54, 56, 57, 66, 80, 83, 85, 87, 88, и 90, представленных в Таблице 1, или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом варианте осуществления, настоящее изобретение обеспечивает способы лечения или облегчения отека легких путем введения пациенту,
25 нуждающемуся в этом фармацевтически эффективного количества ингибитора TRPC6 формулы (I) как определено выше, или соединения, выбранного из группы, состоящей из соединений с 1 по 95, но предпочтительно соединения, выбранного из группы, состоящей из соединений 6, 16, 17, 29, 31, 33, 34, 40, 41,
30 44, 49, 54, 56, 57, 66, 80, 83, 85, 87, 88, и 90, представленных в Таблице 1, или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом варианте осуществления, настоящее изобретение обеспечивает способы лечения ОРДС, включая низкую, легкую и тяжелую формы ОРДС (по степени гипоксемии), путем введения пациенту, нуждающемуся в этом фармацевтически эффективного количества ингибитора TRPC6 формулы (I) как

определено выше, или соединения, выбранного из группы, состоящей из соединений с 1 по 95, но предпочтительно соединения, выбранного из группы, состоящей из соединений **6, 16, 17, 29, 31, 33, 34, 40, 41, 44, 49, 54, 56, 57, 66, 80, 83, 85, 87, 88, и 90**, представленных в Таблице 1, или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом варианте осуществления, настоящее изобретение обеспечивает способы лечения ОРДС путем введения пациенту, нуждающемуся в этом фармацевтически эффективного количества ингибитора TRPC6 формулы (I) как определено выше, или соединения, выбранного из группы, состоящей из соединений с 1 по 95, но предпочтительно соединения, выбранного из группы, состоящей из соединений **6, 16, 17, 29, 31, 33, 34, 40, 41, 44, 49, 54, 56, 57, 66, 80, 83, 85, 87, 88, и 90**, представленных в Таблице 1, или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом варианте осуществления, настоящее изобретение обеспечивает способы лечения ТОРС путем введения пациенту, нуждающемуся в этом фармацевтически эффективного количества ингибитора TRPC6 формулы (I) как определено выше, или соединения, выбранного из группы, состоящей из соединений с 1 по 95, но предпочтительно соединения, выбранного из группы, состоящей из соединений **6, 16, 17, 29, 31, 33, 34, 40, 41, 44, 49, 54, 56, 57, 66, 80, 83, 85, 87, 88, и 90**, представленных в Таблице 1, или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом варианте осуществления, настоящее изобретение обеспечивает способы лечения БВРС путем введения пациенту, нуждающемуся в этом фармацевтически эффективного количества ингибитора TRPC6 формулы (I) как определено выше, или соединения, выбранного из группы, состоящей из соединений с 1 по 95, но предпочтительно соединения, выбранного из группы, состоящей из соединений **6, 16, 17, 29, 31, 33, 34, 40, 41, 44, 49, 54, 56, 57, 66, 80, 83, 85, 87, 88, и 90**, представленных в Таблице 1, или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом варианте осуществления, настоящее изобретение обеспечивает способы лечения сепсиса, тяжелого сепсиса, и/или септического шока путем введения пациенту, нуждающемуся в этом фармацевтически эффективного количества ингибитора TRPC6 формулы (I) как определено выше, или соединения, выбранного из группы, состоящей из соединений с 1 по 95, но

предпочтительно соединения, выбранного из группы, состоящей из соединений **6, 16, 17, 29, 31, 33, 34, 40, 41, 44, 49, 54, 56, 57, 66, 80, 83, 85, 87, 88, и 90**, представленных в Таблице 1, или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном варианте осуществления, настоящее изобретение обеспечивает
 5 способы лечения или облегчения респираторного расстройства или заболевания, описанного в настоящем документе, которое возникает из-за вирусной инфекции (такой как грипп H1N1, респираторно-синцитиальный вирус, вирусы герпеса, парагрипп, аденовирус) или бактериальной инфекции (такой как легионелла пневмофила (*Legionella pneumophila*), гемофильная палочка (*Haemophilus*
 10 *influenzae*), стрептококковая пневмония (*Streptococcus pneumonia*), клебсиелла (*Klebsiella*), микоплазменная пневмония (*Mycoplasma pneumonia*), золотистый стафилококк (*Staphylococcus aureus*)) или грибковой инфекции (грибковая пневмония) или паразитарной инфекции (паразитарная пневмония).
 Неограничивающие примеры вирусных инфекций включают инфекции,
 15 вызванные коронавирусом человека (CoV), такие как SARS-CoV, SARS-CoV-2 и MERS-CoV, путем введения пациенту, нуждающемуся в этом фармацевтически эффективного количества ингибитора TRPC6 формулы (I) как определено выше, или соединения, выбранного из группы, состоящей из соединений с 1 по 95, но предпочтительно соединения, выбранного из группы, состоящей из соединений
 20 **6, 16, 17, 29, 31, 33, 34, 40, 41, 44, 49, 54, 56, 57, 66, 80, 83, 85, 87, 88, и 90**, представленных в Таблице 1, или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом варианте осуществления, настоящее изобретение относится к лечению респираторного расстройства или заболевания, возникающего в результате вирусной или бактериальной инфекции, где респираторное
 25 расстройство или заболевание выбрано из группы, состоящей из повышенной проницаемости сосудов легких, отека легких, ишемии-реперфузии легких, острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), острого повреждения легких (ОПЛ) и тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРС), путем введения пациенту, нуждающемуся в этом фармацевтически эффективного
 30 количества ингибитора TRPC6 формулы (I) как определено выше, или соединения, выбранного из группы, состоящей из соединений с 1 по 95, но предпочтительно соединения, выбранного из группы, состоящей из соединений **6, 16, 17, 29, 31, 33, 34, 40, 41, 44, 49, 54, 56, 57, 66, 80, 83, 85, 87, 88, и 90**, представленных в Таблице 1, или его фармацевтически приемлемой соли.

Для терапевтического применения соединения, согласно настоящему изобретению, можно вводить в фармацевтической композиции в любой традиционной фармацевтической лекарственной форме любым обычным способом. Обычные лекарственные формы как правило включают

фармацевтически приемлемый носитель, подходящий для конкретной выбранной лекарственной формы. Пути введения включают, но не ограничиваются указанными, внутривенно, внутримышечно, подкожно, интрасиновиально, путем инфузии, сублингвально, чрескожно, перорально, местно или путем ингаляции.

Предпочтительными способами введения являются пероральный и внутривенный.

Соединения, согласно настоящему изобретению, можно вводить отдельно или в комбинации с адъювантами, которые повышают стабильность указанных ингибиторов, облегчают введение содержащих их фармацевтических композиций в определенных вариантах осуществления, обеспечивают

повышенное растворение или дисперсию, повышают ингибирующую активность, обеспечивают дополнительную терапию и т.п. включая другие активные

ингредиенты. В одном варианте осуществления, например, можно вводить несколько соединений согласно настоящему изобретению. Преимущественно, в таких комбинированных терапиях используются более низкие дозы обычных

терапевтических средств, что позволяет избежать возможной токсичности и неблагоприятных побочных эффектов, возникающих при использовании этих средств в качестве монотерапевтических средств. Соединения, согласно

настоящему изобретению, могут быть физически скомбинированы с обычными терапевтическими средствами или другими адъювантами в единую

фармацевтическую композицию. Преимущественно соединения могут быть затем введены вместе в одной лекарственной форме. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, содержащие такие комбинации соединений, содержат по меньшей мере около 5%, но более предпочтительно по меньшей мере около 20% соединения по изобретению (мас./мас.) или их

комбинации. Оптимальное процентное содержание (мас./мас.) соединения по изобретению может варьироваться и находится в компетенции специалистов в данной области техники. Альтернативно, соединения по настоящему

изобретению и обычные терапевтические средства или другие адъюванты можно

вводить отдельно (последовательно или параллельно). Раздельное дозирование обеспечивает большую гибкость режима дозирования.

Как упоминалось выше, лекарственные формы соединений по данному изобретению могут включать фармацевтически приемлемые носители и адъюванты, известные специалистам в данной области техники и подходящие для лекарственной формы. Эти носители и адъюванты включают, например, иониты, оксид алюминия, стеарат алюминия, лецитин, белки сыворотки, буферные вещества, воду, соли или электролиты и вещества на основе целлюлозы. Предпочтительные лекарственные формы включают таблетку, капсулу, капсуловидную таблетку, жидкость, раствор, суспензию, эмульсию, леденцы, сироп, восстанавливаемый порошок, гранулу, суппозиторий и трансдермальный пластырь. Способы приготовления таких лекарственных форм известны (см., например, H.C. Ansel and N.G. Popovich, *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 5th ed., Lea and Febiger (1990)). Уровни дозировки и требования к соединениям по настоящему изобретению могут быть выбраны специалистами в данной области техники из доступных способов и методик, подходящих для конкретного пациента. В некоторых вариантах осуществления уровни дозировки находятся в диапазоне приблизительно от 1 до 1000 мг/дозу для пациента весом 70 кг. Хотя одной дозы в день может быть достаточно, можно вводить до 5 доз в день. Для пероральных доз может потребоваться до 2000 мг/день. Как будет понятно специалисту в данной области техники, в зависимости от конкретных факторов могут потребоваться более низкие или более высокие дозы. Например, конкретная дозировка и схемы лечения будут зависеть от таких факторов, как общий профиль здоровья пациента, тяжесть и течение заболевания или предрасположенности к нему у пациента, а также от решения лечащего врача.

Соединения по изобретению можно использовать отдельно или в комбинации с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами. Неограничивающие примеры дополнительных терапевтических средств могут включать:

противомаларийные средства, такие как гидроксихлорохин или хлорохин, каждый с азитромицином или без него;
аналоги виростатических нуклеозидов, такие как ремдесивир;
ингибиторы ВИЧ-протеазы, такие как лопинавир-ритонавир;

антагонисты рецепторов ангиотензина II (блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА)), такие как кандесартан, эпросартан, кандесартан, ирбесартан, лозартан, олмесартан, телмисартан, валсартан, азилсартан и медоксомил;

ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (например, беназеприл, каптоприл, эналаприл, фозиноприл, лизиноприл, мозексиприл и периндоприл);
антикоагулянты (например, дабигатран, актилиз, варфарин, гепарин и ацетилсалициловая кислота);

противодиабетические средства, такие как ингибиторы альфа-глюкозидазы (например, миглитол и акарбоза), аналоги амилина (например, прамлинтид),

ингибиторы дипептидилпептидазы 4 (например, алоглиптин, ситаглиптин, саксаглиптин и линаглиптин), миметики инкретина (например, лираглутид, эксенатид, лираглутид, эксенатид, дулаглутид, альбиглутид и ликсисенатид), инсулин, меглитиниды (например, репаглинид и натеглинид), бигуаниды (например, метформин); ингибиторы SGLT-2 (например, канаглифлозин,

эмпаглифлозин и дапаглифлозин), сульфонилмочевины (например, хлорпропамид, глимепирид, глибурид, глипизид, глибурид, толазамид и толбутамид) и тиазолидиндионы (например, розиглитазон и пиоглитазон); антагонисты CGRP (такие как олцегепант, валцегепант);

бронходилататоры, включая бета-агонисты короткого и длительного действия (например, альбутерол, левалбутерол, салметерол, формотерол, арформотерол, вилантерол, индакатерол и олодатерол) и антихолинергические средства короткого и длительного действия (ипратропий, тиотропий, умеклидиний, гликопирролат и аклидиний);

стероиды, такие как флутиказон и будесонид; и

кортикостероиды, такие как дексаметазон, преднизон, метилпреднизолон и гидрокортизон.

В одном варианте осуществления одно или несколько дополнительных терапевтических средств содержат одно или несколько моноклональных антител, блокирующих инфекционность SARS-CoV-2, включая REGN10933 и REGN10987 и комбинации или REGN10933 и REGN10987 (REGN-COV2).

В другом варианте осуществления соединения, согласно изобретению, можно применять в комбинации с антителами против IL-6, такими как тоцилизумаб, сарилумаб, силтуксимаб, левилимаб, олокизумаб (CDP6038), элсилимомаб, клазакизумаб (BMS-945429, ALD518), сирукумаб (CNTO 136),

левилимаб (BCD-089), CPSI-2364 (явный специфический для макрофагов ингибитор пути митоген-активируемой протеинкиназы p38), ALX-0061, ARGX-109, FE301 и FM101.

В еще одном варианте осуществления соединения, согласно изобретению, можно применять в комбинации с различными ингибиторами киназ, обеспечивающими иммуномодулирующее действие (А. Р. Kater и др., Blood Adv. 2021 Feb 9; 5(3): 913–925), такими как одобренные TKI или на поздних стадиях разработки для лечения гематологических злокачественных новообразований, включая такие ингибиторы как тирозинкиназа Брутона (BTK), такая как ибрутиниб, акалабрутиниб, занубрутиниб или тирабрутиниб, тирозинкиназа селезенки (SYK), такая как фостаматиниб, энтосплетиниб или цердулатиниб, BCR-Abl, такая как иматиниб, нилотиниб, дазатиниб, бозутиниб, понатиниб или радотиниб, фосфатидилинозитол-3-киназа (PI3K)/мишень рапамицина млекопитающих (mTOR), такая как иделалисиб, копанлисиб, дувелисиб, умбралисиб или темсиролимус, JAK/STAT, такая как руксолитиниб, федратиниб, момелотиниб или пакритиниб, и FMS-подобная тирозинкиназа 3 (FLT3), такая как мидостаурин, сунитиниб, сорафениб, гилтеритиниб, креноланиб или квизартиниб.

В другом воплощении изобретения соединения, согласно изобретению, можно применять в комбинации с антифиброзными средствами, такими как нинтеданиб или пирфенидон, поскольку у пациентов, нуждающихся в искусственной вентиляции легких, наблюдается тенденция к развитию фиброза легких.

При применении в качестве комбинированного лечения фармацевтической комбинации, соединения согласно изобретению и одно или несколько дополнительных средств можно вводить в одной и той же лекарственной форме или в разных лекарственных формах. Соединения согласно изобретению и одно или несколько дополнительных средств можно вводить одновременно или по отдельности как часть схемы лечения.

Пример 3: Лечение заболеваний, вызванных SARS-CoV-2, у людей

Применение ингибиторов TRPC для лечения заболеваний, вызванных SARS-CoV-2, можно изучить на взрослых пациентах, например, чтобы продемонстрировать эффективность и безопасность ингибитора TRPC6 согласно изобретению по сравнению с плацебо в снижении риска или тяжести острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) у пациентов, госпитализированных с COVID-19. Это лечение может проводиться на фоне других методов лечения, эффективность которых доказана у этих пациентов. Было показано, что один конкретный ингибитор TRPC6 данного изобретения (BI 764198) хорошо переносится в исследовании фазы 1 у здоровых взрослых (NCT03854552). Ожидается, что BI 764198 уменьшит повышенную проницаемость сосудов и отек в легких у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, что потенциально снизит риск респираторных осложнений и смертности от заболевания. Рассматривая осложнения в других системах органов, можно оценить возможные эффекты на другие сосудистые русла.

Подходящие пациенты: взрослые (≥ 50 лет), госпитализированные с COVID-19 и имеющие положительный анализ на инфекцию SARS-CoV-2 (подтвержденный методом ПЦР) степени 5 (госпитализированы; кислород с помощью маски или назальных канюлей) или степени 6 (госпитализированы; кислород с помощью неинвазивной вентиляции или высокая скорость потока) на основе шкалы клинического прогрессирования ВОЗ. (См. Рабочая группа ВОЗ по клинической характеристике и лечению инфекции COVID-19. Минимальный общий показатель исхода, установленный для клинических исследований COVID-19. Lancet Infectious Diseases, опубликовано в Интернете 12 июня 2020 г., doi: 10.1016/S1473-3099(20)30483-7; 2020.)

Группа лечения и контрольная группа: подходящие пациенты случайным образом распределяются в группу лечения или контрольную группу. В группе лечения ингибитор TRPC6 (BI 764198) вводили перорально один раз в день пациентам в капсуле или, при необходимости, через назогастральную интубацию после растворения капсулы в воде. В контрольной группе пациентам вводили плацебо один раз в день в виде капсулы, соответствующей ингибитору TRPC6, или, только при необходимости, через назогастральную интубацию после растворения капсулы в воде. Пациенты обеих групп госпитализированы в период лечения (максимальный курс лечения 28 дней).

Схема лечения: Исследуемый препарат и плацебо вводят не менее чем через 6 часов натощак (без еды, воды). Пациенты должны голодать в течение 1,5 часов после введения исследуемого препарата или плацебо. Пищевой статус является рекомендацией, а не строгим требованием.

5 Результаты. Основной целью исследования является оценка лечебного эффекта между VI 764198 и плацебо. Например, за пациентами будут следить за клиническим улучшением, насыщением кислородом и процентом пациентов, поступивших в отделение интенсивной терапии. Первичное сравнение будет проводиться как рандомизированное, без учета каких-либо изменений в лечении.

10 Первичная конечная точка: пациенты живы и не нуждаются в искусственной вентиляции легких на 29-й день.

 Вторичные конечные точки: улучшение по шкале клинического прогрессирования ВОЗ. Чтобы считаться «респондером» на лечение целевым кандидатом, пациент должен продемонстрировать реакцию. Конечной точкой является: время до реакции, определяемое как клиническое улучшение не менее чем на 2 балла (от рандомизации) по шкале клинического прогрессирования Всемирной организации здравоохранения, выписка из больницы или признан годным к выписке (оценка 0, 1, 2, или 3 по шкале клинического прогрессирования), в зависимости от того, что наступит раньше к 29 дню.

20 Например, реакцией будет считаться случай, когда заболевание пациента с 5-й степенью (госпитализация; кислород с помощью маски или назальных канюлей) при рандомизации, но улучшение до 3-й степени (симптомы; необходима помощь). Пациент, выписанный из больницы или признанный годным к выписке (0, 1 или 2 балла по шкале клинического прогрессирования) к 29-му дню, также

25 будет считаться отреагировавшим.

 Шкала клинического прогрессирования ВОЗ:

- 0. Незараженный; вирусная РНК не обнаружена
- 1. Бессимптомный; обнаружена вирусная РНК
- 2. Симптоматический; независимый
- 30 3. Симптоматический; нужна помощь
- 4. Госпитализирован; без оксигенотерапии
- 5. Госпитализирован; кислород с помощью маски или назальных канюлей
- 6. Госпитализирован; кислород с помощью неинвазивной вентиляции или высокая скорость потока

7. Интубация и искусственная вентиляция легких, $pO_2/FiO_2 \geq 150$ или $SpO_2/FiO_2 \geq 200$

8. Искусственная вентиляция легких $pO_2/FiO_2 < 150$ ($SpO_2/FiO_2 < 200$) или вазопрессоры

5 9. Искусственная вентиляция легких $pO_2/FiO_2 < 150$ и вазопрессоры, диализ или экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО)

10. Смерть

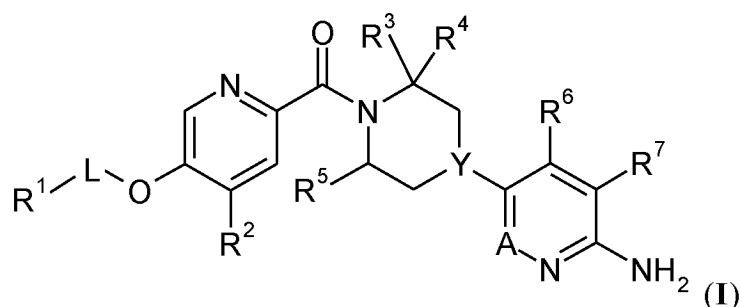
ЭКМО = экстракорпоральная мембранная оксигенация. FiO_2 = доля вдыхаемого кислорода. НИВЛ = неинвазивная вентиляция. pO_2 = парциальное давление кислорода. SpO_2 = насыщение кислородом. * Если госпитализирован только для изоляции, статус записи как для амбулаторного пациента.

Другие конечные точки:

- Пациенты живы и выписаны без кислорода на 29-й день.
- Количество дней без ИВЛ на 29-й день
- 15 • Смертность на 15-й, 29-й, 60-й и 90-й день
- Пациенты с наличием любого компонента композита: внутрибольничная смертность или госпитализация в отделение интенсивной терапии (ОИТ) или искусственная вентиляция легких на 29-й день.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения расстройства, связанного с повышенной проницаемостью сосудов и/или возникающих вследствие этого заболеваний, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту фармацевтически эффективного количества ингибитора TRPC6 формулы (I),



в которой

L отсутствует или представляет собой метилен или этилен;

Y представляет собой CH или N;

A представляет собой CH или N;

R¹ выбран из группы, состоящей из:

C₁₋₆алкила, необязательно замещенного 1 - 3 группами независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C₃₋₆циклоалкила и ОС₃₋₆циклоалкила;

фенила, необязательно замещенного 1 - 3 группами независимо выбранными из группы, состоящей из CF₃, галогена, C₃₋₆циклоалкила, ОС₃₋₆циклоалкила и ОС₁₋₆алкила, необязательно замещенного одним-тремя галогенами; и

C₃₋₆циклоалкила, необязательно замещенного 1 - 3 группами независимо выбранными из группы, состоящей из галогена и C₁₋₆алкила, необязательно замещенного 1 - 3 галогенами;

R² выбран из группы, состоящей из H, C₁₋₆алкила, OCF₃, C₃₋₆циклоалкила, ОС₁₋₆алкила и ОС₃₋₆циклоалкила;

R³ выбран из группы, состоящей из H, C₁₋₆алкила, C₃₋₆циклоалкила и ОС₃₋₆циклоалкила; при этом каждый из C₁₋₆алкила, C₃₋₆циклоалкила, ОС₃₋₆циклоалкила группы R³ может быть необязательно замещен одной-тремя группами, каждой независимо выбранной из группы, состоящей из галогена, OH, ОС₁₋₆алкила и SC₁₋₆алкила, N(C₁₋₆алкила)₂; и где от одного до трех атомов

углерода C_{1-6} алкила группы R^3 необязательно могут быть заменены одним или двумя фрагментами, выбранными из группы, состоящей из NH, $N(C_{1-6}$ алкила), O и S;

R^4 и R^5 каждый независимо выбран из группы, состоящей из H и C_{1-6} алкила;

R^3 и R^4 могут вместе с атомом, к которому они присоединены, образовывать 3-9-членное карбоциклическое кольцо, которое необязательно может содержать от одного до трех гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, O и S; или

R^3 и R^5 вместе могут образовывать 3-9-членное бициклическое кольцо, которое необязательно может содержать от одного до трех гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, O и S;

R^6 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-6} алкила, CN, CF_3 , OCF_3 , C_{3-6} циклоалкила, OC_{1-6} алкила и OC_{3-6} циклоалкила;

R^7 выбран из группы, состоящей из H и OC_{1-6} алкила; или его фармацевтически приемлемой соли.

2. Способ по п. 1, в котором расстройство, связанное с повышенной проницаемостью сосудов и/или возникающее вследствие этого заболевание выбирают из группы 1, состоящей из:

отека легких,
идиопатической интерстициальной пневмонии,
идиопатического легочного фиброза (ИЛФ) и тяжелого обострения ИЛФ, ОРДС, не связанного с инфекцией,
острого повреждения легких (ОПЛ), и
ишемии-реперфузии легких,
предпочтительно
отека легких,
идиопатической интерстициальной пневмонии,
идиопатического легочного фиброза (ИЛФ) и тяжелого обострения ИЛФ, ОРДС, не связанного с инфекцией, и
острого повреждения легких (ОПЛ).

3. Способ по п. 1, в котором расстройство, связанное с повышенной проницаемостью сосудов и/или возникающее вследствие этого заболевание выбирают из группы 2, состоящей из:

ОРДС, связанного с инфекцией,

5 тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРС),
ближневосточного респираторного синдрома (БВРС),
сепсиса,
тяжелого сепсиса, и
септического шока.

10

4. Способ по п. 1, 2 или 3, где

R^1 выбран из группы, состоящей из:

C_{1-6} алкила, необязательно замещенного 1 - 3 группами независимо
выбранными из группы, состоящей из галогена и C_{3-6} циклоалкила;

15 фенила, необязательно замещенного 1 - 3 группами независимо
выбранными из группы, состоящей из CF_3 , галогена, OC_{3-6} циклоалкила
и OC_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним-трем галогенами; и
 C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного 1 - 3 группами галогена;

R^2 представляет собой OC_{1-6} алкил;

20 R^3 выбран из группы, состоящей из H и C_{1-6} алкила, необязательно
замещенного OH или OC_{1-6} алкилом,

R^4 представляет собой H;

R^5 представляет собой H;

R^3 и R^4 могут вместе с атомом, к которому они присоединены,

25 образовывать 3-9-членное карбоциклическое кольцо, которое необязательно
может содержать от одного до трех гетероатомов, выбранных из группы,
состоящей из N и O; или

R^3 и R^5 вместе могут образовывать 3-9-членное бициклическое кольцо,
которое необязательно может содержать от одного до трех гетероатомов,
30 выбранных из группы, состоящей из N и O;

R^6 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-6} алкила, OC_{1-6} алкила и OC_{3-6} циклоалкила,

R^7 выбран из группы, состоящей из H и OC_{1-6} алкила;
или его фармацевтически приемлемой соли.

5. Способ по п. 1, 2 или 3, в котором указанный ингибитор TRPC6 выбран из группы, состоящей из:

Соед. №	Структура	Название соединения
1		[4-(6-Амино-4-метокси-пиридин-3-ил)-пиперазин-1-ил]-[5-(4-фтор-фенокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон
2		(6-Амино-4-метил-3',4',5',6'-тетрагидро-2'Н-[3,4']бипиридинил-1'-ил)-[5-(4-фтор-фенокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон
3		(6-Амино-3',4',5',6'-тетрагидро-2'Н-[3,4']бипиридинил-1'-ил)-(4-метокси-5-фенокси-пиридин-2-ил)-метанон
4		(6-Амино-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагидро-2'Н-[3,4']бипиридинил-1'-ил)-[5-(4-фтор-фенокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон
5		[4-(6-Амино-4-метокси-пиридин-3-ил)-пиперазин-1-ил]-(4-метокси-5-фенокси-пиридин-2-ил)-метанон
6		[4-(6-Амино-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-[5-(4-изопропокси-фенокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон
7		[(R)-4-(6-Амино-4-метил-пиридин-3-ил)-2-гидроксиметил-пиперазин-1-ил]-[5-(4-фтор-фенокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон

Соед. №	Структура	Название соединения
8		[7-(6-Амино-4-метокси-пиридин-3-ил)-4,7-диаза-спиро[2.5]окт-4-ил]-(4-метокси-5-фенокси-пиридин-2-ил)-метанон
9		[7-(6-Амино-4-метокси-пиридин-3-ил)-4,7-диаза-спиро[2.5]окт-4-ил]-[5-(4-фтор-фенокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон
10		(6-Амино-4-метил-3',4',5',6'-тетрагидро-2'Н-[3,4']бипиридирил-1'-ил)-(4-метокси-5-фенокси-пиридин-2-ил)-метанон
11		[4-(6-Амино-5-метокси-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-[5-(4-фтор-фенокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон
12		[4-(6-Амино-пиридин-3-ил)-пиперазин-1-ил]-[4-метокси-5-(4-метокси-фенокси)-пиридин-2-ил]-метанон
13		[4-(6-Амино-пиридин-3-ил)-пиперазин-1-ил]-[5-(4-фтор-фенокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон
14		(6-Амино-3',4',5',6'-тетрагидро-2'Н-[3,4']бипиридирил-1'-ил)-[5-(4-фтор-фенокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон
15		[4-(6-Амино-пиридин-3-ил)-пиперазин-1-ил]-(4-метокси-5-фенокси-пиридин-2-ил)-метанон

Соед. №	Структура	Название соединения
16		[4-(6-Амино-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-(4-метокси-5-фенокси-пиридин-2-ил)-метанон
17		[4-(6-Амино-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-[5-(4-фтор-фенокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон
18		[(R)-4-(6-Амино-4-метил-пиридин-3-ил)-2-гидроксиметил-пиперазин-1-ил]-(4-метокси-5-фенокси-пиридин-2-ил)-метанон
19		(6-Амино-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагидро-2'Н-[3,4']бипиридирил-1'-ил)-[5-(2-фтор-бензилокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон
20		[(R)-4-(6-Амино-пиридин-3-ил)-2-гидроксиметил-пиперазин-1-ил]-[5-(4-фтор-фенокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон
21		[4-(6-Амино-5-метокси-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-(4-метокси-5-фенокси-пиридин-2-ил)-метанон
22		(6-Амино-3',4',5',6'-тетрагидро-2'Н-[3,4']бипиридирил-1'-ил)-[4-метокси-5-(4-метокси-фенокси)-пиридин-2-ил]-метанон
23		(6-Амино-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагидро-2'Н-[3,4']бипиридирил-1'-ил)-[4-метокси-5-фенокси-пиридин-2-ил]-метанон

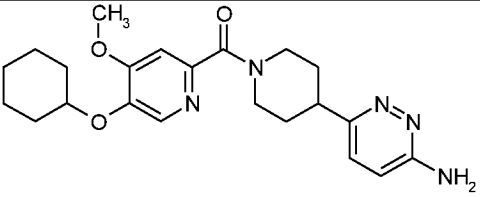
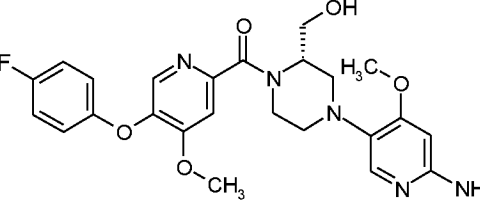
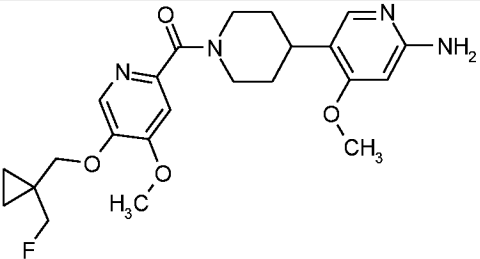
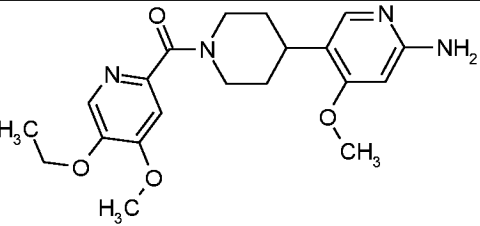
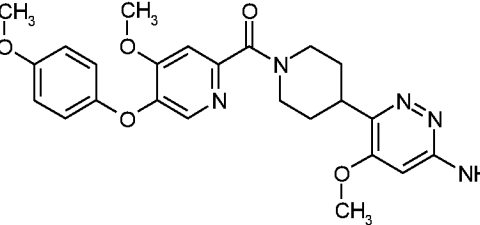
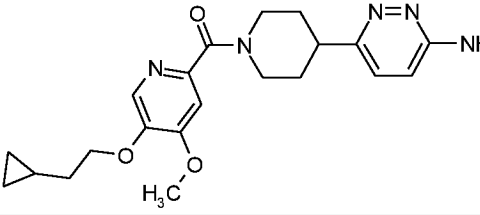
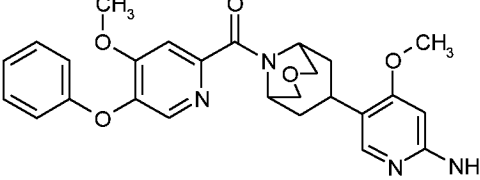
Соед. №	Структура	Название соединения
24		(6-Амино-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагидро-2'Н-[3,4']бипиридинил-1'-ил)-[4-метокси-5-(4-трифторметил-фенокси)-пиридин-2-ил]-метанон
25		[4-(6-Амино-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-(5-циклобутилметокси-4-метокси-пиридин-2-ил)-метанон
26		(6-Амино-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагидро-2'Н-[3,4']бипиридинил-1'-ил)-[4-метокси-5-(1-метил-циклопропилметокси)-пиридин-2-ил]-метанон
27		[(R)-4-(6-Амино-4-метокси-пиридин-3-ил)-2-метоксиметил-пиперазин-1-ил]-(4-метокси-5-фенокси-пиридин-2-ил)-метанон
28		(6-Амино-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагидро-2'Н-[3,4']бипиридинил-1'-ил)-[4-метокси-5-(4-метокси-фенокси)-пиридин-2-ил]-метанон
29		[4-(6-Амино-4-метил-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-[5-(4-фтор-фенокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон
30		(6-Амино-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагидро-2'Н-[3,4']бипиридинил-1'-ил)-(5-циклогексилокси-4-метокси-пиридин-2-ил)-метанон

Соед. №	Структура	Название соединения
31		[4-(6-Амино-4-метил-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-(4-метокси-5-фенокси-пиридин-2-ил)-метанон
32		(6-Амино-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагидро-2'Н-[3,4']бипиридинил-1'-ил)-[5-(4-фтор-бензилокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон
33		[4-(6-Амино-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-[4-метокси-5-(4-трифторметил-фенокси)-пиридин-2-ил]-метанон
34		[4-(6-Амино-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-[5-(4-хлор-фенокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон
35		(6-Амино-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагидро-2'Н-[3,4']бипиридинил-1'-ил)-(5-циклопентилокси-4-метокси-пиридин-2-ил)-метанон
36		[4-(6-Амино-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-(5-изобутокс-4-метокси-пиридин-2-ил)-метанон
37		(6-Амино-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагидро-2'Н-[3,4']бипиридинил-1'-ил)-(5-циклопропилметокси-4-метокси-пиридин-2-ил)-метанон
38		[3-(6-Амино-4-метокси-пиридин-3-ил)-3,8-диаза-бицикло[3.2.1]окт-8-ил]-[5-(4-фтор-фенокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон

Соед. №	Структура	Название соединения
39		(6-Амино-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагидро-2'Н-[3,4']бипиридинил-1'-ил)-(5-изобутоксид-4-метокси-пиридин-2-ил)-метанон
40		[4-(6-Амино-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-[5-(4-циклопропокси-фенокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон
41		[4-(6-Амино-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-[5-(4-фторбензилокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон
42		[(<i>R</i>)-4-(6-Амино-4-метокси-пиридин-3-ил)-2-гидроксиметил-пиперазин-1-ил]-[5-(4-фторфенокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон
43		(6-Амино-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагидро-2'Н-[3,4']бипиридинил-1'-ил)-(5-бензилокси-4-метокси-пиридин-2-ил)-метанон
44		[4-(6-Амино-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-[4-метокси-5-(4-метокси-фенокси)-пиридин-2-ил]-метанон
45		(6-Амино-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагидро-2'Н-[3,4']бипиридинил-1'-ил)-[5-(3,3-дифтор-циклобутилметокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон
46		(6-Амино-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагидро-2'Н-[3,4']бипиридинил-1'-ил)-(4-метокси-5-пропокси-пиридин-2-ил)-метанон

Соед. №	Структура	Название соединения
47		[4-(6-Амино-4-метокси-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-(4-метокси-5-феноксипиридин-2-ил)-метанон
48		(6-Амино-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагидро-2'Н-[3,4']бипиридинил-1'-ил)-[5-(2-циклопропил-этокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон
49		[4-(6-Амино-4-метокси-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-[5-(4-фтор-фенокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон
50		(1 <i>R</i>)-1-[(2 <i>R</i>)-4-(6-амино-4-метокси-пиридин-3-ил)-1-(5-феноксипиридин-2-карбонил)пиперазин-2-ил]этан-1-ол
51		[3-(6-Амино-4-метокси-пиридин-3-ил)-3,8-диаза-бицикло[3.2.1]окт-8-ил]-(4-метокси-5-феноксипиридин-2-ил)-метанон
52		(6-Амино-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагидро-2'Н-[3,4']бипиридинил-1'-ил)-(4-метокси-5-фенэтилокси-пиридин-2-ил)-метанон
53		(6-Амино-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагидро-2'Н-[3,4']бипиридинил-1'-ил)-(5-циклобутилметокси-4-метокси-пиридин-2-ил)-метанон
54		[4-(6-Амино-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-[5-(4-дифторметокси-фенокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон

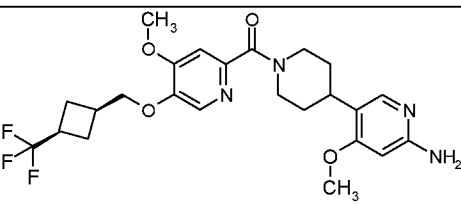
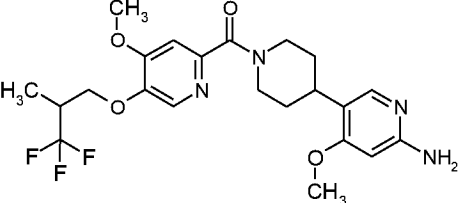
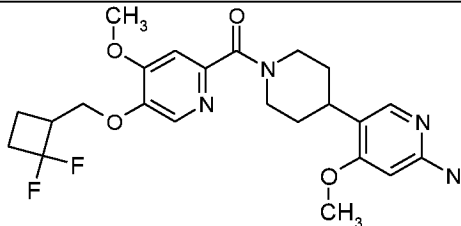
Соед. №	Структура	Название соединения
55		[(<i>R</i>)-4-(6-Амино-4-метокси-пиридин-3-ил)-2-метоксиметил-пиперазин-1-ил]-[5-(4-фтор-фенокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон
56		[4-(6-Амино-4-метокси-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-[4-метокси-5-(4-трифторметил-фенокси)-пиридин-2-ил]-метанон
57		[4-(6-Амино-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-[5-(2-фтор-бензилокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон
58		(<i>1S</i>)-1-[(<i>2R</i>)-4-(6-амино-4-метоксипиридин-3-ил)-1-(5-феноксипиридин-2-карбонил)пиперазин-2-ил]этан-1-ол
59		(6-Амино-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагидро-2'Н-[3,4']бипиридирил-1'-ил)-[5-(2,2-диметил-пропокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон
60		[4-(6-Амино-5-метокси-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-[4-метокси-5-(4-метокси-фенокси)-пиридин-2-ил]-метанон
61		[4-(6-Амино-4-метокси-пиридин-3-ил)-пиперазин-1-ил]-(5-циклопропилметокси-4-метокси-пиридин-2-ил)-метанон

Соед. №	Структура	Название соединения
62		[4-(6-Амино-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-(5-циклогексилокси-4-метокси-пиридин-2-ил)-метанон
63		[(<i>S</i>)-4-(6-Амино-4-метокси-пиридин-3-ил)-2-гидроксиметил-пиперазин-1-ил]-[5-(4-фтор-фенокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон
64		(6-Амино-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагидро-2'Н-[3,4']бипиридинил-1'-ил)-[5-(1-форметил-циклопропилметокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон
65		(6-Амино-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагидро-2'Н-[3,4']бипиридинил-1'-ил)-(5-этоксид-4-метокси-пиридин-2-ил)-метанон
66		[4-(6-Амино-4-метокси-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-[4-метокси-5-(4-метокси-фенокси)-пиридин-2-ил]-метанон
67		[4-(6-Амино-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-[5-(2-циклопропил-этоксид)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон
68		[7-(6-Амино-4-метокси-пиридин-3-ил)-3-окса-9-аза-бицикло[3.3.1]нон-9-ил]-(4-метокси-5-фенокси-пиридин-2-ил)-метанон

Соед. №	Структура	Название соединения
69		[(<i>R</i>)-4-(6-Амино-4-метокси-пиридин-3-ил)-2-гидроксиметил-пиперазин-1-ил]-(4-метокси-5-фенокси-пиридин-2-ил)-метанон
70		(6-Амино-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагидро-2'H-[3,4']бипиридинил-1'-ил)-[5-((<i>S</i>)-1-циклопропил-этокс)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон
71		[(<i>S</i>)-4-(6-Амино-4-метокси-пиридин-3-ил)-2-гидроксиметил-пиперазин-1-ил]-(4-метокси-5-фенокси-пиридин-2-ил)-метанон
72		(6-Амино-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагидро-2'H-[3,4']бипиридинил-1'-ил)-(5-изопропокси-4-метокси-пиридин-2-ил)-метанон
73		[4-(6-Амино-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-(4-метокси-5-фенэтилокси-пиридин-2-ил)-метанон
74		[4-(6-Амино-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-[5-(2,2-диметилпропокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон
75		[4-(6-Амино-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-[4-метокси-5-(1-метил-циклопропилметокси)-пиридин-2-ил]-метанон

Соед. №	Структура	Название соединения
76		[4-(6-Амино-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-(4-метокси-5-пропокси-пиридин-2-ил)-метанон
77		(6-Амино-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагидро-2'H-[3,4']бипиридинил-1'-ил)-[5-((R)-1-циклопропил-этокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон
78		[4-(6-Амино-4-метил-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-(5-циклопропилметокси-4-метокси-пиридин-2-ил)-метанон
79		[4-(6-Амино-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-[5-((S)-1-циклопропил-этокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон
80		[4-(6-Амино-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-[4-метокси-5-(4-трифторметокси-фенокси)-пиридин-2-ил]-метанон
81		[(R)-4-(6-Амино-пиридин-3-ил)-2-гидроксиметил-пиперазин-1-ил]-(4-метокси-5-фенокси-пиридин-2-ил)-метанон
82		[(R)-4-(6-Амино-пиридин-3-ил)-2-гидроксиметил-пиперазин-1-ил]-[4-метокси-5-(4-метокси-фенокси)-пиридин-2-ил]-метанон
83		[4-(6-Амино-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-[5-(фенокси)-4-этокси-пиридин-2-ил]-метанон

Соед. №	Структура	Название соединения
84		(6-Амино-4-циклопропокси-3',4',5',6'-тетрагидро-2'Н-[3,4']бипиридинил-1'-ил)-[5-(фенокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон
85		[4-(6-Амино-4-этокси-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-[4-метокси-5-(фенокси)-пиридин-2-ил]-метанон
86		(6-Амино-4-пропокси-3',4',5',6'-тетрагидро-2'Н-[3,4']бипиридинил-1'-ил)-[5-(фенокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон
87		5-Этокси-6-(1-{4-метокси-5-[4-(трифторметил)фенокси]пиридин-2-карбонил} пиперидин-4-ил)пиридазин-3-амин
88		[4-(6-Амино-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-[5-(4-фтор-фенокси)-4-этокси-пиридин-2-ил]-метанон
89		[3-(6-Амино-пиридазин-3-ил)-8-аза-бицикло[3.2.1]окт-8-ил]-[4-этокси-5-(4-фтор-фенокси)-пиридин-2-ил]-метанон
90		6-(1-{4-Метокси-5-[4-(трифтор-метил)фенокси]пиридин-2-карбонил} пиперидин-4-ил)-5-метилпиридазин-3-амин
91		5-Метокси-6-(1-{5-[4-(трифтор-метил)-фенокси]-пиридин-2-карбонил} пиперидин-4-ил)-пиридазин-3-амин
92		4-Метокси-5-[1-(4-метокси-5-{[транс-3-(трифторметил)циклобутил]-метокси} пиридин-2-карбонил)-пиперидин-4-ил]пиридин-2-амин

Соед. №	Структура	Название соединения
93		4-Метокси-5-[1-(4-метокси-5-[[цис-3-(трифторметил)-циклобутил]метокси]-пиридин-2-карбонил)пиперидин-4-ил]пиридин-2-амин
94		4-Метокси-5-(1-{4-метокси-5-[(2)-3,3,3-трифтор-2-метилпропокси]-пиридин-2-карбонил} пиперидин-4-ил)пиридин-2-амин
95		5-(1-{5-[(2,2-Дифторциклобутил)-метокси]-4-метокси-пиридин-2-карбонил}-пиперидин-4-ил)-4-метоксипиридин-2-амин

и его фармацевтически приемлемых солей.

6. Способ по любому из п.п. 1 - 5, в котором указанный ингибитор
- 5 TRPC6 вводят в комбинации с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами, выбранными из группы, состоящей из противомаларийных средств, аналогов виростатических нуклеозидов, ингибиторов ВИЧ-протеазы, антагонистов рецепторов ангиотензина II, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, антагонистов CGRP,
- 10 антикоагулянтов, противодиабетических средств, бронходилататоров и стероидов.

7. Способ по любому из п.п. 1 - 5, в котором указанный ингибитор
- 15 TRPC6 вводят в комбинации с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами, выбранными из группы, состоящей из одного или нескольких моноклональных антител, блокирующих инфекционность SARS-CoV-2,
- антител против IL-6,
- ингибиторов киназ, оказывающих иммуномодулирующее действие, и
- 20 антифибротических препаратов.

R^4 и R^5 каждый независимо выбраны из группы, состоящей из H и C_{1-6} алкила;

R^3 и R^4 могут вместе с атомом, к которому они присоединены, образовывать 3-9-членное карбоциклическое кольцо, которое необязательно может содержать от одного до трех гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, O и S; или

R^3 и R^5 вместе могут образовывать 3-9-членное бициклическое кольцо, которое необязательно может содержать от одного до трех гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, O и S;

R^6 выбран из группы, которая включает H, C_{1-6} алкил, CN, CF_3 , OCF_3 , C_{3-6} циклоалкил, OC_{1-6} алкил и OC_{3-6} циклоалкил;

R^7 выбран из группы, состоящей из H и OC_{1-6} алкила; или его фармацевтически приемлемая соль, для применения при лечении расстройства, связанного с повышенной проницаемостью сосудов и/или возникающих вследствие этого заболеваний.

9. Ингибитор TRPC6 формулы (I) для применения при лечении расстройства, связанного с повышенной проницаемостью сосудов и/или возникающих вследствие этого заболеваний по п. 8, где расстройство и/или заболевания выбраны из группы 1, состоящей из:

отека легких,
идиопатической интерстициальной пневмонии,
идиопатического легочного фиброза (ИЛФ) и тяжелого обострения ИЛФ, ОРДС, не связанного с инфекцией,
острого повреждения легких (ОПЛ), и
ишемии-реперфузии легких,
предпочтительно
отека легких,
идиопатической интерстициальной пневмонии,
идиопатического легочного фиброза (ИЛФ) и тяжелого обострения ИЛФ, ОРДС, не связанного с инфекцией, и
острого повреждения легких (ОПЛ).

10. Ингибитор TRPC6 формулы (I) для применения при лечении расстройства, связанного с повышенной проницаемостью сосудов и/или возникающих вследствие этого заболеваний по п. 8, где расстройство и/или заболевания выбраны из группы 2, состоящей из:

- 5 ОРДС, связанного с инфекцией,
тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРС),
ближневосточного респираторного синдрома (БВРС),
сепсиса,
тяжелого сепсиса, и
10 септического шока.

11. Ингибитор TRPC6 формулы (I) для применения при лечении расстройства, связанного с повышенной проницаемостью сосудов и/или возникающих вследствие этого заболеваний по п. 8, 9 или 10, где

- 15 R^1 выбран из группы, состоящей из:
 C_{1-6} алкила, необязательно замещенного 1 - 3 группами независимо
выбранными из группы, состоящей из галогена и C_{3-6} циклоалкила;
фенила, необязательно замещенного 1 - 3 группами независимо
выбранными из группы, состоящей из CF_3 , галогена, OC_{3-6} циклоалкила и OC_{1-6}
20 алкила, необязательно замещенного одним-тремя галогенами; и
 C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного 1 - 3 группами галогена;
 R^2 представляет собой OC_{1-6} алкил;
 R^3 выбран из группы, состоящей из H и C_{1-6} алкила, необязательно
замещенного OH или OC_{1-6} алкилом,
25 R^4 представляет собой H;
 R^5 представляет собой H;
 R^3 и R^4 могут вместе с атомом, к которому они присоединены,
образовывать 3-9-членное карбоциклическое кольцо, которое необязательно
может содержать от одного до трех гетероатомов, выбранных из группы,
30 состоящей из N и O; или
 R^3 и R^5 вместе могут образовывать 3-9-членное бициклическое кольцо,
которое необязательно может содержать от одного до трех гетероатомов,
выбранных из группы, состоящей из N и O;

R^6 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-6} алкила, OC_{1-6} алкила и OC_3 -
6циклоалкила,

R^7 выбран из группы, состоящей из H и OC_{1-6} алкила;
или его фармацевтически приемлемая соль.

5

12. Ингибитор TRPC6 формулы (I) для применения при лечении
расстройства, связанного с повышенной проницаемостью сосудов и/или
возникающих вследствие этого заболеваний по п. 8, 9 или 10, где указанный
ингибитор TRPC6 выбран из группы, состоящей из:

Соед. №	Структура	Название соединения
1		[4-(6-Амино-4-метокси-пиридин-3-ил)-пиперазин-1-ил]-[5-(4-фтор-фенокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон
2		(6-Амино-4-метил-3',4',5',6'-тетрагидро-2'H-[3,4']бипиридинил-1'-ил)-[5-(4-фтор-фенокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон
3		(6-Амино-3',4',5',6'-тетрагидро-2'H-[3,4']бипиридинил-1'-ил)-(4-метокси-5-фенокси-пиридин-2-ил)-метанон
4		(6-Амино-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагидро-2'H-[3,4']бипиридинил-1'-ил)-[5-(4-фтор-фенокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон
5		[4-(6-Амино-4-метокси-пиридин-3-ил)-пиперазин-1-ил]-(4-метокси-5-фенокси-пиридин-2-ил)-метанон
6		[4-(6-Амино-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-[5-(4-изопропокси-фенокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон

Соед. №	Структура	Название соединения
7		[(<i>R</i>)-4-(6-Амино-4-метил-пиридин-3-ил)-2-гидроксиметил-пиперазин-1-ил]-[5-(4-фтор-фенокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон
8		[7-(6-Амино-4-метокси-пиридин-3-ил)-4,7-диаза-спиро[2.5]окт-4-ил]-(4-метокси-5-фенокси-пиридин-2-ил)-метанон
9		[7-(6-Амино-4-метокси-пиридин-3-ил)-4,7-диаза-спиро[2.5]окт-4-ил]-[5-(4-фтор-фенокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон
10		(6-Амино-4-метил-3',4',5',6'-тетрагидро-2'Н-[3,4']бипиридинил-1'-ил)-(4-метокси-5-фенокси-пиридин-2-ил)-метанон
11		[4-(6-Амино-5-метокси-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-[5-(4-фтор-фенокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон
12		[4-(6-Амино-пиридин-3-ил)-пиперазин-1-ил]-[4-метокси-5-(4-метокси-фенокси)-пиридин-2-ил]-метанон
13		[4-(6-Амино-пиридин-3-ил)-пиперазин-1-ил]-[5-(4-фтор-фенокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон
14		(6-Амино-3',4',5',6'-тетрагидро-2'Н-[3,4']бипиридинил-1'-ил)-[5-(4-фтор-фенокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон

Соед. №	Структура	Название соединения
15		[4-(6-Амино-пиридин-3-ил)-пиперазин-1-ил]-(4-метокси-5-фенокси-пиридин-2-ил)-метанол
16		[4-(6-Амино-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-(4-метокси-5-фенокси-пиридин-2-ил)-метанол
17		[4-(6-Амино-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-[5-(4-фтор-фенокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанол
18		[(R)-4-(6-Амино-4-метил-пиридин-3-ил)-2-гидроксиметил-пиперазин-1-ил]-(4-метокси-5-фенокси-пиридин-2-ил)-метанол
19		(6-Амино-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагидро-2'Н-[3,4']бипиридирил-1'-ил)-[5-(2-фтор-бензилокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанол
20		[(R)-4-(6-Амино-пиридин-3-ил)-2-гидроксиметил-пиперазин-1-ил]-[5-(4-фтор-фенокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанол
21		[4-(6-Амино-5-метокси-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-(4-метокси-5-фенокси-пиридин-2-ил)-метанол
22		(6-Амино-3',4',5',6'-тетрагидро-2'Н-[3,4']бипиридирил-1'-ил)-[4-метокси-5-(4-метокси-фенокси)-пиридин-2-ил]-метанол

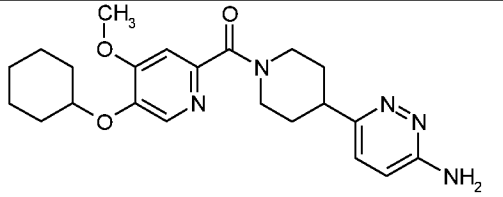
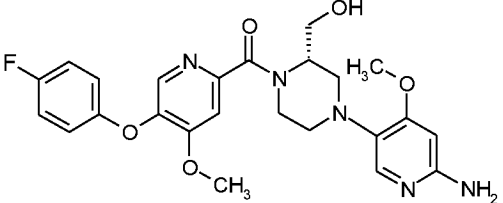
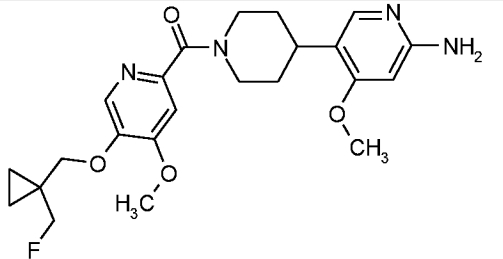
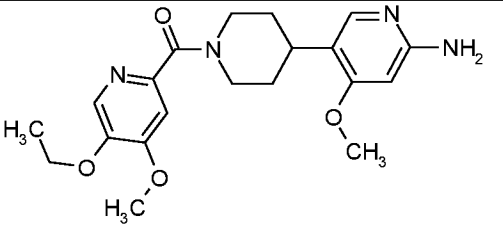
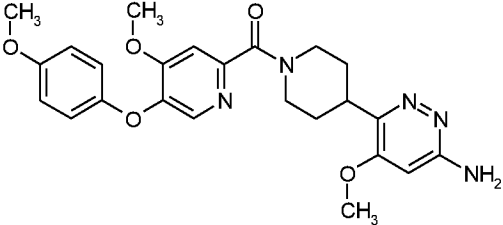
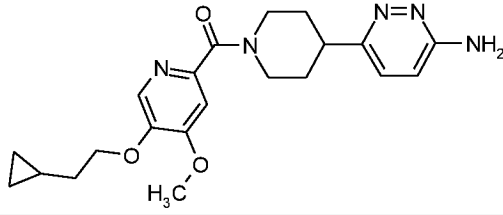
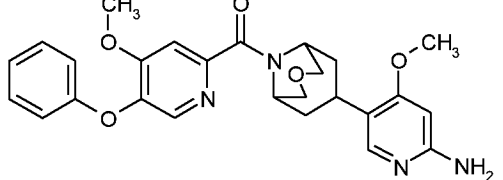
Соед. №	Структура	Название соединения
23		(6-Амино-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагидро-2'Н-[3,4']бипиридинил-1'-ил)-(4-метокси-5-фенокси-пиридин-2-ил)-метанон
24		(6-Амино-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагидро-2'Н-[3,4']бипиридинил-1'-ил)-[4-метокси-5-(4-трифторметил-фенокси)-пиридин-2-ил]-метанон
25		[4-(6-Амино-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-(5-циклобутилметокси-4-метокси-пиридин-2-ил)-метанон
26		(6-Амино-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагидро-2'Н-[3,4']бипиридинил-1'-ил)-[4-метокси-5-(1-метил-циклопропилметокси)-пиридин-2-ил]-метанон
27		[(R)-4-(6-Амино-4-метокси-пиридин-3-ил)-2-метоксиметил-пиперазин-1-ил]-(4-метокси-5-фенокси-пиридин-2-ил)-метанон
28		(6-Амино-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагидро-2'Н-[3,4']бипиридинил-1'-ил)-[4-метокси-5-(4-метокси-фенокси)-пиридин-2-ил]-метанон
29		[4-(6-Амино-4-метил-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-[5-(4-фтор-фенокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон

Соед. №	Структура	Название соединения
30		(6-Амино-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагидро-2'Н-[3,4']бипиридинил-1'-ил)-(5-циклогексилокси-4-метокси-пиридин-2-ил)-метанон
31		[4-(6-Амино-4-метил-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-(4-метокси-5-фенокси-пиридин-2-ил)-метанон
32		(6-Амино-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагидро-2'Н-[3,4']бипиридинил-1'-ил)-[5-(4-фтор-бензилокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон
33		[4-(6-Амино-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-[4-метокси-5-(4-трифторметил-фенокси)-пиридин-2-ил]-метанон
34		[4-(6-Амино-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-[5-(4-хлор-фенокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон
35		(6-Амино-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагидро-2'Н-[3,4']бипиридинил-1'-ил)-(5-циклопентилокси-4-метокси-пиридин-2-ил)-метанон
36		[4-(6-Амино-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-(5-изобутокс-4-метокси-пиридин-2-ил)-метанон
37		(6-Амино-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагидро-2'Н-[3,4']бипиридинил-1'-ил)-(5-циклопропилметокси-4-метокси-пиридин-2-ил)-метанон

Соед. №	Структура	Название соединения
38		[3-(6-Амино-4-метокси-пиридин-3-ил)-3,8-диаза-бицикло[3.2.1]окт-8-ил]-[5-(4-фтор-фенокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанол
39		(6-Амино-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагидро-2'Н-[3,4']бипиридинил-1'-ил)-(5-изобутокс-4-метокси-пиридин-2-ил)-метанол
40		[4-(6-Амино-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-[5-(4-циклопропокси-фенокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанол
41		[4-(6-Амино-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-[5-(4-фтор-бензилокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанол
42		[(R)-4-(6-Амино-4-метокси-пиридин-3-ил)-2-гидроксиметил-пиперазин-1-ил]-[5-(4-фтор-фенокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанол
43		(6-Амино-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагидро-2'Н-[3,4']бипиридинил-1'-ил)-(5-бензилокси-4-метокси-пиридин-2-ил)-метанол
44		[4-(6-Амино-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-[4-метокси-5-(4-метокси-фенокси)-пиридин-2-ил]-метанол
45		(6-Амино-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагидро-2'Н-[3,4']бипиридинил-1'-ил)-[5-(3,3-дифтор-циклобутилметокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанол
46		(6-Амино-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагидро-2'Н-[3,4']бипиридинил-1'-ил)-(4-метокси-5-пропокси-пиридин-2-ил)-метанол

Соед. №	Структура	Название соединения
47		[4-(6-Амино-4-метокси-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-(4-метокси-5-феноксипиридин-2-ил)-метанон
48		(6-Амино-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагидро-2'Н-[3,4']бипиридинил-1'-ил)-[5-(2-циклопропил-этокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон
49		[4-(6-Амино-4-метокси-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-[5-(4-фтор-фенокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон
50		(1 <i>R</i>)-1-[(2 <i>R</i>)-4-(6-амино-4-метоксипиридин-3-ил)-1-(5-феноксипиридин-2-карбонил)пиперазин-2-ил]этан-1-ол
51		[3-(6-Амино-4-метокси-пиридин-3-ил)-3,8-диаза-бицикло[3.2.1]окт-8-ил]-(4-метокси-5-феноксипиридин-2-ил)-метанон
52		(6-Амино-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагидро-2'Н-[3,4']бипиридинил-1'-ил)-(4-метокси-5-фенэтилокси-пиридин-2-ил)-метанон
53		(6-Амино-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагидро-2'Н-[3,4']бипиридинил-1'-ил)-(5-циклобутилметокси-4-метокси-пиридин-2-ил)-метанон
54		[4-(6-Амино-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-[5-(4-дифторметокси-фенокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон

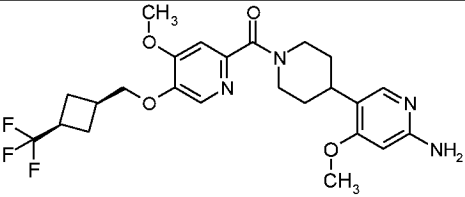
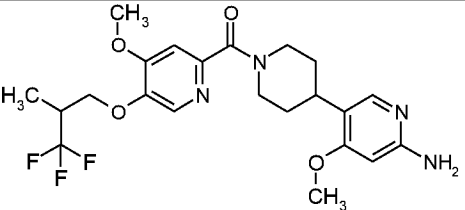
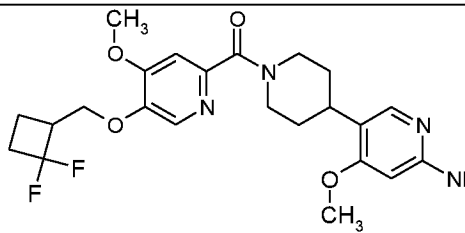
Соед. №	Структура	Название соединения
55		[(<i>R</i>)-4-(6-Амино-4-метокси-пиридин-3-ил)-2-метоксиметил-пиперазин-1-ил]-[5-(4-фтор-фенокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон
56		[4-(6-Амино-4-метокси-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-[4-метокси-5-(4-трифторметил-фенокси)-пиридин-2-ил]-метанон
57		[4-(6-Амино-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-[5-(2-фтор-бензилокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон
58		(<i>1S</i>)-1-[(<i>2R</i>)-4-(6-амино-4-метокси-пиридин-3-ил)-1-(5-фенокси-пиридин-2-карбонил)пиперазин-2-ил]этан-1-ол
59		(6-Амино-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагидро-2'Н-[3,4']бипиридинил-1'-ил)-[5-(2,2-диметил-пропокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон
60		[4-(6-Амино-5-метокси-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-[4-метокси-5-(4-метокси-фенокси)-пиридин-2-ил]-метанон
61		[4-(6-Амино-4-метокси-пиридин-3-ил)-пиперазин-1-ил]-[5-циклопропилметокси-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон

Соед. №	Структура	Название соединения
62		[4-(6-Амино-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-(5-циклогексилокси-4-метокси-пиридин-2-ил)-метанон
63		[(<i>S</i>)-4-(6-Амино-4-метокси-пиридин-3-ил)-2-гидроксиметил-пиперазин-1-ил]-[5-(4-фтор-фенокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон
64		(6-Амино-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагидро-2'Н-[3,4']бипиридинил-1'-ил)-[5-(1-форметил-циклопропилметокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон
65		(6-Амино-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагидро-2'Н-[3,4']бипиридинил-1'-ил)-(5-этоксид-4-метокси-пиридин-2-ил)-метанон
66		[4-(6-Амино-4-метокси-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-[4-метокси-5-(4-метокси-фенокси)-пиридин-2-ил]-метанон
67		[4-(6-Амино-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-[5-(2-циклопропил-этоксид)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон
68		[7-(6-Амино-4-метокси-пиридин-3-ил)-3-окса-9-аза-бицикло[3.3.1]нон-9-ил]-(4-метокси-5-фенокси-пиридин-2-ил)-метанон

Соед. №	Структура	Название соединения
69		[(<i>R</i>)-4-(6-Амино-4-метокси-пиридин-3-ил)-2-гидроксиметил-пиперазин-1-ил]-(4-метокси-5-фенокси-пиридин-2-ил)-метанон
70		(6-Амино-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагидро-2'Н-[3,4']бипиридинил-1'-ил)-[5-((<i>S</i>)-1-циклопропил-этокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон
71		[(<i>S</i>)-4-(6-Амино-4-метокси-пиридин-3-ил)-2-гидроксиметил-пиперазин-1-ил]-(4-метокси-5-фенокси-пиридин-2-ил)-метанон
72		(6-Амино-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагидро-2'Н-[3,4']бипиридинил-1'-ил)-(5-изопропокси-4-метокси-пиридин-2-ил)-метанон
73		[4-(6-Амино-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-(4-метокси-5-фенэтилокси-пиридин-2-ил)-метанон
74		[4-(6-Амино-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-[5-(2,2-диметил-пропокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон
75		[4-(6-Амино-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-[4-метокси-5-(1-метил-циклопропилметокси)-пиридин-2-ил]-метанон

Соед. №	Структура	Название соединения
76		[4-(6-Амино-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-(4-метокси-5-пропокси-пиридин-2-ил)-метанон
77		(6-Амино-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагидро-2'H-[3,4']бипиридинил-1'-ил)-[5-((R)-1-циклопропил-этокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон
78		[4-(6-Амино-4-метил-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-(5-циклопропилметокси-4-метокси-пиридин-2-ил)-метанон
79		[4-(6-Амино-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-[5-((S)-1-циклопропил-этокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон
80		[4-(6-Амино-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-[4-метокси-5-(4-трифторметокси-фенокси)-пиридин-2-ил]-метанон
81		[(R)-4-(6-Амино-пиридин-3-ил)-2-гидроксиметил-пиперазин-1-ил]-(4-метокси-5-фенокси-пиридин-2-ил)-метанон
82		[(R)-4-(6-Амино-пиридин-3-ил)-2-гидроксиметил-пиперазин-1-ил]-[4-метокси-5-(4-метокси-фенокси)-пиридин-2-ил]-метанон
83		[4-(6-Амино-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-[5-(фенокси)-4-этокси-пиридин-2-ил]-метанон

Соед. №	Структура	Название соединения
84		(6-Амино-4-циклопропокси-3',4',5',6'-тетрагидро-2'Н-[3,4']бипиридирил-1'-ил)-[5-(фенокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон
85		[4-(6-Амино-4-этокси-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-[4-метокси-5-(фенокси)-пиридин-2-ил]-метанон
86		(6-Амино-4-пропокси-3',4',5',6'-тетрагидро-2'Н-[3,4']бипиридирил-1'-ил)-[5-(фенокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон
87		5-Этокси-6-(1-{4-метокси-5-[4-(трифторметил)фенокси]пиридин-2-карбонил} пиперидин-4-ил)пиридазин-3-амин
88		[4-(6-Амино-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-[5-(4-фтор-фенокси)-4-этокси-пиридин-2-ил]-метанон
89		[3-(6-Амино-пиридазин-3-ил)-8-аза-бицикло[3.2.1]окт-8-ил]-[4-этокси-5-(4-фтор-фенокси)-пиридин-2-ил]-метанон
90		6-(1-{4-Метокси-5-[4-(трифторметил)фенокси]пиридин-2-карбонил} пиперидин-4-ил)-5-метилпиридазин-3-амин
91		5-Метокси-6-(1-{5-[4-(трифторметил)-фенокси]-пиридин-2-карбонил} пиперидин-4-ил)-пиридазин-3-амин
92		4-Метокси-5-[1-(4-метокси-5-{[транс-3-(трифторметил)циклобутил]-метокси} пиридин-2-карбонил)-пиперидин-4-ил]пиридин-2-амин

Соед. №	Структура	Название соединения
93		4-Метокси-5-[1-(4-метокси-5-[[цис-3-(трифторметил)-циклобутил]метокси]-пиридин-2-карбонил)пиперидин-4-ил]пиридин-2-амин
94		4-Метокси-5-(1-{4-метокси-5-[(2)-3,3,3-трифтор-2-метилпропокси]-пиридин-2-карбонил} пиперидин-4-ил)пиридин-2-амин
95		5-(1-{5-[(2,2-Дифторциклобутил)-метокси]-4-метокси-пиридин-2-карбонил}-пиперидин-4-ил)-4-метоксипиридин-2-амин

и его фармацевтически приемлемые соли.

13. Ингибитор TRPC6 формулы (I) для применения при лечении расстройства, связанного с повышенной проницаемостью сосудов и/или возникающих вследствие этого заболеваний по п. 8, 9, 10, 11 или 12, где указанный ингибитор TRPC6 вводят в комбинации с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами, выбранными из группы, состоящей из

противомалярийных средств, аналогов виростатических нуклеозидов, ингибиторов ВИЧ-протеазы, антагонистов рецепторов ангиотензина II, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, антагонистов CGRP, антикоагулянтов, противодиабетических средств, бронходилататоров, стероидов и кортикостероидов.

14. Ингибитор TRPC6 формулы (I) для применения при лечении расстройства, связанного с повышенной проницаемостью сосудов и/или возникающих вследствие этого заболеваний по п. 8, 9, 10, 11 или 12, где указанный ингибитор TRPC6 вводят в комбинации с одним или несколькими

дополнительными терапевтическими средствами, выбранными из группы, состоящей из

одного или нескольких моноклональных антител, блокирующих инфекционность SARS-CoV-2,

- 5 антител против IL-6,
ингибиторов киназ, оказывающих иммуномодулирующее действие, и
антифибротических препаратов.

Фигура 1

Время [часов] -12 ч

-2 ч

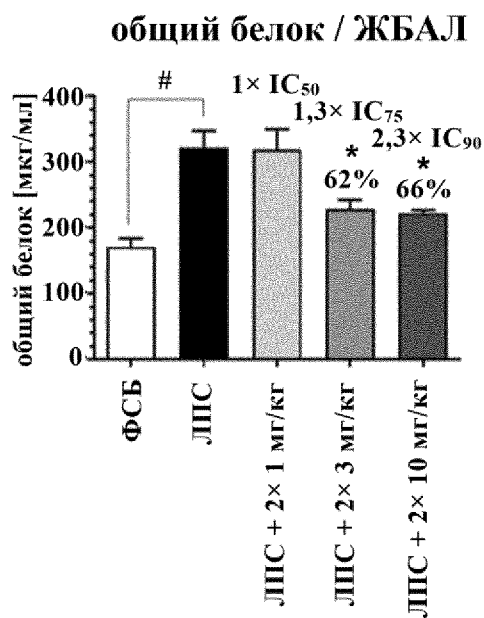
0

4 ч

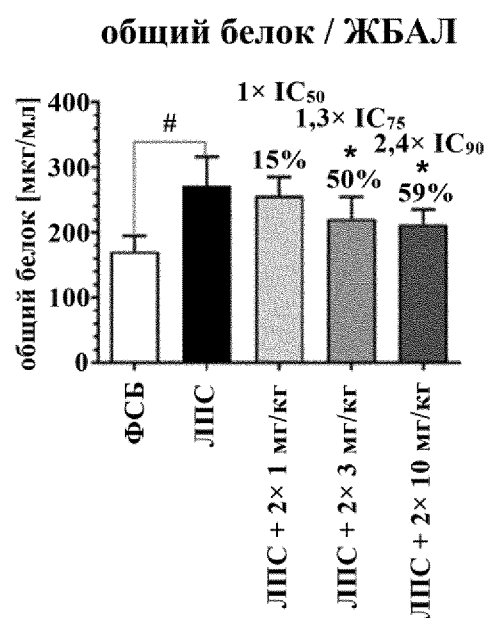
Соединение 17
(1, 3, 10 мг/кг перорально)

ЛПС аэрозоль
(0,8 мг/мл 30 мин.)

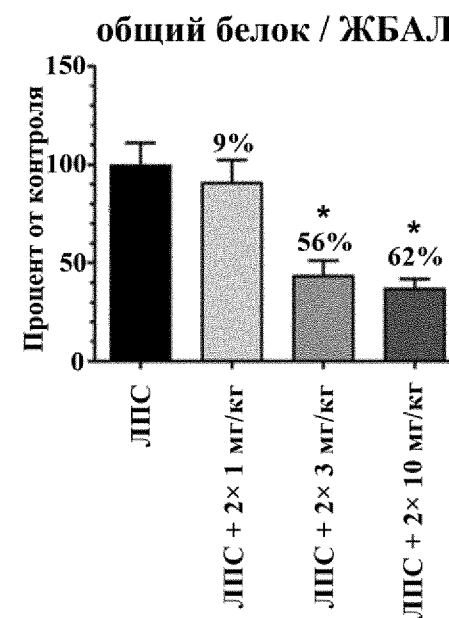
Бронхоальвеолярный лаваж
и забор образцов крови



ФИГ. 1А



ФИГ. 1В



ФИГ. 1С