

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202292643 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.03.23(22) Дата подачи заявки
2021.03.18

(51) Int. Cl. *A61P 9/12* (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
C07D 233/64 (2006.01)
C07D 401/10 (2006.01)
C07D 409/10 (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01)
C07D 413/10 (2006.01)
C07D 417/04 (2006.01)
C07D 417/10 (2006.01)
A61K 31/4178 (2006.01)

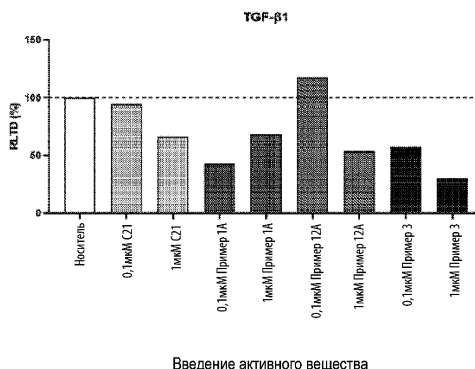
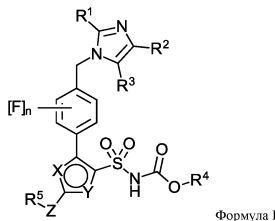
(54) НОВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ, ИСПОЛЗУЕМЫЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ И/ЛИ
ПРОФИЛАКТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЯ, РАССТРОЙСТВА ИЛИ СОСТОЯНИЯ,
СВЯЗАННОГО С АНГИОТЕНЗИНОМ II

(31) 2050301-7; 2050782-8
(32) 2020.03.19; 2020.06.29
(33) SE
(86) PCT/GB2021/050680
(87) WO 2021/186185 2021.09.23
(71) Заявитель:
ВИКОР ФАРМА АБ (SE)

(72) Изобретатель:
Холберг Андерс, Лархед Матс (SE)

(74) Представитель:
Суюндуков М.Ж. (KZ)

(57) Изобретение относится к соединениям формулы I и к их применению при лечении заболевания, расстройства и/или состояния, связанного с пептидом ангиотензином II.



202292643

A1

A1

202292643

НОВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ И/ЛИ ПРОФИЛАКТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЯ, РАССТРОЙСТВА ИЛИ СОСТОЯНИЯ, СВЯЗАННОГО С АНГИОТЕНЗИНОМ II

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Данное изобретение относится к новым соединениям, к их применению в качестве фармацевтических лекарственных средств, используемых для лечения и/или профилактики заболевания, расстройства и/или состояния, связанного с пептидом ангиотензином II, и к способам получения таких соединений.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Ренин-ангиотензиновая система (РАС) представляет собой гормональную систему, которая регулирует артериальное давление, водно-электролитный баланс, и системное сосудистое сопротивление. Ренин-ангиотензиновая система (РАС) включает ангиотензиноген (AGT), ренин, ангиотензинпревращающий фермент (АСЕ), ангиотензин II (Ang II) и два рецептора Ang II AT1 и AT2. Ангиотензиноген, который представляет собой белок с 452 аминокислотами, расщепляется ферментом ренином с образованием пептида ангиотензиногена I (Ang I), который затем расщепляется ангиотензинпревращающим ферментом АСЕ до Ang II. AGT II действует как агонист, активируя рецепторы AT1 и AT2, тем самым регулируя физиологические и патофизиологические состояния. Важно отметить, что Ang II обеспечивает сильный гипертензивный эффект, опосредованный рецептором AT1, и модулирует многие сердечно-сосудистые функции.

Центральная роль ферментов АСЕ и ренина в ренин-ангиотензиновой системе (РАС) стала отправной точкой для разработки лекарств на основе структуры и привела к фармацевтическим препаратам, которые ингибируют эти ферменты. Фармацевтический препарат лозартан, действующий как селективный антагонист рецептора AT1, был представлен на рынке в 1995 году, за ним последовали многие другие «сартановые» препараты, такие как валсартан, кандесартан и ирбесартан. Ингибитор ренина алискирен был одобрен для лечения гипертензии в США в 2007 году.

Также предполагалось, что агонисты, действующие избирательно на рецептор AT2, могут использоваться для лечения нарушений, связанных с ренин-ангиотензиновой системой (РАС), и что активация рецептора AT2 часто имеет эффекты, противоположные эффектам,

опосредованным рецептором AT1. Рецептор AT1 экспрессируется в большинстве органов тела человека, в то время как рецептор AT2 был обнаружен в тканях плода, экспрессия которого значительно снижается после рождения. Однако экспрессия рецептора AT2 повышается при патологических состояниях, таких как сердечная недостаточность, почечная недостаточность, инфаркт миокарда, поражения головного мозга, повреждение сосудов и заживление ран.

Было также показано, что рецептор AT2 участвует в апоптозе и ингибировании пролиферации клеток (Pharmacol. Rev. 2000; 52: 415-472).

В WO 02/096883 описаны трициклические соединения, используемые в качестве селективных агонистов рецептора AT2. Соединения могут включать имидазольный фрагмент. Соединения могут быть использованы для лечения желудочно-кишечных заболеваний, таких как диспепсия, воспалительное заболевание кишечника (ВЗК) и полиорганная недостаточность (ПОН) (см., например, международную патентную заявку WO 99/43339), и сердечно-сосудистых заболеваний.

EP 0512675 A1 раскрывает, что замещенные имидазолы, присоединенные через метилен к новому производному замещенного фенилтиофена или фенилфурана, являются антагонистами ангиотензина II и применимы при лечении гипертензии и застойной сердечной недостаточности.

В DE 10 2012 004 589 A1 описаны новые агонисты рецептора ангиотензина II, применимые для лечения нейродегенеративных заболеваний, предпочтительно деменции Альцгеймера, болезни Паркинсона, болезни Хантингтона и бокового амиотрофического склероза.

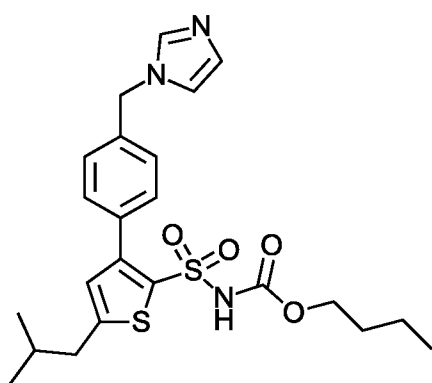
В заявке на патент США 2004/0167176 описано получение трициклических гетероциклов для применения в качестве агонистов рецептора ангиотензина II.

Способы переэтерификации для синтеза лигандов рецептора AT2 с улучшенной стабильностью в микросомах печени человека описаны в *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2018; 28:519-522.

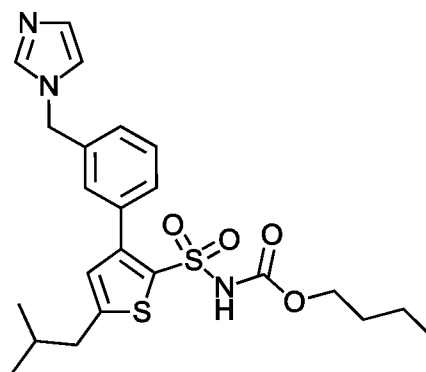
Med. Res. Rev. 2018; 38:602-624 раскрывает низкомолекулярные агонисты рецептора AT₂. Описано открытие соединения 21 C21 селективного низкомолекулярного агониста рецептора AT₂ (см. также международную патентную заявку WO 2002/096883). В данное время C21 находится в стадии клинической разработки для лечения нарушений, связанных с рецептором AT₂, включая ИФЛ (см., например, международную патентную заявку WO 2016/139475).

Также было показано, что C21 может быть использовано при лечении, среди прочего, инсульта, повреждения спинного мозга, серповидно-клеточной анемии, мышечной дистрофии, кардиотоксичности, связанной с лечением онкологического заболевания, периферической невропатии и системного склероза (см., например, международные патентные заявки WO 2004/046141, WO 2016/092329, WO 2016/107879, WO 2016/139475, WO 2017/221012, WO 2019/008393 и заявку на патент США 2012/035232).

Сообщается, что соединение C21 ингибирует ряд окислительных ферментов из семейства CYP, и что замена имидазольного кольца C21 метильной группой или трифторметильной группой снижает уровень ингибирования CYP 3A4 и 2C9. Кроме того, незначительное структурное изменение C21 превратило его из селективного агониста рецептора AT₂ в селективный антагонист рецептора AT₂ C38/M132.



C21



C38/M132

Цитохромы P450 (CYP) представляют собой семейство ферментов, присутствующих, например, у млекопитающих, где они важны для клиренса различных соединений, таких как фармацевтические препараты. Поэтому важно учитывать лекарственные взаимодействия с различными CYP, чтобы избежать нежелательных побочных эффектов.

Слишком большая степень ингибирования СYP потенциально может отрицательно сказаться на пригодности соединения в качестве фармацевтического препарата.

Селективные агонисты рецептора AT₂ со сниженным ингибированием СYP описаны в *Bioorg. Med. Chem.* 2010; 18:4570-4590.

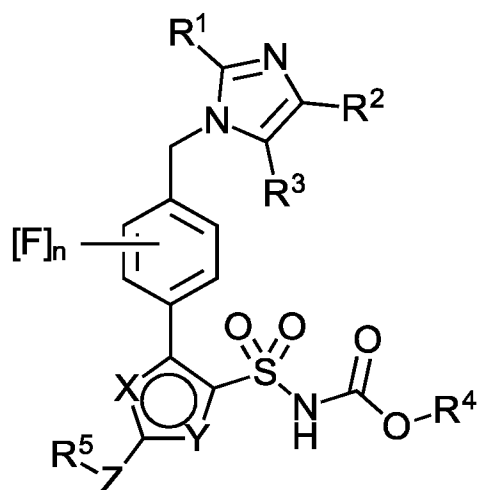
Остается потребность в фармацевтически активных соединениях, таких как малые молекулы, которые действуют как агонисты рецептора AT₂ для лечения и/или предупреждения заболевания, расстройства или состояния, связанного с ангиотензином II. В частности, существует потребность в таком фармацевтическом лекарственном средстве, в котором указанное фармацевтическое лекарственное средство проявляет приемлемый уровень ингибирования СYP одного или более СYP.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Данное изобретение относится к фармацевтическому лекарственному средству, такому как низкомолекулярное соединение, действующего как агонист рецептора AT₂, для лечения и/или профилактики заболевания, расстройства или состояния, связанного с ангиотензином II. Указанное фармацевтическое лекарственное средство может проявлять приемлемый уровень ингибирования СYP одного или более СYP.

Кроме того, данное изобретение относится к фармацевтическому лекарственному средству, такому как низкомолекулярное соединение, действующему как селективный агонист рецептора AT₂, проявляющее приемлемый уровень ингибирования СYP одного или более СYP.

В этом аспекте предложено соединение Формулы (I):



Формула I

или его фармацевтически приемлемая соль, где в соединении Формулы I

R^1 представляет собой

H;

C_2 - C_6 алкил, замещенный 0, 1 или 2 заместителями (т.е. необязательно замещенный 1 или 2 заместителями), выбранными из группы, состоящей из OR^6 , SR^7 , NR^8R^9 , галогена, тиазола, оксазола и пиразола;

C_3 - C_6 циклоалкил, замещенный 0, 1 или 2 заместителями (т.е. необязательно замещенный 1 или 2 заместителями), выбранными из группы, состоящей из OR^6 , SR^7 и NR^8R^9 ;

тиазол;

бензил, в котором его фенильная часть замещена 0, 1 или 2 заместителями (т.е. необязательно замещена 1 или 2 заместителями), выбранными из группы, состоящей из OR^6 , SR^7 и NR^8R^9 ; или

$(CH_2)_m-R^{10}$,

R^2 представляет собой

H;

F;

Cl;

C_2 - C_6 алкил, замещенный 0, 1 или 2 заместителями (т.е. необязательно замещенный 1 или 2 заместителями), выбранными из группы, состоящей из OR^6 , SR^7 , NR^8R^9 , галогена, тиазола, оксазола и пиразола;

C_3 - C_6 циклоалкил, замещенный 0, 1 или 2 заместителями (т.е. необязательно замещенный 1 или 2 заместителями), выбранными из группы, состоящей из OR^6 , SR^7 и NR^8R^9 ;

бензил, в котором его фенильная часть замещена 0, 1 или 2 заместителями (т.е. необязательно замещена 1 или 2 заместителями), выбранными из группы, состоящей из OR^6 , SR^7 и NR^8R^9 ; или $(CH_2)_m-R^{10}$,

при условии, что R^1 и R^2 оба не представляют собой H,

R^3 представляет собой

H;

галоген; или

C_1 - C_3 алкил, замещенный 0, 1, 2 или 3 галогенами (т.е. необязательно замещенный 1, 2 или 3 галогенами), выбранными из группы, состоящей из F и Cl,

R^4 и R^5 независимо представляют собой C_1 - C_6 алкил, замещенный 0, 1, 2 или 3 F (т.е. необязательно замещенный 1, 2 или 3 фторами),

X представляет собой CH=CH, CH, N, NH, O или S; и

Y представляет собой CH=CH, CH, N, NH, O или S,

при условии, что:

(a) X и Y не одинаковы,

(b) если X представляет собой CH=CH, тогда Y может представлять собой только CH, и

(c) если Y представляет собой CH=CH, тогда X может представлять собой только CH,

Z представляет собой одинарную связь, O или S;

R^6 , R^7 , R^8 и R^9 независимо представляют собой

H или C_1 - C_3 алкил, замещенный 0, 1, 2 или 3 F (т.е. необязательно замещенный 1, 2 или 3 фторами),

R^{10} выбран из группы, состоящей из фенила, тиазола, оксазола и пиразола;

n равен 0, 1, 2, 3 или 4, и

m равен 0 или 1.

Вышеуказанные соединения (включая их фармацевтически приемлемые соли), раскрытые в данном документе, в дальнейшем взаимозаменяемо называются «соединениями по

данному изобретению», «соединениями по данному раскрытию», «соединениями, описанными в данном документе» или «соединениями Формулы I».

Также предложена фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения Формулы I, как описано в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли вместе с по меньшей мере одним фармацевтически приемлемым носителем, вспомогательным веществом и/или разбавителем.

Кроме того, предложено соединение Формулы I, как описано в данном документе, или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтическая композиция, как описано в данном документе, для применения в качестве лекарственного средства. Лекарственное средство может представлять собой лекарственное средство для лечения и/или профилактики заболевания, расстройства и/или состояния, связанного с пептидом ангиотензином II.

Также предложено соединение Формулы I, как описано в данном документе, или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтическая композиция, как описано в данном документе, для применения при лечении и/или профилактике заболевания, расстройства и/или состояния, выбранного из группы, состоящей из обструктивных заболеваний легких, таких как хроническое обструктивное заболевание легких, аутоиммунных заболеваний, таких как ревматоидный артрит, вирусных инфекций дыхательных путей, таких как пневмония, возникающая в результате респираторной вирусной инфекции (вирусная пневмония), и, более предпочтительно, гипертония, сердечная недостаточность, инсульт, хроническое заболевание почек (включая нефропатию), легочный фиброз, такой как идиопатический легочный фиброз, склероз, такой как системный склероз, саркоидоз, такой как легочный саркоидоз, и другие состояния, включая одно или более состояний, не описанных в данном документе ранее, но перечисленных ниже, и любую их комбинацию.

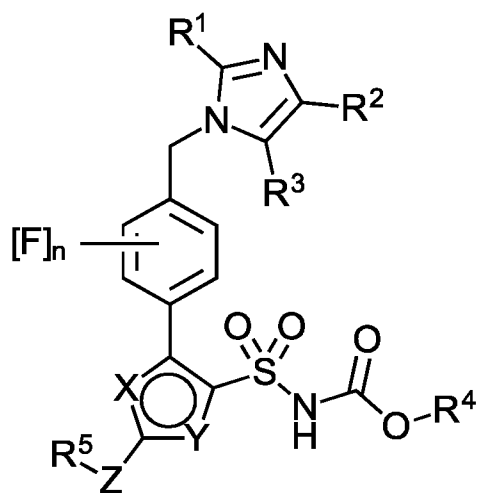
Также предложено применение соединения Формулы I, как описано в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, как описано в данном документе, для производства лекарственного средства для лечения и/или профилактики заболевания, расстройства и/или состояния, выбранного из группы, состоящей из гипертонии, сердечной недостаточности, инсульта, нефропатии, легочного фиброза, такого как идиопатический легочный фиброз, склероза, такого как

системный склероз, саркоидоза, такого как легочный саркоидоз, и других состояний, включая одно или более из тех, которые не описаны в данном документе ранее, но перечисленных ниже, и любую их комбинацию.

Также предложен способ лечения и/или профилактики заболевания, расстройства и/или состояния, выбранного из группы, состоящей из гипертонии, сердечной недостаточности, инсульта, нефропатии, легочного фиброза, такого как идиопатический легочный фиброз, склероза, такого как системный склероз, саркоидоз, такой как легочный саркоидоз, и других состояний, включая одно или более состояний, не описанных в данном документе ранее, но перечисленных ниже, и любую их комбинацию, где способ включает стадию введения терапевтически эффективного количества соединения Формулы I, как описано в данном документе, или фармацевтической композиции, как описано в данном документе, пациенту, нуждающемуся в этом.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В данном изобретении предложено соединение Формулы I:



Формула I

или его фармацевтически приемлемая соль, как определено выше.

Во избежание сомнений, специалист в данной области техники понимает, что ссылки в данном документе на соединения согласно конкретным аспектам данного изобретения (такие как любой аспект данного изобретения, относящийся к соединениям Формулы I, как определено выше в данном документе) будут включать ссылки на все варианты реализации и конкретные признаки данного изобретения, и на то, какие варианты

реализации и характерные признаки могут быть скомбинированы для того, чтобы сформировать дополнительные варианты реализации и признаки данного изобретения.

Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в данном документе, будут иметь общее значение, понятное для специалиста в области техники, к которой относится данное изобретение.

Термин «алкил» означает прямую или разветвленную насыщенную, или ненасыщенную алкильную цепь. Следует понимать, что когда «алкил» представляет собой ненасыщенную алкильную цепь, т.е. алкен, он включает два или более атомов углерода.

Термин «C₁-C₆ алкил» означает линейную цепь или, при наличии достаточного количества (т.е. минимум два или три, в зависимости от ситуации) атомов углерода, разветвленную цепь и/или циклическую (т.е. с образованием C₃₋₆ циклоалкильной группы) насыщенную или ненасыщенную алкильную цепь, включающей от одного до шести атомов углерода. При наличии достаточного количества (т.е. минимум четырех) атомов углерода, такие группы также могут быть частично циклическими (образуя, таким образом, частично циклическую C₄₋₆-алкильную группу).

Примеры «C₂-C₆ алкила» включают, но не ограничиваются ими, метил, этил, пропил, изопропил, *n*-бутил, *втор*-бутил, изобутил, *трет*-бутил, *n*-пентил, изопентил, нео-пентил, *n*-гексил, изогексил, 3-метилпентил, 2,3-диметилбутил и неогексил.

Термин «C₂-C₆ алкил» означает линейную или разветвленную насыщенную, или ненасыщенную алкильную цепь, как определено выше, включающую от двух до шести атомов углерода. Примеры «C₂-C₆ алкила» включают, но не ограничиваются ими, этил, пропил, изопропил, *n*-бутил, *втор*-бутил, изобутил, *трет*-бутил, *n*-пентил, изопентил, нео-пентил, *n*-гексил, изогексил, 3-метилпентил, 2,3-диметилбутил и неогексил.

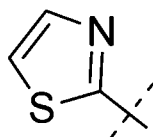
Термин «C₁-C₃ алкил» означает линейную или разветвленную насыщенную, или ненасыщенную алкильную цепь, как определено выше, включающую от одного до трех атомов углерода. Примеры «C₁-C₃ алкила» включают, но не ограничиваются ими, этил, пропил и изопропил.

Термин «C₃-C₆ циклоалкил» означает насыщенное или ненасыщенное неароматическое моноциклическое кольцо, как определено выше, состоящее из трех, четырех, пяти или шести атомов углерода. Примеры «C₃-C₆ циклоалкила» включают, но не ограничиваются ими, циклопропил, циклобутил, цикlopентил и циклогексил.

Примеры частично циклических алкильных групп (которые также могут называться «частично циклоалкильными» группами), которые могут быть упомянуты, включают циклопропилметил. При наличии достаточного количества атомов углерода, такие группы также могут быть полициклическими (например, бициклическими или трициклическими) и/или спироциклическими.

Термин «галоген» включает фтор, хлор, бром и йод.

Следует понимать, что когда описанный в данном документе заместитель R¹ представляет собой, например, тиазол, он может связываться с имидазольным кольцом соединения Формулы I следующим образом:



В тех случаях, когда сущность двух или более заместителей в соединении согласно данному изобретению может быть одинаковой, фактическая сущность соответствующих заместителей ни в коем случае не является взаимозависимой. Например, в ситуации, когда присутствуют две или более галогеновые группы, такие группы могут быть одинаковыми или различными (например, две хлоридные группы, или одна фторидная и одна хлоридная группа). Сходным образом, когда присутствуют две или более алкильные группы, рассматриваемые группы могут быть одинаковыми или различными с точки зрения числа атомов углерода в них и/или того, являются они линейными, разветвленными или другими.

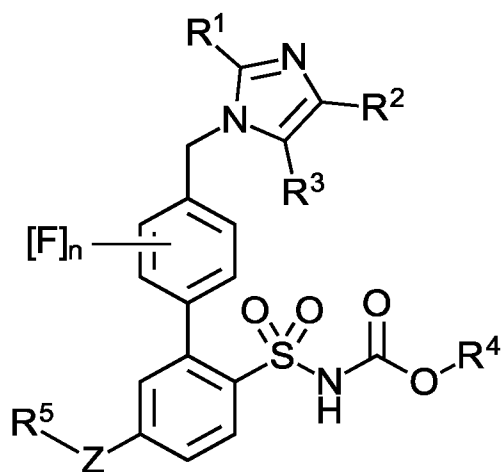
Если не указано иное, заместители могут быть расположены в любом месте группы, к которой они могут быть присоединены. В этом отношении алкильные группы (например), которые могут быть замещены одним или более заместителями, также могут оканчиваться такими заместителями (под которыми мы подразумеваем находящиеся на конце, например, алкильной цепи).

Во избежание сомнений, если указано, что заместитель сам по себе замещен 1 или более заместителями (например, C_1 - C_3 алкил, замещенный 1, 2 или 3 галогенами), эти заместители (например, галогены), где это возможно, могут быть расположены на одних и тех же или разных атомах.

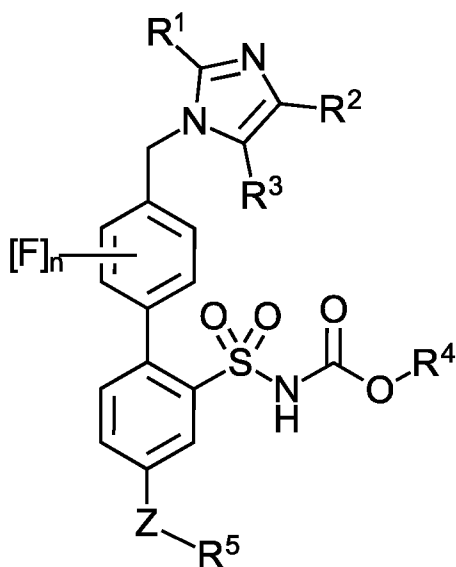
Как понятно квалифицированному специалисту, соединения по данному изобретению, которые являются объектом данного изобретения, включают те, которые предусматривают возможность их получения, т.е. те, которые могут быть получены в стабильной форме. То есть соединения по данному изобретению включают соединения, которые являются достаточно устойчивыми для того, чтобы выдерживать выделение, например, из реакционной смеси, до приемлемой степени чистоты.

Соединения Формулы I могут быть получены в соответствии со способами, хорошо известными специалистам в данной области техники, например, как описано ниже.

В одном варианте реализации фрагмент, содержащий X и Y соединения Формулы I, может представлять собой фенильное кольцо, тем самым обеспечивая соединение Формулы Ia или Формулы Ib:

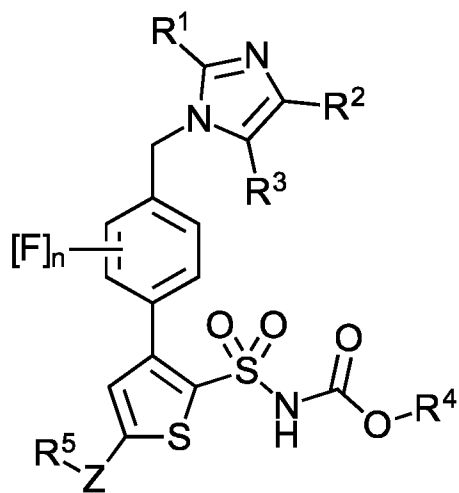


Формула Ia.



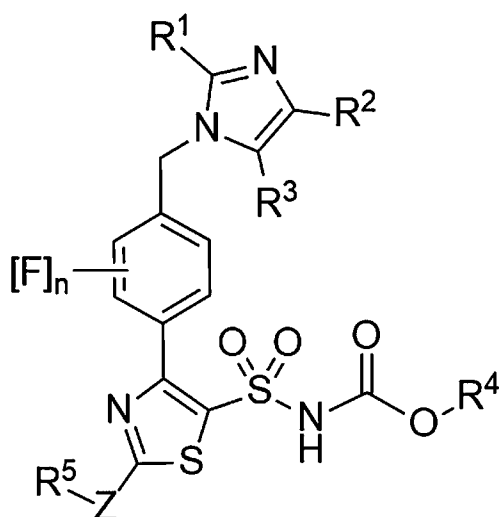
Формула Ib.

Альтернативно фрагмент, содержащий X и Y соединения Формулы I, может представлять собой тиафен, что дает соединение Формулы Ic.



Формула Ic.

В другом варианте реализации фрагмент, содержащий X и Y соединения Формулы I, может представлять собой тиазол, тем самым обеспечивая соединение Формулы Id.



Формула Id.

Соединение Формулы I, описанное в данном документе, может иметь следующие значения R^1 и R^2 :

R^1 может представлять собой C_2 - C_6 алкил, замещенный 0, 1 или 2 заместителями (т.е. необязательно замещенный 1 или 2 заместителями), выбранными из группы, состоящей из OR^6 , SR^7 , NR^8 , R^9 , галогена или тиазола, оксазола или пиразола, и R^2 может представлять собой H.

Например, R^1 может быть выбран из группы, состоящей из этила, *n*-пропила, изопропила, *n*-бутила, *втор-бутила*, изобутила и *трет*-бутила, и R^2 может представлять собой H.

В другом примере R^1 может представлять собой C_{2-6} алкил (например, этил, пропил или бутил), необязательно замещенный 1 или 2 заместителями, выбранными из OR^6 или галогена, и R^2 может представлять собой H.

Например, R^1 может представлять собой этил или пропил, необязательно замещенный группой -OH, например, 2-гидроксипроп-2-ил или 1-этанол, и R^2 может представлять собой H. R^1 также может представлять собой этил или пропил, необязательно замещенный группой F, например, 2-фторпроп-2-ил, и R^2 может представлять собой H.

В другом примере R^1 может представлять собой C_2 - C_6 алкильные группы, такие как изопропил или циклопропил, и R^2 может представлять собой H.

В еще одном примере R^1 может представлять собой тиазол, и R^2 может представлять собой H.

В еще одном примере R^1 может представлять собой 2-гидроксипроп-2-ил или, более предпочтительно, *трет*-бутил, и R^2 может представлять собой H.

Другие соединения согласно данному изобретению, которые могут быть указаны в данном документе, включают те, в которых:

R^1 может представлять собой H, и

R^2 может представлять собой C_2 - C_6 алкил, замещенный 0, 1 или 2 заместителями (т.е. необязательно замещенный 1 или 2 заместителями), выбранными из группы, состоящей из OR^6 , SR^7 , NR^8 , R^9 , галогена или тиазола, оксазола или пиразола.

Например, R^1 может представлять собой H, и R^2 может быть выбран из группы, состоящей из этила, *n*-пропила, изопропила, *n*-бутила, *втор*-бутила, изобутила и *трет*-бутила.

В другом примере R^1 может представлять собой H, и R^2 может представлять собой *трет*-бутил.

Соединение Формулы I, описанное в данном документе, может иметь заместитель R^4 , выбранный из группы, состоящей из метила, этила, *n*-пропила, изопропила, *n*-бутила, изобутила, *втор*-бутила и *трет*-бутила. Например, заместитель R^4 может представлять собой *трет*-бутил, метил, этил, *n*-пропил или *n*-бутил, такой как *n*-бутил или, в частности, метил.

Дополнительно или альтернативно соединение Формулы I, описанное в данном документе, может иметь заместитель R^5 , выбранный из группы, состоящей из этила, *n*-пропила, изопропила, *n*-бутила, изобутила, *втор*-бутила и *трет*-бутила. Например, заместитель R^5 может представлять собой изопропил или изобутил.

В частности, предложено соединение Формулы I, описанное в данном документе, где R^4 выбран из группы, состоящей из метила, этила, *n*-пропила, изопропила, *n*-бутила, изобутила, *втор*-бутила и *трет*-бутила, и R^5 выбран из группы, состоящей из этила, *n*-пропила, изопропила, *n*-бутила, изобутила, *втор*-бутила и *трет*-бутила.

Дополнительно, предложено соединение Формулы I, описанное в данном документе, где R^4 представляет собой метил, и R^5 представляет собой изопропил или изобутил.

В другом примере предложено соединение Формулы I, описанное в данном документе, где R^4 представляет собой метил, и R^5 представляет собой *n*-пропил.

В еще одном примере предложено соединение Формулы I, описанное в данном документе, где R^4 представляет собой *n*-бутил, и R^5 представляет собой изопропил или изобутил.

В другом примере предложено соединение Формулы I, описанное в данном документе, где R^4 представляет собой *n*-бутил, и R^5 представляет собой *n*-пропил.

Предпочтительные соединения по данному изобретению включают соединения любой из Формул Ia, Ib, Ic или Id, где:

R^1 представляет собой C_{2-4} алкил, необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными из OR^6 или галогена;

R^2 и R^3 оба представляют собой H;

R^4 представляет собой C_{1-2} алкил;

R^5 представляет собой изопропил или изобутил;

n равно 0.

Более предпочтительные соединения по данному изобретению включают соединения любой из Формул Ic или, более предпочтительно, Ia, где:

R^1 представляет собой линейную или разветвленную пропильную или бутильную группу, необязательно замещенную OH или фтором, например, R^1 представляет собой *трет*-бутил или 2-гидроксипроп-2-ил;

R^4 представляет собой метил;

R⁵ представляет собой изопропил.

Данное раскрытие также относится к соединению Формулы I, как описано в данном документе, где фенильное кольцо, связанное с атомом азота имидазольного остатка через метиленовую группу, может быть незамещенным. Таким образом, значение «n» может быть равно 0.

В данном изобретении предложено соединение, которое представляет собой одно или более из следующих:

метил-((4'-((2-(*трет*-бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-5-изобутил-[1,1'-бифенил]-2-ил)сульфонил)карбамат,

бутил((4'-((2-(*трет*-бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-5-изобутил-[1,1'-бифенил]-2-ил)сульфонил)карбамат,

метил-((4-(4-((2-(*трет*-бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)-2-изобутилтиазол-5-ил)сульфонил)карбамат,

бутил((4-(4-((2-(*трет*-бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)-2-изобутилтиазол-5-ил)сульфонил)карбамат,

метил-((4-(4-((2-(*трет*-бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)-2-пропилтиазол-5-ил)сульфонил)карбамат,

бутил((4-(4-((2-(*трет*-бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)-2-пропилтиазол-5-ил)сульфонил)карбамат,

бутил-((4'-((2-(2-гидроксипропан-2-ил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-5-изобутил-[1,1'-бифенил]-2-ил)сульфонил)карбамат,

метил ((4'-((2-(2-гидроксипропан-2-ил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-5-изобутил-[1,1'-бифенил]-2-ил)сульфонил)карбамат,

бутил((4'-((2-(*трет*-бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-5-пропил-[1,1'-бифенил]-2-ил)сульфонил)карбамат,

метил-((4'-((2-(*трет*-бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-5-пропил-[1,1'-бифенил]-2-ил)сульфонил)карбамат,

бутил((3-(4-((2-(*трет*-бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)-5-изобутилтиофен-2-ил)сульфонил)карбамат,

метил-((3-(4-((2-(*трет*-бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)-5-изобутилтиофен-2-ил)сульфонил)карбамат,

бутил((4-(4-((2-(2-гидроксипропан-2-ил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)-2-пропилтиазол-5-ил)сульфонил)карбамат,

бутил((4-(4-((2-изопропил-1Н-имидазол-1-ил)метил)фенил)-2-пропилтиазол-5-ил)сульфонил)карбамат,
 бутил((2-изобутил-4-(4-((2-(тиазол-2-ил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)фенил)тиазол-5-ил)сульфонил)карбамат,
 бутил((4-(4-((2-(2-гидроксипропан-2-ил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)фенил)-2-изобутилтиазол-5-ил)сульфонил)карбамат,
 бутил((2-изобутил-4-(4-((2-изопропил-1Н-имидазол-1-ил)метил)фенил)тиазол-5-ил)сульфонил)карбамат,
 метил-((4-(4-((2-(2-гидроксипропан-2-ил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)фенил)-2-изобутилтиазол-5-ил)сульфонил)карбамат,
 метил ((2-изобутил-4-(4-((2-изопропил-1Н-имидазол-1-ил)метил)фенил)тиазол-5-ил)сульфонил)карбамат,
 бутил((2-пропил-4-(4-((2-(тиазол-2-ил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)фенил)тиазол-5-ил)сульфонил)карбамат,
 бутил((4-(4-((2-(1-гидроксиэтил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)фенил)-2-изобутилтиазол-5-ил)сульфонил)карбамат,
 метил-((4-(4-((2-(1-гидроксиэтил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)фенил)-2-изобутилтиазол-5-ил)сульфонил)карбамат,
 бутил((4-(4-((2-(1-гидроксиэтил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)фенил)-2-пропилтиазол-5-ил)сульфонил)карбамат,
 метил-((4-(4-((2-(1-гидроксиэтил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)фенил)-2-пропилтиазол-5-ил)сульфонил)карбамат,
 метил-((4-(4-((2-циклопропил-1Н-имидазол-1-ил)метил)фенил)-2-изобутилтиазол-5-ил)сульфонил)карбамат,
 бутил((4-(4-((2-циклопропил-1Н-имидазол-1-ил)метил)фенил)-2-изобутилтиазол-5-ил)сульфонил)карбамат,
 метил-((4-(4-((2-циклопропил-1Н-имидазол-1-ил)метил)фенил)-2-пропилтиазол-5-ил)сульфонил)карбамат,
 бутил((4-(4-((2-циклопропил-1Н-имидазол-1-ил)метил)фенил)-2-пропилтиазол-5-ил)сульфонил)карбамат,
 метил ((4'-((2-(2-гидроксипропан-2-ил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)-5-пропил-[1,1'-бифенил]-2-ил)сульфонил)карбамат,
 бутил-((4'-((2-(2-гидроксипропан-2-ил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)-5-пропил-[1,1'-бифенил]-2-ил)сульфонил)карбамат,

бутил-((4'-((2-(2-фторпропан-2-ил)-/Н-имидазол-1-ил)метил)-5-изобутил-[1,1'-бифенил]-2-ил)сульфонил)карбамат,
 метил-((5-изобутил-4'-((2-(тиазол-2-ил)-/Н-имидазол-1-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-2-ил)сульфонил)карбамат,
 метил-((4'-((2-(2-фторпропан-2-ил)-/Н-имидазол-1-ил)метил)-5-изобутил-[1,1'-бифенил]-2-ил)сульфонил)карбамат,
 бутил-((5-изобутил-4'-((2-(тиазол-2-ил)-/Н-имидазол-1-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-2-ил)сульфонил)карбамат,
 метил-((5-изобутил-4'-((2-(изопропан-2-ил)-/Н-имидазол-1-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-2-ил)сульфонил)карбамат,
 бутил-((5-изобутил-4'-((2-(изопропан-2-ил)-/Н-имидазол-1-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-2-ил)сульфонил)карбамат,
 бутил-((5-изобутил-4'-((2-(циклопропан-2-ил)-/Н-имидазол-1-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-2-ил)сульфонил)карбамат,
 метил-((5-изобутил-4'-((2-(циклопропан-2-ил)-/Н-имидазол-1-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-2-ил)сульфонил)карбамат,
 бутил((5-изобутил-3-(4-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)-/Н-имидазол-1-ил)метил)фенил)-2-ил)сульфонил)карбамат,
 метил-((5-изобутил-3-(4-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)-/Н-имидазол-1-ил)метил)фенил)-2-ил)сульфонил)карбамат,
 бутил((5-изобутил-3-(4-(2-(2-фторпропан-2-ил)-/Н-имидазол-1-ил)метил)фенил)-2-ил)сульфонил)карбамат,
 метил ((5-изобутил-3-(4-(2-(2-фторпропан-2-ил)-/Н-имидазол-1-ил)метил)фенил)-2-ил)сульфонил)карбамат,
 2-метоксиэтил((5-изобутил-3-(4-(2-(2-третбутил)-/Н-имидазол-1-ил)метил)фенил)-2-ил)сульфонил)карбамат,
 бутил((4-(4'-((2-(2-фторпропан-2-ил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)фенил)-2-пропилтиазол-5-ил)сульфонил)карбамат,
 метил-((4-(4'-((2-(2-фторпропан-2-ил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)фенил)-2-пропилтиазол-5-ил)сульфонил)карбамат,
 бутил((4-(4'-((2-(2-фторпропан-2-ил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)фенил)-2-изобутилтиазол-5-ил)сульфонил)карбамат,
 метил-((4-(4'-((2-(2-фторпропан-2-ил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)фенил)-2-изобутилтиазол-5-ил)сульфонил)карбамат,
 или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеуказанных соединений.

Кроме того, данное изобретение относится к соединению, которое представляет собой одно или более из следующих:

метил-((4'-((2-(*трет*-бутил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)-5-изобутил-[1,1'-бифенил]-2-ил)сульфонил)карбамат,

метил((4-(4-((2-(*трет*-бутил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)фенил)-2-изобутилтиазол-5-ил)сульфонил)карбамат,

метил ((4'-((2-(2-гидроксипропан-2-ил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)-5-изобутил-[1,1'-бифенил]-2-ил)сульфонил)карбамат,

бутил((3-(4-((2-(*трет*-бутил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)фенил)-5-изобутилтиофен-2-ил)сульфонил)карбамат,

метил-((3-(4-((2-(*трет*-бутил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)фенил)-5-изобутилтиофен-2-ил)сульфонил)карбамат,

бутил((4-(4-((2-(2-гидроксипропан-2-ил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)фенил)-2-пропилтиазол-5-ил)сульфонил)карбамат,

бутил((4-(4-((2-изопропил-1Н-имидазол-1-ил)метил)фенил)-2-пропилтиазол-5-ил)сульфонил)карбамат,

бутил((2-изобутил-4-(4-((2-(тиазол-2-ил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)фенил)тиазол-5-ил)сульфонил)карбамат,

бутил((4-(4-((2-(2-гидроксипропан-2-ил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)фенил)-2-изобутилтиазол-5-ил)сульфонил)карбамат,

бутил((2-изобутил-4-(4-((2-изопропил-1Н-имидазол-1-ил)метил)фенил)тиазол-5-ил)сульфонил)карбамат,

метил-((4-(4-((2-(2-гидроксипропан-2-ил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)фенил)-2-изобутилтиазол-5-ил)сульфонил)карбамат,

метил ((2-изобутил-4-(4-((2-изопропил-1Н-имидазол-1-ил)метил)фенил)тиазол-5-ил)сульфонил)карбамат,

бутил((2-пропил-4-(4-((2-(тиазол-2-ил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)фенил)тиазол-5-ил)сульфонил)карбамат,

бутил((4-(4-((2-(1-гидроксиэтил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)фенил)-2-изобутилтиазол-5-ил)сульфонил)карбамат,

метил-((4-(4-((2-(1-гидроксиэтил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)фенил)-2-изобутилтиазол-5-ил)сульфонил)карбамат,

бутил((4-(4-((2-(1-гидроксиэтил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)фенил)-2-пропилтиазол-5-ил)сульфонил)карбамат,

метил-((4-(4-((2-(1-гидроксиэтил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)-2-пропилтиазол-5-ил)сульфонил)карбамат,

метил-((4-(4-((2-циклопропил-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)-2-изобутилтиазол-5-ил)сульфонил)карбамат,

бутил((4-(4-((2-циклопропил-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)-2-изобутилтиазол-5-ил)сульфонил)карбамат,

метил-((4-(4-((2-циклопропил-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)-2-пропилтиазол-5-ил)сульфонил)карбамат,

бутил((4-(4-((2-циклопропил-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)-2-пропилтиазол-5-ил)сульфонил)карбамат,

метил ((4'-((2-(2-гидроксипропан-2-ил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-5-пропил-[1,1'-бифенил]-2-ил)сульфонил)карбамат,

бутил-((4'-((2-(2-гидроксипропан-2-ил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-5-пропил-[1,1'-бифенил]-2-ил)сульфонил)карбамат,

бутил-((4'-((2-(2-фторпропан-2-ил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-5-изобутил-[1,1'-бифенил]-2-ил)сульфонил)карбамат,

метил-((5-изобутил-4'-((2-(тиазол-2-ил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-2-ил)сульфонил)карбамат,

метил-((4'-((2-(2-фторпропан-2-ил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-5-изобутил-[1,1'-бифенил]-2-ил)сульфонил)карбамат,

бутил-((5-изобутил-4'-((2-(тиазол-2-ил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-2-ил)сульфонил)карбамат,

метил-((5-изобутил-4'-((2-(изопропан-2-ил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-2-ил)сульфонил)карбамат,

бутил-((5-изобутил-4'-((2-(изопропан-2-ил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-2-ил)сульфонил)карбамат,

бутил-((5-изобутил-4'-((2-(циклопропан-2-ил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-2-ил)сульфонил)карбамат,

метил-((5-изобутил-4'-((2-(циклопропан-2-ил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-2-ил)сульфонил)карбамат,

бутил((5-изобутил-3-(4-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)-2-ил)сульфонил)карбамат,

метил-((5-изобутил-3-(4-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)-2-ил)сульфонил)карбамат,

бутил((5-изобутил-3-(4-(2-(2-фторпропан-2-ил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)фенил)-2-ил)сульфонил)карбамат,
 метил ((5-изобутил-3-(4-(2-(2-фторпропан-2-ил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)фенил)-2-ил)сульфонил)карбамат,
 2-метоксиэтил((5-изобутил-3-(4-(2-(2-третбутил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)фенил)-2-ил)сульфонил)карбамат,
 бутил((4-(4-((2-(2-фторпропан-2-ил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)фенил)-2-пропилтиазол-5-ил)сульфонил)карбамат,
 метил-((4-(4-((2-(2-фторпропан-2-ил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)фенил)-2-пропилтиазол-5-ил)сульфонил)карбамат,
 бутил((4-(4-((2-(2-фторпропан-2-ил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)фенил)-2-изобутилтиазол-5-ил)сульфонил)карбамат,
 метил-((4-(4-((2-(2-фторпропан-2-ил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)фенил)-2-изобутилтиазол-5-ил)сульфонил)карбамат,
 бутил-((4'-((2-(трет-бутил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)-3'-фтор-5-изобутил-[1,1'-бифенил]-2-ил)сульфонил)карбамат,
 метил-(4'-((2-(трет-бутил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)-3'-фтор-5-изобутил-[1,1'-бифенил]-2-ил)сульфонилкарбамат,
 или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеуказанных соединений.

Более предпочтительные соединения по данному изобретению включают соединения из примеров, описанных ниже.

Фармацевтические композиции и медицинское применение

Данное раскрытие также предлагает фармацевтическую композицию, содержащую терапевтически приемлемое количество соединения Формулы I, как описано в данном документе, или его терапевтически приемлемой соли вместе с по меньшей мере одним фармацевтически приемлемым носителем, вспомогательным веществом или разбавителем.

Соединения по данному изобретению показаны как для терапевтического, паллиативного и/или диагностического лечения, так и для профилактического лечения (в которое авторы включают предотвращение и/или устранение ухудшения и/или усугубления состояния) любого из вышеперечисленных состояний.

Соединения по данному изобретению обычно вводят перорально, внутривенно, подкожно, буккально, ректально, дермально, назально, трахеально, бронхиально, любым другим парентеральным путем, или путем ингаляции или легочным путем, или посредством любой их комбинации в фармацевтически приемлемой лекарственной форме, в растворе, в суспензии, в эмульсии, включая наносуспензии, или в липосомальном составе. Дополнительные способы введения включают, но не ограничиваются ими, внутриаартериальное, внутримышечное, внутрибрюшинное, интрапортальное, внутрикожное, эпидуральное, интратекальное введение или любую их комбинацию.

Фармацевтическая композиция может быть в форме пероральной лекарственной формы, такой как таблетка, капсула или сироп.

В некоторых вариантах реализации соединения по данному изобретению можно вводить по отдельности (например, отдельно) и/или последовательно и/или параллельно в одно и то же время (например, одновременно), с использованием различных путей введения, но предпочтительно их вводят при помощи известных фармацевтических составов, включая таблетки, капсулы или эликсиры для перорального введения, суппозитории для ректального введения, стерильные растворы, суспензии или эмульсии для парентерального или внутримышечного введения или путем ингаляции и тому подобное. Введение путем ингаляции предпочтительно осуществляют с использованием распылителя, таким образом доставляя соединение по данному изобретению к малой легочной ткани, включая альвеолы и бронхиолы, предпочтительно, не вызывая раздражения или кашля у субъекта, получающего лечение.

Предпочтительно введение терапевтически эффективного количества соединения по данному изобретению осуществляют комбинацией путей введения, по отдельности (например, с интервалом около 2 или более часов друг от друга), последовательно (например, в пределах около 2 часов друг от друга) или параллельно в одно и то же время (например, одновременно), в том числе путем ингаляции и перорально, с достижением эффективной дозировки.

Используемое в данном документе выражение «терапевтически эффективное количество» означает количество соединения, как описано в данном документе, достаточное для того, чтобы вызвать желаемый терапевтический эффект у пациента, которому вводят соединение. Кроме того, описанный в данном документе пациент может быть человеком.

Также предложено соединение, как описано в данном документе, или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтическая композиция, как описано в данном документе, для применения в качестве лекарственного средства. Лекарственное средство может представлять собой лекарственное средство для лечения и/или профилактики заболевания, расстройства и/или состояния, связанного с пептидом ангиотензином II. Лекарственное средство можно использовать для лечения и/или профилактики заболевания, расстройства и/или состояния, связанного с пептидом ангиотензином II, причем указанное лекарственное средство проявляет приемлемый уровень ингибирования CYP одного или более CYP.

Таким образом, предложено соединение, описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтическая композиция, описанная в данном документе, для применения при лечении и/или профилактике заболевания, расстройства и/или состояния, связанного с пептидом ангиотензином II. Соединения, описанные в данном документе, и их фармацевтически приемлемые соли, необязательно в форме фармацевтической композиции, могут, таким образом, применяться для лечения и/или профилактики заболевания, расстройства и/или состояния, связанного с пептидом ангиотензином II, где указанное соединение фармацевтически его приемлемая соль или фармацевтическая композиция проявляют приемлемый уровень ингибирования CYP одного или более CYP.

Кроме того, предлагается применение соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, описанной в данном документе, для применения в производстве лекарственного средства для лечения и/или профилактики заболевания, расстройства и /или состояния, связанного с пептидом ангиотензином II.

Кроме того, предложен способ лечения и/или профилактики заболевания, расстройства и/или состояния, связанного с пептидом ангиотензином II, который включает стадию введения терапевтически эффективного количества соединения Формулы I, как описано в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, описанных в данном документе, пациенту, нуждающемуся в этом.

Во избежание сомнений выражение «проявляет приемлемый уровень ингибирования СУР» означает, что ингибирование СУР нежелательно и/или когда уровень ингибирования СУР составляет, например, менее 50%, например, от 40 до 20%, например, менее 20%, например, от 10 до 0%, например, менее 0%, например, -50%.

Во избежание сомнений выражение «заболевание, нарушение и/или состояние, связанное с пептидом ангиотензином II» означает заболевание, нарушение и/или состояние, при котором желательна или необходима активация рецепторов AT₂.

Таким образом, в некоторых вариантах реализации предложен способ лечения заболевания, расстройства и/или состояния, при котором желательна или необходима активация рецепторов AT₂, но при которых ингибирование ферментов СУР нежелательно, причем указанный способ включает введение терапевтически эффективного количества соединения по данному изобретению по отдельности, последовательно, либо параллельно в одно и то же время, предпочтительно путем ингаляции и перорально, для достижения эффективного количества или дозировки, пациенту, нуждающемуся в такой терапии.

Такие композиции могут быть приготовлены в соответствии со стандартной и/или принятой фармацевтической практикой.

Субъекты, подходящие для лечения композициями по данному изобретению, включают, но не ограничиваются ими, млекопитающих, в частности, людей.

Соединения, описанные в данном документе, или их фармацевтически приемлемые соли будут полезны при тех заболеваниях, нарушениях и/или состояниях, при которых экспрессируются AT₂-рецепторы и желательна или необходима их стимуляция. В частности, соединения, описанные в данном документе, или их фармацевтически приемлемые соли применимы для лечения заболевания, расстройства и/или состояния, при котором желательна или требуется активация рецепторов AT₂, но при котором нежелательно ингибирование СУР.

Под «заболеванием, расстройством и/или состоянием, связанным с ангиотензином II» мы подразумеваем заболевания, расстройства и/или состояния, которые, как известно, поддаются лечению путем активации рецепторов AT₂, такие как те, которые упомянуты в данном документе, но при которых существующие способы лечения таких состояний могут включать введение других терапевтических агентов, которые метаболизируются

СУР. Такие заболевания, расстройства и/или состояния могут, таким образом, включать состояния, при которых ингибирование по меньшей мере одного фермента СУР не является требуемым, предпочтительным и/или желательным или при которых такое ингибирование является или могло бы быть вредным для пациента.

Как описано в данном документе, соединения по данному изобретению являются пригодными, поскольку они обладают фармакологической активностью и/или метаболизируются в организме после перорального или парентерального введения с образованием соединений, которые обладают фармакологической активностью.

В частности, соединения по данному изобретению являются агонистами рецепторов Ang II. Таким образом, ожидается, что соединения по данному изобретению будут полезны в тех заболеваниях, расстройствах и/или состояниях, при которых эндогенная выработка Ang II недостаточна, и/или когда желательно или требуется усиление эффекта Ang II.

Более конкретно, соединения по данному изобретению являются агонистами рецептора AT₂ и, в частности, являются селективными (по сравнению с рецептором AT₁) агонистами этого субрецептора, например, как может быть продемонстрировано в тестах, описанных ниже.

Агонисты рецептора AT₂ включают агонисты, которые полностью и частично активируют рецептор AT₂. Таким образом, соединения по данному изобретению могут избирательно связываться с рецептором AT₂ и проявлять агонистическую активность по отношению к рецептору AT₂. Под соединениями, которые «избирательно связываются» с рецептором AT₂, мы понимаем, что отношение аффинности для соответствующего соединения (AT₂:AT₁) при конкретной концентрации составляет по меньшей мере 50:1, например, по меньшей мере 100:1, предпочтительно по меньшей мере 1000:1.

В этом отношении соединения по данному изобретению показаны для лечения состояний, характеризующихся вазоконстрикцией, фиброзом, повышенным ростом и/или дифференцировкой клеток, повышенной сократительной способностью сердца, повышенной сердечно-сосудистой гипертрофией и/или повышенной задержкой жидкости и электролитов, а также кожными и скелетно-мышечными нарушениями.

Соединения по данному изобретению также могут проявлять активность в отношении рецепторов тромбосана. В этом отношении соединения по данному изобретению могут оказывать ингибирующий эффект на активацию и/или агрегацию тромбоцитов (и, таким образом, например, антитромботический эффект) и/или могут терапевтически уменьшать сужение сосудов и/или бронхоспазм.

Соединения по данному изобретению также показаны для лечения расстройств, связанных со стрессом, и/или для улучшения механизмов микроциркуляции и/или защиты слизистой оболочки.

Таким образом, ожидается, что соединения по данному изобретению будут полезны при лечении заболеваний, которые можно охарактеризовать, как указано выше, и которые относятся, например, к желудочно-кишечному тракту, сердечно-сосудистой системе, дыхательным путям, почкам, глазам, женской репродуктивной (овуляционной) системе и центральной нервной системе (ЦНС).

Заболевания желудочно-кишечного тракта, которые можно упомянуть, включают эзофагит, синдром Барретта, язвы желудка, язвы двенадцатиперстной кишки, диспепсию (включая неязвенную диспепсию), гастроэзофагеальный рефлюкс, синдром раздраженного кишечника (СРК), воспалительное заболевание кишечника (ВЗК), панкреатит, заболевания печени (например, гепатит), заболевание желчного пузыря, полиорганную недостаточность (ПОН) и сепсис. Другие заболевания желудочно-кишечного тракта, которые можно упомянуть, включают ксеростомию, гастрит, парез желудка, повышенную кислотность, расстройства желчевыводящих путей, целиакию, болезнь Крона, язвенный колит, диарею, запор, колики, дисфагию, рвоту, тошноту, расстройство желудка и синдром Шегрена.

Заболевания дыхательных путей, которые можно упомянуть, включают воспалительные заболевания, такие как астма, обструктивные заболевания легких (такие как хроническое обструктивное заболевание легких), пневмонит, легочная гипертензия и респираторный дистресс-синдром взрослых.

Заболевания почек, которые можно упомянуть, включают почечную недостаточность, нефрит и почечную гипертензию.

Заболевания глаз, которые можно упомянуть, включают диабетическую ретинопатию, преждевременную ретинопатию и микроваскуляризацию сетчатки.

Заболевания женской репродуктивной системы, которые можно упомянуть, включают овуляторную дисфункцию.

Сердечно-сосудистые заболевания, которые можно упомянуть, включают гипертонию, гипертрофию сердца, сердечную недостаточность (включая сердечную недостаточность с сохраненной фракцией выброса), атеросклероз, артериальный тромбоз, венозный тромбоз, эндотелиальную дисфункцию, эндотелиальные поражения, стеноз после баллонной дилатации, ангиогенез, диабетические осложнения, микрососудистую дисфункцию, стенокардию, сердечные аритмии, перемежающуюся хромоту, преэклампсию, инфаркт миокарда, повторный инфаркт, ишемические поражения, эректильную дисфункцию и пролиферацию неоинтимы.

Заболевания ЦНС, которые можно упомянуть, включают когнитивные дисфункции, дисфункции приема пищи (голод/сытость) и жажду, инсульт, церебральные кровотечения, церебральную эмболию и церебральный инфаркт, рассеянный склероз (РС), болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона.

Соединения по данному изобретению также могут быть использованы для модуляции метаболизма и пролиферации роста, например, при лечении старения, гипертрофических нарушений, гиперплазии простаты, аутоиммунных заболеваний (например, артрита, такого как ревматоидный артрит, или системной красной волчанки), псориаза, ожирения, регенерации нейронов, заживления язв, ингибирования гиперплазии жировой ткани, дифференцировки и пролиферации стволовых клеток, фиброзных расстройств, рака (например, желудочно-кишечного тракта (включая пищевод или желудок), предстательной железы, молочной железы, печени, почек, а также рака лимфатической системы, рака легкого, рака яичников, рак поджелудочной железы, гематологических злокачественных новообразований и т.д.), апоптоза, опухолей (в целом) и гипертрофии, диабета, поражения нейронов и отторжения органов.

Соединения по данному изобретению также используются при лечении инсульта, повреждения спинного мозга, серповидно-клеточной анемии, мышечной дистрофии,

кардиотоксичности, связанной с лечением рака, периферической невропатии и, в частности, системного склероза.

Заболевание, расстройство и/или состояние, связанное с пептидом ангиотензином II, описанным в данном документе, может быть выбрано из группы, состоящей из гипертонии, сердечной недостаточности, инсульта, нефропатии, легочного фиброза, такого как идиопатический легочный фиброз, склероза, такого как системный склероз, саркоидоза, такого как легочный саркоидоз и любой их комбинации.

Конкретными заболеваниями, расстройствами и/или состояниями, при которых желательна или необходима активация рецепторов AT₂, но при которых ингибирование ферментов СУР нежелательно, являются интерстициальные заболевания легких (например, фиброз легких, ИФЛ, системный склероз и саркоидоз), аутоиммунные заболевания (например, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, рассеянный склероз, псориаз и воспалительное заболевание кишечника), хронические заболевания почек (например, диабетическая нефропатия), легочная гипертензия, легочная артериальная гипертензия и/или инфаркт (например, инфаркт миокарда и инсульт). Таким образом, соединения по данному изобретению особенно полезны при лечении интерстициальных заболеваний легких, таких как ИФЛ; аутоиммунных заболеваний, таких как ревматоидный артрит; хронических заболеваний почек, таких как диабетическая нефропатия; легочной гипертензии, в том числе легочной артериальной гипертензии; и/или инфаркта, такого как инфаркт миокарда.

Соединения по данному изобретению особенно показаны для лечения и/или профилактики ИЗЛ, таких как саркоидоз или фиброз, более конкретно, легочный фиброз и, в частности, ИФЛ, а также состояний, которые могут вызывать ИЗЛ, таких как системный склероз, ревматоидный артрит, миозит или системная красная волчанка, или иным образом связаны с ИЗЛ, такие как легочная гипертензия и/или легочная артериальная гипертензия.

Соединения по данному изобретению особенно применимы при лечении фиброза легких, в частности, ИФЛ.

В соответствии с дополнительным аспектом данного изобретения предложен способ лечения легочного фиброза и, в частности, ИФЛ, причем указанный способ включает

введение терапевтически эффективного количества соединения по данному изобретению человеку, страдающему от такого состояния.

При лечении фиброза легких, включая ИФЛ, соединения по данному изобретению могут обладать антифиброзным эффектом с уменьшением фиброза и предотвращением дальнейшего отложения внеклеточного матрикса. Соединения по данному изобретению могут уменьшать рубцевание легких/заживление ран, а также обладать антиапоптотическим эффектом, тем самым предотвращая апоптоз альвеолярных эндотелиальных клеток, являющихся иницирующим фактором развития фиброза легких. Соединения по данному изобретению также могут обладать антипролиферативным эффектом, тем самым снижая ракоподобную пролиферацию фибробластов и миофибробластов при фиброзе легких. Соединения по данному изобретению также могут улучшать ремоделирование сосудов при фиброзе легких, тем самым снижая вторичную легочную гипертензию.

Соединения по данному изобретению могут дополнительно демонстрировать противовоспалительное действие, действие против фактора роста (например, трансформирующего фактора роста бета) и/или действие против цитокинов.

Кроме того, соединения по данному изобретению также могут быть полезны при лечении или профилактике любого фиброзного состояния одного или более внутренних органов, характеризующегося чрезмерным накоплением фиброзной соединительной ткани, и/или для лечения или профилактики фиброгенеза, а также заболеваемости и смертности, которые могут быть связаны с ним. Такой фиброз может быть связан с симпатическим воспалительным состоянием, таким как острый респираторный дистресс-синдром (ARDS), тяжелый острый респираторный синдром (SARS) и воспаление, травма и/или недостаточность нескольких органов, которые могут быть вызваны внутренним или внешним повреждением (например, травмой) или инфекцией.

Таким образом, такие состояния могут быть результатом сепсиса или септического шока, вызванного вирусной, бактериальной или грибковой инфекцией. Более того, острое повреждение легких, ARDS и, в частности, SARS могут быть вызваны вирусами, такими как коронавирусы, включая новый коронавирус SARS 2 (SARS-CoV-2), который может привести к внутреннему повреждению тканей и/или дисфункции соответствующих внутренних (например, слизистых) тканей, таких как респираторный эпителий и таким

образом привести к вирусной пневмонии, нарушению функции легких, респираторной дисфункции, дисстрессу и/или отказу. Такое повреждение тканей также может привести к тяжелому фиброзу. Такое повреждение тканей также может привести к тяжелому фиброзу. Например, известно, что заболевание SARS, вызванное новым коронавирусом SARS-CoV-2 (коронавирусная болезнь 2019 или COVID-19), во многих случаях приводит к фиброзу.

Соединения по данному изобретению обладают тем преимуществом, что они более активны, и/или стабильны к метаболическому гидролизу, и/или имеют приемлемый уровень ингибирования фермента CYP, упомянутого выше.

Соединения по данному изобретению также могут обладать тем преимуществом, что они могут быть более эффективными, менее токсичными, иметь более длительное действие, быть более сильными, вызывать меньше побочных эффектов, легче всасываться, и/или иметь лучший фармакокинетический профиль (например, более высокую биодоступность при пероральном приеме и/или более низкий клиренс), и/или иметь другие полезные фармакологические, физические или химические свойства, превосходящие соединения, известные из уровня техники, независимо от того, применяют ли их для лечения заболеваний упомянутых выше (таких как ИФЛ) или иным образом. Такие эффекты могут быть оценены клинически, объективно и/или субъективно медицинским работником, субъектом лечения или наблюдателем.

Комбинации

Соединения по данному изобретению или их фармацевтически приемлемые соли можно использовать в комбинации с одним или более дополнительными фармацевтическими препаратами в комбинированной терапии для лечения различных состояний, включая упомянутые выше. Поскольку соединения по данному изобретению проявляют минимальное ингибирование фермента CYP, такие комбинации являются особенно предпочтительными, когда другие терапевтические агенты, которые применяют в соответствующем состоянии, сами метаболизируются ферментами CYP.

Соединения по данному изобретению можно вводить в комбинации с другими агонистами AT₂, известными в данной области техники, такими как C21, а также в комбинации с

антагонистами рецепторов AT1, которые известны в данной области техники, и/или в комбинации с ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (ACE).

Неограничивающие, но иллюстративные примеры антагонистов рецептора AT1, которые можно применять в соответствии с вариантами реализации, включают азилсартан, кандесартан, эпросартан, фимасартан, ирбесартан, лозартан, милфасартан, олмесартан, помисартан, пратосартан, рипиасартан, саприсартан, тасосартан, телмисартан, валсартан и/или их комбинации. Неограничивающие, но иллюстративные примеры ингибиторов ACE, которые можно применять в соответствии с вариантами реализации, включают каптоприл, зофеноприл, эналаприл, рамиприл, хинаприл, периндоприл, лизиноприл, беназеприл, имидаприл, трандолаприл, фозиноприл, моексиприл, цилазаприл, спираприл, темокаприл, алацеприл, церонаприл, делеприл, мовелтиприл и/или их комбинации.

Другие активные ингредиенты, которые можно вводить в сочетании с соединениями по данному изобретению, включают кромогликат динатрия; антагонисты рецепторов эндотелина, такие как бозентан, амбризентан, ситаксентан и мацитентан; ингибиторы PDE5, такие как силденафил и тадалафил; простаглицлин (эпопростенол) и его аналоги, такие как илопрост и трепростинил; другие биопрепараты, включая интерферон гамма-1b, этанерцепт, инфликсимаб и адалимумаб; и метотрексат. Другие разрабатываемые активные ингредиенты, которые можно вводить совместно с соединениями по данному изобретению, включают памревлумаб (анти-CTGF, Fibrogen); GLPG1690 (ингибитор аутоксина, Galapagos), TD139 (ингибитор Галектина-3, Galecto), PRM-151 (рекомбинантный пентраксин-2, Promedior), BBT-877 (ингибитор аутоксина, Boehringer/Bridge), CC-90001 (ингибитор JNK, Celgene), PBI-4050 (двойной агонист GPR40/антагонист GPR84, Prometic), BMS-986020 (антагонист рецептора лизофосфатидиновой кислоты, BMS), RVT-1601 (стабилизатор тучных клеток, Respivot), SMO4646 (ингибитор wnt-сигнала, United Therapeutics), KD25 (ингибитор Rho-ассоциированной киназы, Kadmon Holdings), BG00011 (антагонист интегрин, Biogen), PLN-74809 (антагонист интегрин, Pilant Therapeutics), саракатиниб (ингибитор src-киназы, AstraZeneca), PAT-1251 (ингибитор лизилоксидазы 2, PharmAkea), ABM-125 (IL-25 MAB, Abeome) и TA5-115 (ингибитор мультикиназ, Otsuka).

Когда состояние, подлежащее лечению, представляет собой интерстициальное заболевание легких, такое как ИФЛ, системный склероз или фиброзные заболевания, которые известны в данной области, соединения по данному изобретению

предпочтительно вводят в сочетании с ингибитором Галектина-3, антагонистом рецептора 1 лизофосфатидиновой кислоты (LPA1), ингибитором аутоксина (ATX), рекомбинантным белком пентраксин-2 человека или известными терапевтическими средствами для такого лечения, включая, помимо прочего, пирфенидон и/или нинтеданиб. Предпочтительно комбинация соединения по данному изобретению составлена с пирфенидоном или его фармацевтически приемлемой солью, при этом известно, что указанное соединение метаболизируется ферментами CYP, такими как CYP1A.

Кроме того, когда состояние, подлежащее лечению, представляет собой хроническое заболевание, связанное с почками, соединения по данному изобретению предпочтительно вводят в сочетании с одним или более другими лекарственными средствами, которые также применяют при таком лечении, такими как ирбесартан и/или торсемид, причем известно, что указанные соединения метаболизируются ферментами CYP, такими как CYP2C9.

Когда состояние, подлежащее лечению, представляет собой легочную гипертензию, соединения по данному изобретению предпочтительно вводят в сочетании с одним или более другими лекарственными средствами, которые также применяют при таком лечении, такими как селексилаг и/или силденафил, причем известно, что указанные соединения метаболизируются ферментами CYP, такими как CYP3A4.

Когда состояние, подлежащее лечению или предотвращению, представляет собой инфаркт миокарда и/или заболевание, связанное с инсультом, соединения по данному изобретению предпочтительно вводят в сочетании с одним или более другими лекарственными средствами, которые также применяют при таком лечении, такими как пропранолол, варфарин, клопидогрель, аторвастатин, цилостазол, лидокаин и/или симвастатин или его фармацевтически приемлемая соль, причем известно, что указанные соединения метаболизируются ферментами CYP, такими как CYP1A, CYP2C9 и/или CYP3A4.

Когда состояние, подлежащее лечению, представляет собой аутоиммунное заболевание, такое как ревматоидный артрит, рассеянный склероз или псориаз, соединения по данному изобретению предпочтительно вводят в комбинации с одним или более другими лекарственными средствами, которые также применяют при таком лечении, включая, но не ограничиваясь ими, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), такие как напроксен, целекоксиб, мелоксикам или их аналог (например, пироксикам) или

индометацин; или лекарственное средство, такое как тизанидин, циклофосфамид, циклоспорин, дефлазакорт и/или гидрокортизон, рилузол или его фармацевтически приемлемая соль, причем известно, что указанные соединения метаболизируются ферментами CYP, такими как CYP1A, CYP2C9, CYP2C19 и/или CYP3A4.

Таким образом, соединения по данному изобретению особенно полезны при лечении заболевания, расстройства и/или состояния, при котором активация рецептора AT₂ желательна или необходима, но при котором ингибирование ферментов CYP нежелательно, и поэтому их можно вводить для лечения заболеваний, включая упомянутые ранее в данном документе, в комбинации с одним или более другими терапевтическими агентами, упомянутыми ранее, которые метаболизируются через ферментный путь CYP, является или может быть полезным, включая пирфенидон, напроксен, пропранолол, рилузол, тизанидин, варфарин, целекоксиб, клопидогрель, ирбесартан, мелоксикам, пироксикам, торсемид, циклофосфамид, индометацин, аторвастатин, цилостазол, циклоспорин, дефлазакорт, гидрокортизон, лидокаин, селексилаг, силденафил и/или симвастатин. Наиболее предпочтительно, соединения по данному изобретению вводят в комбинации с пирфенидоном для лечения интерстициального заболевания легких, такого как ИФЛ.

Терапевтические агенты, которые можно использовать в сочетании с соединениями по данному изобретению, включают различные стандартные способы лечения вирусных инфекций, включая терапию антителами (например, LY-CoV555/LY-CoV016 (бамланивимаб и этесевимаб), LY-CoV555 (бамланивимаб, Eli Lilly), REGN-COV2 (казирививимаб и имдевимаб), REGN3048-3051, TZLS-501, SNG001 (Synairgen), экулизумаб (Soliris; Alexion Pharmaceuticals), равулизумаб (Ultomiris; Alexion Pharmaceuticals), лензилумаб, леронлимаб, тоцилизумаб (Actemra; Roche), сарилумаб (Кевзара; Регенерон Фарма) и Октагам (Октафарма)), включая противовирусные препараты (например, осельтамивир, ремдесивир, фаулавир, молнупиравир, симепревир, даклатасвир, софосбувир, рибавирин, умифеновир, лопинавир, ритонавир, лопинавир/ритонавир (Калетра; AbbVie Deutschland GmbH Co. KG), тейкопланин, барицитиниб (Olumiant; Eli Lilly), руксолитиниб (Jakavi; Novartis), тофацитиниб (Xeljanz; Pfizer), камостат ингибитора TMPRSS2, или камостат мезилат, Actemra (Roche), AT-100 (rhSP-D), MK-7110 (CD24Fc; Merck)), OYA1 (OyaGen9), BPI-002 (BeyondSpring), NP-120 (Ифенпродил; Algernon Pharmaceuticals) и Галидесивир (Biocryst Pharma), противовоспалительные средства (например, НСПВС, такие как ибупрофен, кеторолак, напроксен и т.п.), хлорохин,

гидроксихлорохин, интерфероны (например, интерферон бета (интерферон бета-1a), тоцилизумаб (Actemra), леналидомид, помалидомид и талидомид), анальгетики (например, парацетамол или опиоиды), противокашлевые средства (например, декстрометорфан), прививки (например, INO-4800 от Inovio Pharmaceuticals и Beijing Advaccine Biotechnology, если таковые имеются), реконвалесцентная плазма COVID-19 (CCP) и/или пассивная терапия антителами из крови людей, перенесших инфекцию SARS-CoV или SARS-CoV-2.

Дополнительные терапевтические агенты, которые могут быть упомянуты, включают антифибротические средства (например, нинтеданиб и особенно пирфенидон), витамины (например, витамины B, C и D) и муколитики, такие как ацетилцистеин и амброксол.

Другие терапевтические агенты, которые можно использовать в сочетании с соединениями по данному изобретению или их фармацевтически приемлемыми солями по данному изобретению, включают кортикостероиды. Кортикостероиды включают как природные кортикостероиды, так и синтетические кортикостероиды.

Можно упомянуть встречающиеся в природе кортикостероиды, включая кортизол (гидрокортизон), альдостерон, кортикостерон, кортизон, прегненолон, прогестерон, а также встречающиеся в природе предшественники и промежуточные продукты биосинтеза кортикостероидов и другие производные встречающихся в природе кортикостероидов, такие как 11-дезоксикортизол, 21-дезоксикортизол, 11-дегидрокортикостерон, 11-дезоксикортикостерон, 18-гидрокси-11-дезоксикортикостерон, 18-гидрокси-кортикостерон, 21-дезоксикортизон, 11 β -гидрокси-прегненолон, 11 β ,17 α ,21-тригидрокси-прегненолон, 17 α ,21-дигидрокси-прегненолон, 11 β ,17 α ,21-тригидрокси-прегненолон, 17 α ,21-дигидрокси-прегненолон, 17 α -гидрокси-прегненолон, 21-гидрокси-прегненолон, 11-кетопрогестерон, 11 β -гидрокси-прогестерон, 17 α -гидрокси-прогестерон и 18-гидрокси-прогестерон.

Синтетические кортикостероиды, которые могут быть упомянуты, включают кортикостероиды типа гидрокортизона (группа A), такие как ацетат кортизона, ацепонат гидрокортизона, ацетат гидрокортизона, бутеprat гидрокортизона, бутират гидрокортизона, валерат гидрокортизона, тиксокортол и пивалат тиксокортола, преднизолон, метилпреднизолон, преднизон, хлорпреднизон, клопреднол, дифлупреднат, флудрокортизон, флуоцинолон, флуперолон, флупреднизолон, лотепреднол, предникарбат

и триамцинолон; ацетониды и родственные вещества (группа В), такие как амцинонид, будесонид, дезонид, флуоцинолона цетонид, флуоцинонид, галцинонид, триамцинолона ацетонид, циклесонид, дефлазакорт, формокортал, флудрокортид, флунизолит и флуоцинолона ацетонид, вещества типа (бета)метазона (Группа С), такие как беклометазон, бетаметазон, бетаметазона дипропионат и бетаметазона валерат, дексаметазон, флуокортолон, галометазон, мометазон и мометазона фуруат, алклометазон и алклометазона дипропионат, клобетазол и клобетазола пропионат, клобетазон и клобетазона бутират, дезоксиметазон, дифлоразон, дифлуорокортолон, флуклоролон, флуметазон, флуокортин, флупредниден и флупредниденацетат, флутиказон, флутиказона фуруат и флутиказона пропионат, мепреднизон, параметазон, преднилизон, римексолон и улобетазол; препараты прогестеронового типа, такие как флугестон, фторметолон, медризон и ацетат пребидиолона, и производные прогестерона (прогестины), такие как ацетат хлормадинона, ацетат ципротерона, медрогестон, ацетат медроксипрогестерона, ацетат мегестрола и ацетат сегестерона; и другие кортикостероиды, такие как кортивазол и 6-метил-11 β ,17 β -дигидрокси-17 α -(1-пропинил)андроста-1,4,6-триен-3-он.

Предпочтительные кортикостероиды включают кортизон, преднизон, преднизолон, метилпреднизолон и особенно дексаметазон.

Кроме того, терапевтические средства, которые можно использовать в сочетании с соединениями по данному изобретению или их фармацевтически приемлемыми солями, включают блокаторы H₂-рецепторов, антикоагулянты, антиагреганты, а также статины, противомикробные средства и противоаллергические/противоастматические средства.

Блокаторы H₂-рецепторов, о которых можно упомянуть, включают фамотидин. Антикоагулянты, которые могут быть упомянуты, включают гепарин и низкомолекулярные гепарины (например, бемипарин, надропарин, ревипарин, эноксапарин, парнапарин, цертопарин, далтепарин, тинзапарин); пероральные антикоагулянты прямого действия (например, дабигатран, аргатробан, ривароксабан, апиксабан, эдоксабан, бетриксабан, дарексабан, отамиксабан, летаксабан, эрибаксабан, гирудин, лепирудин и бивалирудин); антагонисты витамина К кумаринового типа (например, кумарин, аценокумарол, фенпрокумон, атроментин и фениндион) и синтетические пентасахаридные ингибиторы фактора Ха (например, фондапаринукс, идрапаринукс и идрабиотапаринукс). Можно упомянуть антитромбоцитарные препараты, включая необратимые ингибиторы циклооксигеназы (например, аспирин и трифлузал);

ингибиторы аденозиндифосфатных рецепторов (например, кангрелор, клопидогрел, прасугрел, тикагрелор и тиклопидин); ингибиторы фосфодиэстеразы (например, цилостазол); антагонисты рецептора-1, активируемого протеазой (например, ворапаксар); ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa (например, абциксимаб, эптифибатид и тирофибан); ингибиторы обратного захвата аденозина (например, дипиридамол); и ингибиторы тромбксана (например, терутробан, раматробан, сератродаст и пикотамид). Статины, которые можно упомянуть, включают аторвастатин, симвастатин и розувастатин. Антимикробные агенты, которые могут быть упомянуты, включают азитромицин, цефтриаксон, цефуроксим, доксициклин, флуконазол, пиперациллин, тазобактам и тейкопланин. Среди противоаллергических/антиастматических препаратов следует упомянуть хлорфенамин, левоцетиризин и монтелукаст.

Таким образом, субъекты также могут (и/или могут уже получать) одно или более любых других терапевтических средств, упомянутых выше, под которыми мы подразумеваем получение предписанной дозы одного или более из этих других терапевтических средств до, в дополнение до и/или после лечения соединениями по данному изобретению или их фармацевтически приемлемыми солями.

Когда соединения по данному изобретению «комбинируют» с другими терапевтическими агентами, упомянутыми ранее, то активные ингредиенты можно вводить вместе в одной композиции или по отдельности (одновременно или последовательно) в разных композициях.

Такие комбинированные продукты обеспечивают введение соединений по данному изобретению вместе с другим терапевтическим агентом и, следовательно, могут быть представлены в виде отдельных композиций, причем по меньшей мере одна из таких композиций содержит соединение по данному изобретению, и по меньшей мере один содержит другой терапевтический агент, либо они могут быть представлены (т.е. составлены) в виде комбинированного препарата (т.е. представлены в виде единой композиции, содержащей соединение по данному изобретению и другой терапевтический агент).

Комбинация может быть предоставлена в виде комплекта деталей, необязательно включающего инструкции по применению. В качестве альтернативы, комбинация может быть представлена в виде отдельной композиции или состава, где по меньшей мере одна

из этих композиций или составов содержит соединение по данному изобретению, и по меньшей мере одна из этих композиций или составов содержит другое терапевтическое средство, или может быть представлена (т.е. составлена) в виде комбинированного препарата (т.е. представлена в виде одной композиции или препарата, включающего соединение по данному изобретению и другое терапевтическое средство).

Таким образом, дополнительно предложены:

(1) фармацевтическая композиция или состав, включающая соединение по данному изобретению; терапевтический агент, для которого известно, что он метаболизируется ферментом СYP, который был упомянут ранее; и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество (например, адъювант, разбавитель или носитель), данную композицию или состав в дальнейшем называют «комбинированным препаратом»; и

(2) набор, содержащий следующие компоненты:

(А) фармацевтическую композицию или состав, содержащий соединение по данному изобретению в смеси с фармацевтически приемлемым адъювантом, разбавителем или носителем; и

(В) фармацевтическую композицию или состав, включающие терапевтический агент, который, как известно, метаболизируется ферментом СYP, таким как любой из упомянутых выше, в смеси с фармацевтически приемлемым адъювантом, разбавителем или носителем, компоненты (А) и (В) каждый представлены в форме, подходящей для введения в сочетании с друг с другом.

В дополнительном аспекте данного изобретения предложен способ получения комбинированного препарата, описанного выше, включающий объединение соединения по данному изобретению, другого терапевтического агента и по меньшей мере одного (например, фармацевтически приемлемого) вспомогательного вещества.

В дополнительном аспекте данного изобретения предложен способ получения набора, определенного выше, включающий объединение компонентов (А) и (В). В данном документе упоминание объединения означает обеспечение пригодности двух компонентов для введения в сочетании друг с другом.

Таким образом, в отношении способа получения набора из частей, определение которого приведено выше, под приведением «в контакт» двух компонентов друг с другом понимают, что два компонента набора из частей могут быть:

- (i) представлены в виде отдельных композиций или составов (т.е. независимо друг от друга), которые затем объединяют для применения в сочетании друг с другом в комбинированной терапии; или
- (ii) упакованы и представлены вместе в виде отдельных компонентов «комбинированной упаковки» для применения в сочетании друг с другом в комбинированной терапии.

Таким образом, дополнительно предлагается набор, содержащий:

- (I) один из компонентов (А) и (В), определенных в данном документе; вместе с
- (II) инструкцией по применению указанного компонента в сочетании с другим из указанных двух компонентов.

В зависимости от пациента, подлежащего лечению, и пути введения, соединения по данному изобретению можно вводить в различных дозах. Хотя дозы будут варьироваться от пациента к пациенту, подходящие суточные дозы находятся в диапазоне от около 0,1 до около 1000 мг (например, 0,1, 0,5, 1, 2, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1000 мг и т.п., или любой диапазон или значение в нем) на пациента, вводимые одной или более дозами. Более предпочтительные суточные дозы находятся в диапазоне от около 0,1 до около 250 мг (например, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 8,5, 9, 9,5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250 мг и т.п., или любой диапазон или значение в нем) на пациента. Конкретная предпочтительная суточная доза находится в диапазоне от около 0,3 до около 100 мг на пациента.

Индивидуальные дозы соединений по данному изобретению могут находиться в диапазоне от около 0,1 до около 100 мг (например, 0,3, 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100 мг и т.п., или любой диапазон или значения в нем).

При использовании в данном документе по отношению к конкретному значению (такому как количество) термин «около» (или аналогичные термины, такие как «около») следует

понимать, как указывающий на то, что такие значения могут варьироваться в пределах до 10% (в частности, до 5%, например, до 1%) от указанной величины. Предусматривается, что в каждом случае такие термины могут быть заменены указанием « $\pm 10\%$ » или подобными обозначениями (или указанием величины отклонения от конкретного значения, рассчитанного на основании соответствующего значения). Также предусматривается, что в каждом случае такие термины могут быть удалены.

В любом случае врач или опытный специалист может определить фактическую дозировку, которая будет наиболее подходящей для конкретного пациента, которая вероятно варьируется в зависимости от состояния, подлежащего лечению, а также от возраста, массы тела, пола и ответа конкретного пациента, подлежащего лечению. Вышеупомянутые дозировки являются иллюстративными для среднего случая; конечно, могут иметь место отдельные случаи, в которых уместны более высокие или низкие диапазоны доз, и они входят в объем данного изобретения.

Преимущества применения соединений по данному изобретению, например, вводимых посредством комбинации путей введения, отдельно и/или последовательно и/или параллельно в одно и то же время, заключаются в создании индивидуального лечения для пациента, нуждающегося в терапии, с возможностью предотвращения и/или уменьшения побочных эффектов, а также подбора правильных уровней дозировки терапевтически эффективного количества соединения по данному изобретению.

Наборы компонентов, описанные в данном документе, могут включать более одной композиции или состава, содержащего соответствующее количество/дозу соединения по данному изобретению, и/или более одной композиции или состава, содержащего соответствующее количество/дозу другого терапевтического агента, для обеспечения возможности повторного введения дозы. При наличии более одной композиции или состава (содержащего любое активное соединение), такие композиции или составы могут быть одинаковыми или могут быть различными с точки зрения дозы любого соединения, химического состава (составов) и/или физической формы (форм).

Так, в отношении комбинированного продукта по данному изобретению, термин «введение в сочетании» включает введение двух компонентов комбинированного продукта (соединения по данному изобретению и другого терапевтического агента) вместе или достаточно близко по времени друг относительно друга для обеспечения

благоприятного эффекта для пациента, который в течение курса лечения рассматриваемого состояния выше, чем при введении композиции или состава, содержащего соединение по данному изобретению, или композиции или состава, содержащего другой агент, по отдельности (необязательно многократного), в отсутствие другого компонента, в течение такого же курса лечения. Определение того, обеспечивает ли комбинация усиленное благотворное действие в отношении и в течение курса лечения конкретного состояния, зависит от состояния, подлежащего лечению или предупреждению, но может быть стандартным образом осуществлено специалистом в данной области техники.

Кроме того, в контексте набора по данному изобретению термин «в сочетании с» включает возможность введения (необязательно многократного) одной или другой композиций, или составов до, после и/или в то же время, что и введение другого компонента. При использовании в данном контексте термины «введенные одновременно» и «введенные в то же время, что и» включают введение отдельных доз рассматриваемого соединения по данному изобретению и другого терапевтического агента в пределах 48 часов (например, 24 часов) относительно друг друга.

В дополнительных аспектах данного изобретения предложен способ получения комбинированного продукта или набора компонентов, как определено выше, причем указанный способ включает объединение конкретных соединений по данному изобретению, как определено выше, с другим терапевтическим агентом, полезным при лечении соответствующего заболевания, нарушения, и/или состояния, и по меньшей мере одним фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом.

Фармацевтически приемлемые соли

Соединения по данному изобретению и/или по данному изобретению могут быть представлены в форме фармацевтически приемлемой соли. Например, фармацевтически приемлемая соль может представлять собой соль присоединения кислоты или соль присоединения основания. Соль присоединения кислоты может быть образована из соединения Формулы I и кислоты, такой как органическая кислота. Органической кислотой может быть трифторуксусная кислота, муравьиная кислота, уксусная кислота, бензойная кислота, щавелевая кислота, фумаровая кислота, малеиновая кислота, предпочтительно трифторуксусная кислота. Органическая кислота может также

представлять собой сульфокислоту, такую как метансульфокислота, этансульфокислота, толуолсульфокислота и т. д. Кислота также может представлять собой неорганическую кислоту, такую как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота и т. д. Примеры кислотно-аддитивных солей включают соли, содержащие катион соединения Формулы I и сопряженное основание кислоты, такое как $\text{CF}_3\text{C}(\text{O})\text{O}^-$. Соль присоединения основания может быть получена из соединения Формулы I и основания, такого как органическое основание. Конкретные соли присоединения основания, которые могут быть упомянуты, включают соли, образованные с щелочными металлами, такими как соли Li, Na и K, щелочноземельными металлами, такими как соли Mg и Ca, или другими металлами, такими как соли Al и Zn, аминными основаниями, такими как аммиак, этилендиамин, этаноламин, диэтанолламин, триэтанолламин, триметамин. Примеры солей присоединения оснований включают соли, содержащие анион соединения Формулы I и катион, такой как Na^+ или K^+ .

Сольваты

Следует понимать, что соединения по данному изобретению могут существовать в сольватированных формах, таких как сольваты свободных соединений или сольваты фармацевтически приемлемой соли соединения. Термин «сольват» используется в данном документе для описания молекулярного комплекса, включающего соединение по данному изобретению или его фармацевтически приемлемую соль и одну или более молекул фармацевтически приемлемого растворителя, такого как этанол. Термин «гидрат» используется, когда растворителем является вода. Таким образом, сольватированные формы могут включать моногидрат, дигидрат, полугидрат, тригидрат, тетрагидрат и т.п.

Пролекарства

Соединения по данному изобретению могут быть в форме пролекарства. Пролекарство представляет собой соединение, которое может иметь небольшую фармакологическую активность или не иметь ее, но когда такое соединение вводят в организм пациента или наносят на тело пациента, оно превращается в соединение, обладающее фармакологической активностью.

Полиморфы

Соединения по данному изобретению могут существовать в континууме твердых состояний в диапазоне от полностью аморфного до полностью кристаллического. Соединения по данному изобретению могут также существовать в виде масел. Если соединения Формулы I существуют в кристаллической и частично кристаллической формах, то такие формы могут включать сольваты, которые входят в объем данного изобретения. Следует понимать, что все полиморфы, такие как смеси полиморфов, входят в объем заявленных соединений.

Соединения по данному изобретению также могут существовать в растворе (т.е. в растворе в подходящем растворителе). Например, соединения Формулы I могут существовать в водном растворе, и в этом случае соединения по данному изобретению могут существовать в форме их гидратов.

Соединения по данному изобретению могут содержать двойные связи и, следовательно, если не указано иное, могут существовать как E-(entgegen) и Z-(zusammen) геометрические изомеры относительно каждой отдельной двойной связи. Если не указано иное, все такие изомеры и их смеси входят в объем данного изобретения.

Соединения по данному изобретению также могут проявлять таутомерию. Все таутомерные формы и их смеси включены в объем данного изобретения (особенно те, которые обладают достаточной стабильностью для их выделения).

Соединения по данному изобретению могут также содержать один или более асимметричных атомов углерода и, следовательно, могут проявлять оптическую и/или диастереоизомерию (т.е. существовать в энантиомерных или диастереомерных формах). Диастереоизомеры могут быть разделены с использованием обычных способов, например, хроматографии или фракционной кристаллизации. Различные стереоизомеры (т.е. энантиомеры) могут быть выделены путем разделения рацемической или другой смеси соединений с использованием обычных способов, например, фракционной кристаллизации или ВЭЖХ. В качестве альтернативы, желаемый энантиомер или диастереоизомер может быть получен из подходящих оптически активных исходных материалов в условиях, которые не будут вызывать рацемизацию или эпимеризацию (т.е. методом «хирального пула»), путем взаимодействия соответствующего исходного

вещества с «хиральным вспомогательным веществом», которое впоследствии может быть удалено на подходящей стадии посредством дериватизации (т.е. разделения, включая динамическое разделение; например, с помощью гомохиральной кислоты с последующим разделением диастереомерных производных обычными способами, такими как хроматография), или реакции с подходящим хиральным реагентом или хиральным катализатором, причем все указанные способы можно осуществлять в условиях, известных специалистам в данной области техники. Если не указано иное, все стереоизомеры и их смеси включены в объем данного изобретения.

Изотопно-меченые соединения

Соединения по данному изобретению могут быть использованы в их меченой или немеченой форме. Соединения по данному изобретению могут быть помечены изотопами путем замены одного или более их атомов одним или несколькими из следующих изотопов: ^2H (дейтерий), ^3H (тритий), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{18}O , ^{17}O , ^{19}F , ^{18}F .

Таким образом, в соединениях по данному изобретению один из атомов может быть заменен атомом, имеющим атомную массу или массовое число, отличное от атомной массы или массового числа, обычно встречающихся в природе (или наиболее распространенных в природе). Все изотопы любого конкретного атома или элемента, как указано в данном документе, входят в объем соединений по данному изобретению.

Способы получения

Соединение Формулы I, описанное в данном документе, может быть получено с использованием способов, известных в данной области техники, и/или как описано в этом документе.

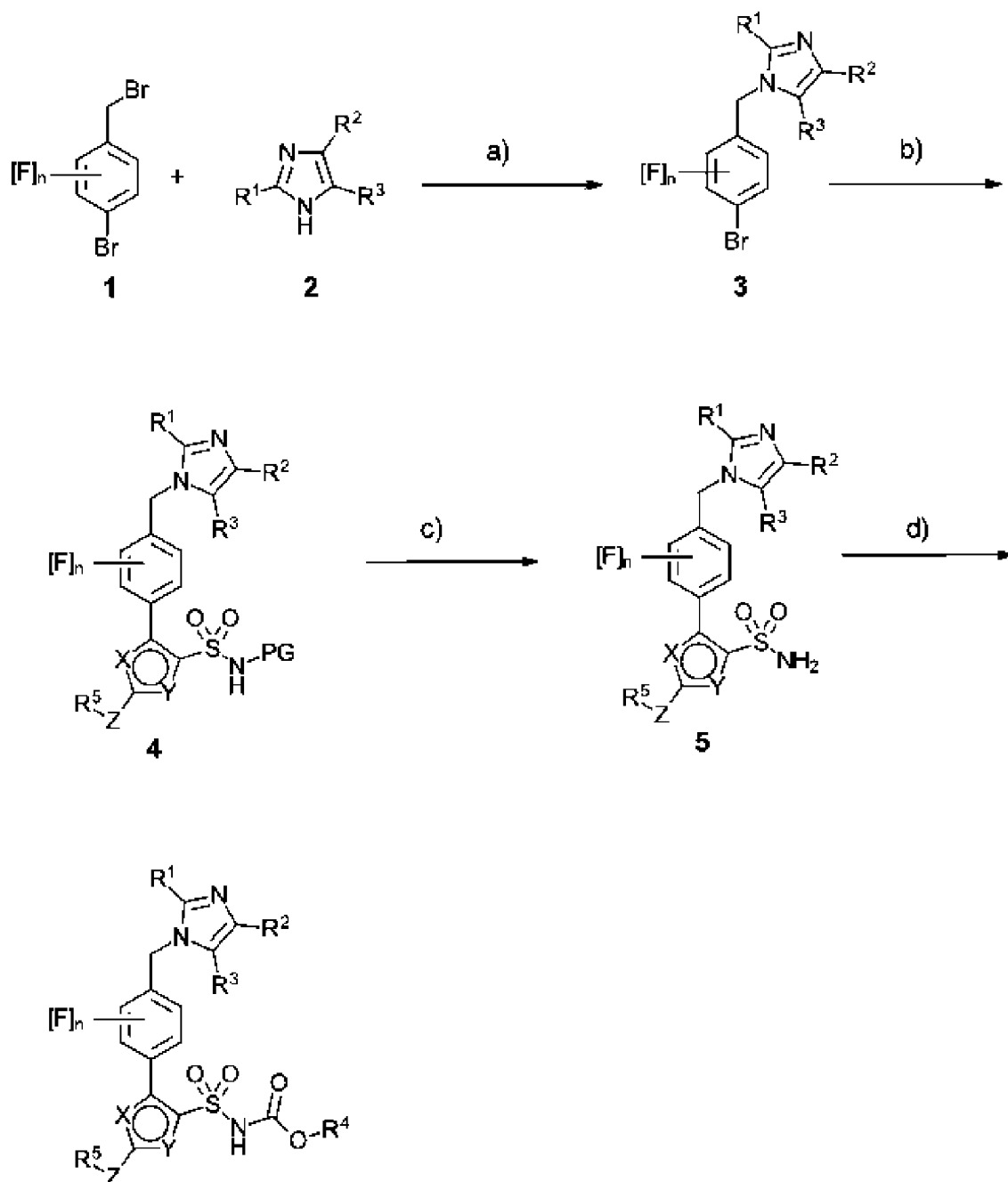
Специалистам в данной области техники понятно, что в способах, описанных выше и ниже, может потребоваться защита функциональных групп промежуточных соединений защитными группами.

Функциональные группы, которые желательно защитить, включают сульфонамидо, амидо, amino и альдегид. Подходящие защитные группы для сульфонамидо, амидо и amino включают *трет*-бутилоксикарбонил, бензилоксикарбонил, 2-

триметилсилилэтоксикарбонил (Теос) или трет-бутил. Подходящие защитные группы для альдегида включают спирты, такие как метанол или этанол, и диолы, такие как 1,3-пропандиол или, предпочтительно, 1,2-этандиол (таким образом образующими циклический ацеталь). Защиту и снятие защитной группы с функциональных групп можно осуществлять до или после реакции на вышеупомянутых схемах.

Защитные группы можно вводить и удалять в соответствии со способами, хорошо известными специалистам в данной области техники и описанными далее. Например, защищенные соединения/промежуточные соединения, описанные в данном документе, могут быть химически превращены в незащищенные соединения с использованием стандартных способов снятия защиты. Тип используемого химического превращения будет обуславливать необходимость и тип защитных групп, и последовательность проведения синтеза. Использование защитных групп подробно описано в публикации «*Protective Groups in Organic Synthesis*», 3rd edition, T.W. Greene & P.G.M. Wutz, Wiley-Interscience (1999), содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки.

Например, соединение Формулы I можно синтезировать, как показано на Схеме 1 ниже.



Формула I

Схема 1

На Схеме 1 дибромид **1** взаимодействует с гетероциклическим соединением **2** в условиях реакции а) с получением соединения **3**. Дибромид **1** может быть замещен 0, 1, 2, 3 или 4 F, то есть n может быть равно 0, 1, 2, 3 или 4. Гетероциклическое соединение **2** замещено заместителями R^1 , R^2 и R^3 , которые могут иметь значения, указанные для описанного в данном документе соединения Формулы I. Таким образом, гетероциклическое соединение **2** может представлять собой замещенный имидазол. Соединение **3** затем подвергают реакции в условиях б) с получением защищенного сульфонамида **4**. Значения X , Y и R^5

для защищенного сульфонида **4** могут быть такими же, как для соединения Формулы I, описанного в данном документе, и PG представляет собой защитную группу, такую как *трет*-бутил. Фрагмент, содержащий X и Y соединения Формулы I, может представлять собой фенильное кольцо, тиафеновое кольцо или тиазольное кольцо. Условия реакции b) могут включать условия кросс-сочетания Сузуки. За этим следует удаление защитной группы и превращение полученного сульфонида **5** в соединение Формулы I с использованием условий реакции d).

Условия реакции, используемые в a), b) и c), могут варьироваться в зависимости от синтезируемой конечной химической структуры.

Например, соединение Формулы I, содержащее имидазол, и в котором фрагмент, содержащий X и Y, представляет собой фенильное кольцо, R⁵-Z представляет собой изобутил, и R⁴ представляет собой C₁-C₆ алкил, замещенный 0, 1, 2 или 3 F, можно получить, используя следующие условия реакции:

- a) NaN, *N,N'*-диметилформамид, от 0 °C до комнатной температуры, реакцию проводят в течение ночи,
- b) 2-(*N-трет*-бутил)сульфамидил)-5-изобутилфенил)борная кислота, Pd(PPh₃)₄, K₂CO₃, толуол, этанол, вода, микроволновое облучение 120 °C, 1 ч,
- c) трифторуксусная кислота, комнатная температура, ночь; и
- d) триэтиламин, соответствующий алкилхлорформиат, дихлорметан, комнатная температура, 2 ч.

Следует понимать, что бороновую кислоту стадии b) можно получить, как описано в Bioorg. Med. Chem. Lett. 2018, 28 (3), 519–522. Альтернативно, синтез может включать сложный эфир бороновой кислоты, такой как производное MIDA или сложный эфир пинакола.

Понятно, что значения для R¹, R², R³, R⁴, R⁵, X, Y и Z могут быть такими, как описано для соединений, раскрытых в данном документе, таких как соединение Формулы I.

Данное раскрытие также относится к соединению Формул **4** или **5**, как описано в данном документе. Соединение Формулы **4** или **5** может служить промежуточным продуктом при получении соединения Формулы I как описано в данном документе.

Примеры

В данном документе используются следующие сокращения.

Сокращения

ACN	ацетонитрил
DAST	Диэтиламиносеры трифторид
ДХМ	Дихлорметан
ДМА	<i>N,N</i> -диметилацетамид
ДМФА	<i>N,N</i> -диметилформамид
Dppf	1,1'-ферроцендиил-бис(дифенилфосфин)
ЭА	Этилацетат
FCC	Колоночная флэш-хроматография
ч	час(ы)
HFBA	Гептафтормасляная кислота
HLM	Микросома печени человека
ВЭЖХ	Высокоэффективная жидкостная хроматография
МСВР (ИЭР)	Масс-спектроскопия высокого разрешения (ионизация электрораспылением)
Гц	Герц
мкМ	Микромолярный
МГц	Мега Герц
ЖХ	Жидкостная хроматография
ЖХМС	Жидкостная хроматография-Масс-спектроскопия
MIDA	Метилиминодиуксусная кислота
мин	минута(ы)
MLM	Микросома печени мыши
ЯМР	Ядерный магнитный резонанс
РА	Пропионовая кислота
ФСБ	Фосфатно-солевой буфер
RLM	Микросома печени крысы
ТФУ	Трифторуксусная кислота
Xantphos	4,5-Бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен

Названия соединений в данном документе были получены с использованием ChemDraw Professional 15.0 или ChemDraw Professional 16.0. В данном документе, если химическое название и химическая структура не соответствуют друг другу, химическая структура должна считаться правильной.

Общие положения

Все реактивы и растворители были приобретены у Sigma Aldrich, FisherScientific, FluoroChem и Enamine и использовались без дополнительной очистки. Микроволновый нагрев осуществляли в одномодовом микроволновом реакторе Biotage с управляемым облучением на частоте 2450 МГц и мощностью 0–400 Вт. Температуру реакции определяли и контролировали с помощью встроенного онлайн-ИК-датчика. Реакции, опосредованные микроволновым излучением, проводили во флаконах с запечатанной септой, рассчитанных на реакционные объемы 0,5–2,0 мл, 2,0–5,0 мл или 10–20 мл. Предварительно набитые колонки Isolute HM-N (кисельгур) использовались для удаления следов воды. Автоматическую колоночную флэш-хроматографию выполняли на приборах Biotage Isolera или Grace Reveleris с использованием коммерческих картриджей с силикагелем. Ручную флэш-хроматографию проводили на силикагеле 60 (40-63 мкм). Препаративную обращенно-фазовую ВЭЖХ проводили на колонке C18 (Macherey-Nagel VP 125/21 NucleodurC18 HTec5 мкм) с УФ-детектированием (254 нм) и подвижной фазой ацетонитрила в 0,05% водном растворе муравьиной кислоты или ацетонитрила в 0,1% водной трифторуксусной кислоты.

Аналитическую ВЭЖХ/ЭСИ-МС проводили с использованием ионизации электрораспылением (ЭСИ) и колонки C18 (50x3,0 мм, размер частиц 2,6 мкм, размер пор 100 Å) с градиентами ацетонитрила в 0,05% водном растворе муравьиной кислоты в качестве подвижной фазы при потоке 1,5 мл/мин. Молекулярные массы высокого разрешения (МСВР) определяли на масс-спектрометре, оборудованном источником ЭСИ и гибридной линейной ионной ловушкой 7-T (LTQ). Спектры ядерного магнитного резонанса (ЯМР) были записаны на приборах Varian на частотах 400 МГц и 500 МГц для ^1H , 101 МГц и 126 МГц для ^{13}C и 376 МГц для ^{19}F . Химические сдвиги (δ) указаны в м.д. с пиком остаточного растворителя в качестве внутреннего стандарта (^1H : хлороформ-d при 7,26 м.д., ДМСО-d₆ при 2,50 м.д., ацетон-d₆ при 2,05 м.д., метанол-d₄ при 3,31 м.д.; ^{13}C : хлороформ-d при 77,2 м.д., ДМСО-d₆ при 39,5 м.д., ^{19}F : капилляр FCCl_3 , 0,00 м.д. Константы расщепления (J) указаны в герцах (Гц). Все конечные соединения, если не

указано иное, имели чистоту $\geq 95\%$, как определено с помощью аналитической ВЭЖХ и/или ЯМР.

Данное изобретение проиллюстрировано, но никоим образом не ограничено следующими примерами со ссылкой на прилагаемые фигуры, на которых: на Фиг. 1-4 проиллюстрированы уровни секретируемого Colla1 (Colla1) в супернатантах культуры PCLus для C21, Пример 1А, Пример 12А и Пример 3 через 48, 96 и 144 часа. На Фиг. 5-8 проиллюстрированы уровни секретируемого TGF- β 1 в культуральных супернатантах PCLus для C21, Пример 1А, Пример 12А и Пример 3 через 48, 96 и 144 часа. На Фиг. 9 и 10 проиллюстрированы выбранные уровни транскриптов генов в PCLus для Colla1 и TGF- β 1 (нормализованный к β -актину) при обработке C21, Пример 1А, Пример 12А и Пример 3 через 144 часа.

Получение исходных соединений для примеров 1-2.

2-трет-бутил-1Н-имидазол был приобретен у Fluorochem.

N-алкилирование гетероциклов

1-[(4-Бромфенил)метил]-2-трет-бутилимидазол

NaN (0,184 г, 8,0 ммоль, 2 экв.) добавляли к перемешиваемому раствору 2-трет-бутил-1Н-имидазола (0,497 г, 4,0 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (0,27 М) при 0°C. Через 20 мин добавляли 1-бром-4-(бромметил)бензол (1,05 г, 4,2 ммоль, 1,05 экв.). Полученной смеси давали нагреться до температуры окружающей среды и перемешивали в течение ночи, затем гасили водой (15 мл). Продукт экстрагировали этилацетатом (3 x 25 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над безводным MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт получали с выходом 99% (1,16 г, 0,396 ммоль) без необходимости растирания.

Кросс-сочетание Сузуки бороната MIDA и N-алкилированных гетероциклов

N-трет-бутил-2-[4-[(2-трет-бутилимидазол-1-ил)метил]фенил]-4-изобутилбензолсульфонамид

N-(трет-бутил)-4-изобутил-2-(6-метил-4,8-диоксо-1,3,6,2-диоксазаборокан-2-ил)бензолсульфонамид (0,441 г, 1,04 ммоль, 1,04 ммоль), карбонат калия (0,083 г, 0,6 ммоль, 1,5 экв.) и тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (0,231 г, 0,02 ммоль, 0,05 экв.) суспендировали в толуоле (0,18 М). К этой смеси добавляли 1-[(4-бромфенил)метил]-2-

трет-бутилимидазол (0,293 г, 1,0 ммоль, 1 экв.) в этаноле (0,5 М). Воду (0,25 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали при 120 °С в течение 60 минут в условиях микроволнового излучения, давали охладиться до температуры окружающей среды, добавляли воду (10 мл) и реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (2×25 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (25 мл), сушили над безводным MgSO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью FCC (15-30% ЭА в изогексане) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества с выходом 36% (0,171 г, 0,355 ммоль).

Снятие защитной группы с сульфаниламидов

2-[4-[(2-трет-бутилимидазол-1-ил)метил]фенил]-4-изобутилбензолсульфонамид

N-трет-бутил-2-[4-[(2-трет-бутилимидазол-1-ил)метил]фенил]-4-

изобутилбензолсульфонамид (0,135 г, 0,28 ммоль) перемешивали в трифторуксусной кислоте (4,6 мл) при температура окружающей среды в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и продукт экстрагировали этилацетатом (2 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (5 мл), сушили над безводным MgSO_4 и концентрировали в вакууме. Неочищенный сульфонамид очищали с помощью FCC (5% MeOH в ДХМ) с получением продукта в виде белого аморфного твердого вещества с выходом 86% (0,102 г, 0,24 ммоль).

Получение исходных соединений для примеров 3-6.

Общая методика синтеза тиазолсульфонамидов

а) 2-Алкилирование 2,4-дибромтиазола

В атмосфере азота $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,03 ммоль, 0,03 экв.) смешивали с *xantphos* (0,05 ммоль, 0,05 экв.) в сухом ТГФ. После перемешивания в течение 5 мин этот раствор переносили в отдельный сосуд в атмосфере азота, содержащий 2,4-дибромтиазол (1,03 ммоль, 1 экв.) и бромид алкилцинка (0,5 М в ТГФ, 1,08 ммоль, 1,05 экв.). Запаянный сосуд нагревали при 80 °С в течение 16 часов. При охлаждении до комнатной температуры, нерастворимое твердое вещество удаляли фильтрованием через слой целита (элюируя CH_2Cl_2). Фильтрат разбавляли H_2O (50 мл) и экстрагировали CH_2Cl_2 (3×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили над MgSO_4 и концентрировали в вакууме, получая неочищенный продукт. Неочищенный

продукт очищали FCC (0-10% этилацетата в изогексане) с получением соответствующих продуктов с выходом 55-65%.

b) Синтез сульфокислотных производных тиазолов

4-Бром-2-алкилированный тиазол (1 ммоль, 1 экв.) растворяли в ДМФ (2 мл), после охлаждения до 5 °С медленно добавляли хлорсульфоновую кислоту до такой степени (5 ммоль, 5 экв.). После этого смесь перемешивали при 120 °С в течение 16 часов. После охлаждения до комнатной температуры растворитель удаляли при пониженном давлении и неочищенный материал очищали колоночной хроматографией (10% MeOH в ДХМ) с получением соответствующего продукта.

c) Синтез сульфонилхлорида из сульфокислот

4-Бром-2-алкилированную тиазол-5-сульфоновую кислоту (1 ммоль, 1 экв.) растворяли в 10 мл ДХМ, медленно добавляли PCl_5 (2 ммоль, 2 экв.) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 60 °С. Реакционную смесь гасили водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенные органические слои промывали водой (30 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (25 мл) и сушили над безводным MgSO_4 , и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали FCC (0-25% этилацетата в изогексане) с получением промежуточного хлорида с выходом 80-95%.

d) Синтез 4-бром-N-(трет-бутил)-2-алкилированного тиазолсульфонамида

Промежуточный хлорид (1 ммоль, 1 экв.) растворяли в ДХМ (2 мл) и добавляли третбутиламин (1,1 ммоль, 1,1 экв.) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем реакционную смесь экстрагировали ДХМ (2×50 мл). Объединенные органические слои промывали водой (30 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (25 мл) и сушили над безводным MgSO_4 , и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали FCC (0-30% этилацетата в изогексане) с получением соответствующего сульфонида с выходом 90-95%.

N-алкилирование 2-трет-бутилимидазола

2-трет-бутилимидазол (6,0 моль, 1 экв.), бромбензилбромид (6 моль, 1 экв.) и основание NaNH (6 моль, 1 экв.) в ацетонитриле (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь гасили водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (2

× 50 мл). Объединенные органические слои промывали водой (30 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (25 мл) и сушили над безводным MgSO_4 , и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали FCC (50-100% этилацетата в изогексане) с получением *N*-алкилированных гетероциклов с выходом 80-95%.

Синтез пинаколато-боронатных эфиров

Pd(dppf)Cl_2 (0,03 ммоль, 0,03 экв.) добавляли к смеси 2-трет-бутилимидазола (1,0 ммоль, 1 экв.), KOAc (3,0 ммоль, 3 экв.) и B_2pin_2 (3,5 ммоль, 3,5 экв.) в ДМФА (5 мл). Смесь перемешивали при 80 °С в атмосфере N_2 в течение 16 часов. Нерастворимое твердое вещество удаляли фильтрованием через слой целита (элюируя CH_2Cl_2). Фильтрат разбавляли H_2O (50 мл) и экстрагировали CH_2Cl_2 (3×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили над MgSO_4 и концентрировали в вакууме, получая неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали FCC (50-100% этилацетата в изогексане) с получением соответствующего продукта с выходом 80-95%.

Общая методика кросс-сочетания по Сузуки тиазолсульфонамида и боронатного эфира *N*-алкилированных гетероциклов

Тиазолсульфонамид (1 ммоль, 1 экв.), *N*-алкилированный продукт (1 ммоль, 1 экв.), карбонат калия (4 ммоль, 4 экв.) и Pd(dppf)Cl_2 (0,05 ммоль, 0,05 экв.) суспендировали в 1,2-диметоксиэтаноле (3 мл) и воде (0,6 мл). Флакон запаивали и полученную реакционную смесь перемешивали при 120 °С в течение 60 минут в условиях микроволнового излучения. Смеси давали остыть до температуры окружающей среды, затем экстрагировали хлороформом (3×2 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (25 мл), сушили над безводным MgSO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт выделяли посредством ручной FCC (0-10% MeOH в ДХМ) с получением продуктов с выходом 70-85%.

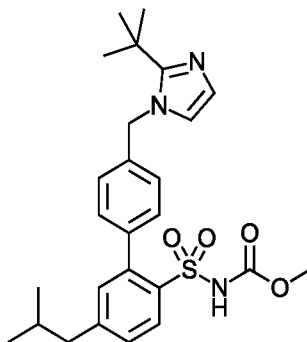
Общая методика снятия защитной группы с сульфонамидного продукта

Продукт сочетания Сузуки (0,15 ммоль) перемешивали в трифторуксусной кислоте (2,5 мл) при 50 °С в течение ночи. Реакционную смесь гасили водой (10 мл) и продукт экстрагировали дихлорметаном (2 × 20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (15 мл), сушили над безводным MgSO_4 и концентрировали. Сульфонамид использовали очищенным через маленькую прокладку из

диоксида кремния (0-5% MeOH в ацетонитриле) и использовали в следующих реакциях образования карбамата без дополнительной очистки.

Пример 1А

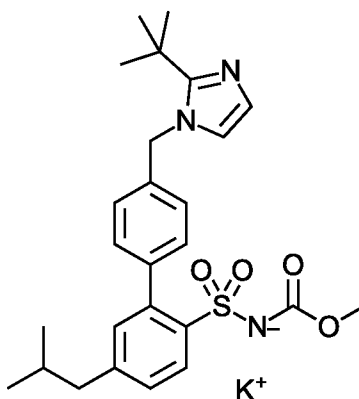
Метил-((4'-((2-(трет-бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-5-изобутил-[1,1'-бифенил]-2-ил)сульфонил)карбамат



Синтезировали метил-((4'-((2-(трет-бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-5-изобутил-[1,1'-бифенил]-2-ил)сульфонил)карбамат как описано. Неочищенный сульфонамид (55,3 мг, 0,13 ммоль, 1 экв.) растворяли в ДХМ (0,05 М). Добавляли триэтиламин (90 мкл, 0,65 ммоль, 5 экв.) и метилхлорформиат (11 мкл, 0,14 ммоль, 1,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (10 мл), экстрагировали этилацетатом (3×5 мл), промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (3 мл), сушили над MgSO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью ВЭЖХ (30-70% ацетонитрила в воде с 0,05% муравьиной кислоты). После лиофилизации продукт получали в виде белого аморфного твердого вещества (17 мг, выход 27%). ^1H ЯМР (500 МГц, Ацетон- d_6) δ 8,11 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,43 (дд, $J = 8,3, 1,8$ Гц, 1H), 7,41 – 7,36 (м, 2H), 7,18 – 7,09 (м, 3H), 6,91 (д, $J = 1,3$ Гц, 1H), 6,83 (д, $J = 1,3$ Гц, 1H), 5,48 (с, 2H), 3,54 (с, 2H), 2,62 (д, $J = 7,2$ Гц, 2H), 2,02 – 1,91 (м, 1H), 1,41 (с, 9H), 0,94 (д, $J = 6,6$ Гц, 6H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, Ацетон- d_6) δ 154,6, 152,7, 148,1, 141,5, 139,7, 138,6, 136,7, 134,0, 131,1, 130,3, 129,1, 126,8, 126,7, 122,8, 53,1, 51,2, 45,3, 34,1, 30,8, 30,4, 22,6. МСВР (ИЭР) расщ. для $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}^+ [\text{M}+\text{H}]^+$ 484,2270 найдено 484,2269.

Пример 1В

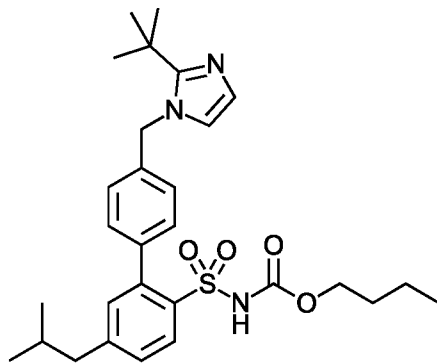
Калий ((4'-((2-(трет-бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-5-изобутил-[1,1'-бифенил]-2-ил)сульфонил)(метоксикарбонил)амид



Калий ((4'-((2-(трет-бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-5-изобутил-[1,1'-бифенил]-2-ил)сульфонил)(метоксикарбонил)амид получают, как описано. К перемешиваемому раствору метилового эфира ((4'-((2-(трет-бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-5-изобутил-[1,1'-бифенил]-2-ил)сульфонил)карбамат (45,9 мг, 95 мкмоль, 1 экв.) в хлороформе (95 мкМ) добавляли КОН (11,1 мг, 0,198 ммоль, 2 экв.) в MeOH (0,59 М). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов, в течение которых наблюдалось осаждение белого твердого вещества. Неочищенный продукт частично упаривали и растирали в хлороформе с пентаном (50 мл). Полученное твердое вещество отфильтровывали, затем растворяли в воде (5 мл). Раствор фильтровали для обеспечения удаления органических остатков. Продукт получали после лиофилизации в виде белого аморфного твердого вещества с выходом 93% (46,1 мг, 88 мкмоль). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,86 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,53 – 7,28 (м, 2H), 7,13 (дд, J = 8,1, 1,9 Гц, 1H), 7,02 – 6,90 (м, 3H), 6,86 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 6,76 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,38 (с, 2H), 3,15 (с, 3H), 2,46 (д, J = 7,1 Гц, 2H), 1,84 (дт, J = 13,6, 6,8 Гц, 1H), 1,34 (с, 9H), 0,87 (д, J = 6,6 Гц, 6H). ЖХМС расч. для $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 484,2 найдено 484,1.

Пример 2А

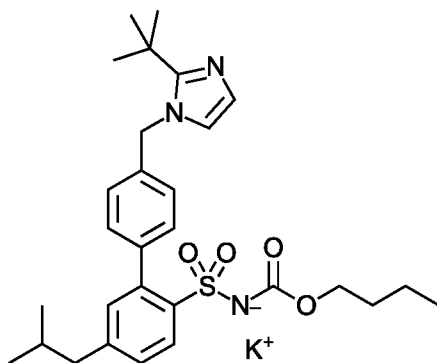
Бутил((4'-((2-(трет-бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-5-изобутил-[1,1'-бифенил]-2-ил)сульфонил)карбамат



Синтезирован бутил(((4'-((2-(трет-бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-5-изобутил-[1,1'-бифенил]-2-ил)сульфонил)карбамат как описано для метил-(((4'-((2-(трет-бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-5-изобутил-[1,1'-бифенил]-2-ил)сульфонил)карбамата с использованием неочищенного сульфаниламида (21,3 мг, 50 мкмоль), но бутилхлорформиата (8,8 мкл, 69,2 мкмоль). Неочищенный продукт очищали с помощью FCC (5% MeOH в ДХМ) с последующей мини-препаративной ТСХ (10% MeOH в ДХМ) с получением продукта в виде белого аморфного твердого вещества (5 мг, выход 21%) после растирания с изогексаном из ДХМ. ¹H ЯМР (400 МГц, Ацетон-*d*₆) δ 8,11 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,44 (дд, *J* = 8,2, 1,9 Гц, 1H), 7,37 (д, *J* = 8,2 Гц, 2H), 7,24 – 7,00 (м, 3H), 6,88 (д, *J* = 1,3 Гц, 1H), 6,80 (д, *J* = 1,3 Гц, 1H), 5,47 (с, 2H), 3,96 (т, *J* = 6,5 Гц, 2H), 2,62 (д, *J* = 7,2 Гц, 2H), 2,03 – 1,86 (м, 1H), 1,51 – 1,39 (м, 2H), 1,28 – 1,16 (м, 2H), 0,93 (д, *J* = 6,6 Гц, 6H), 0,85 (т, *J* = 7,4 Гц, 3H). ¹³C ЯМР (101 МГц, Ацетон-*d*₆) δ 154,6, 151,6, 148,3, 141,6, 139,5, 138,8, 136,5, 134,1, 131,1, 130,3, 129,2, 126,9, 126,9, 122,8, 66,5, 51,2, 45,3, 34,1, 31,3, 30,8, 30,4, 22,5, 19,5, 13,9. МСВР (ИЭР) расщ. для C₂₉H₄₀N₃O₄S⁺ [M+H]⁺ 526,2740 найдено 526,2731.

Пример 2В

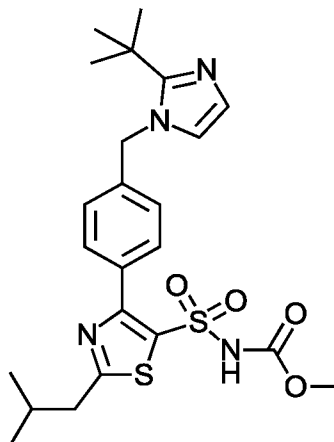
Калий (((4'-((2-(трет-бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-5-изобутил-[1,1'-бифенил]-2-ил)сульфонил)(бутоксикарбонил)амид



Указанное в заголовке соединение синтезировали, как описано для примера 1В, используя бутил-(((4'-((2-(трет-бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-5-изобутил-[1,1'-бифенил]-2-ил)сульфонил)карбамат (20,4 мг, 38,5 мкмоль, 1,0 экв.) и КОН (2,33 мг, 41,6 мкмоль, 1,08 экв.) в MeOH (0,59 М). Продукт получали в виде белого аморфного твердого вещества (16,5 мг, выход 76%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,85 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,45 – 7,35 (м, 2H), 7,12 (дд, *J* = 8,1, 1,8 Гц, 1H), 6,94 (дд, *J* = 4,7, 3,4 Гц, 3H), 6,84 (д, *J* = 1,8 Гц, 1H), 6,76 (д, *J* = 1,2 Гц, 1H), 5,37 (с, 2H), 3,54 (т, *J* = 6,5 Гц, 2H), 2,45 (д, *J* = 7,1 Гц, 2H), 1,91 – 1,74 (м, 1H), 1,34 (с, 9H), 1,30 (д, *J* = 6,8 Гц, 2H), 1,27 – 1,13 (м, 2H), 0,87 (д, *J* = 6,6 Гц, 6H), 0,83 (т, *J* = 7,3 Гц, 3H). ЖХМС расщ. для C₂₉H₄₀N₃O₄S⁺ [M+H]⁺ 526,2734 найдено 526,2.

Пример 3

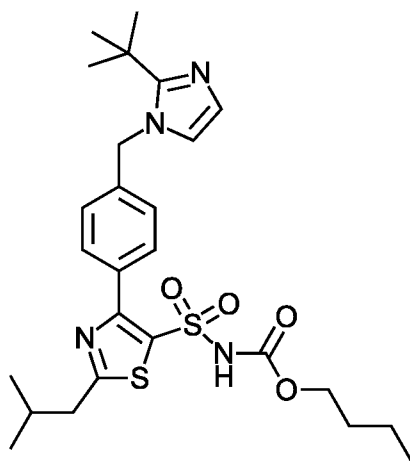
Метил-((4-(4-((2-(трет-бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)-2-изобутилтиазол-5-ил)сульфонил)карбамат



К смеси соответствующих сульфаниламида (0,12 ммоль, 1 экв.) и триэтиламина (0,58 ммоль, 5 экв.) в ДХМ (2 мл), добавляли по каплям метилхлорформиат (0,17 ммоль, 1,5 экв.) в течение около 2 мин и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. Реакционную смесь гасили водой и разбавляли ДХМ (25 мл), затем последовательно экстрагировали 10% лимонной кислотой (водн., 20 мл), водой (3×30 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл). Объединенный органический слой сушили над MgSO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали методом FCC вручную (0-5% с MeOH в ацетонитриле) и получали продукт в виде белого аморфного твердого вещества (40 мг, выход 71%). **^1H ЯМР** (400 МГц, Ацетон- d_6) δ 8,26 (д, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,13 (д, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,09 (д, $J = 1,5$ Гц, 1H), 7,03 (д, $J = 1,5$ Гц, 1H), 5,56 (с, 2H), 3,40 (с, 3H), 2,83 (д, $J = 7,1$ Гц, 2H), 2,19 – 2,09 (м, 1H), 1,45 (с, 9H), 1,02 (д, $J = 6,7$ Гц, 6H). **^{13}C ЯМР** (101 МГц, Ацетон- d_6) δ 168,5, 160,3, 153,5, 150,7, 137,7, 137,4, 133,9, 130,4, 125,6, 124,0, 122,7, 51,5, 50,8, 41,6, 33,4, 29,3, 29,1, 21,7. **МСВР (ИЭР)**: рассч. для $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_2^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 491,1781; найдено: 491,1795.

Пример 4

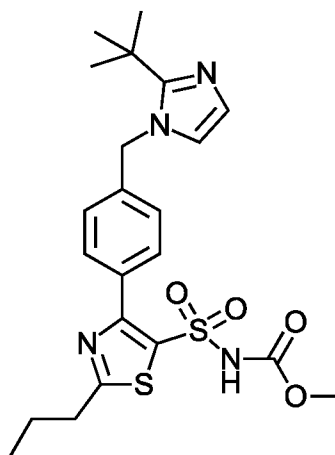
Бутил((4-(4-((2-(трет-бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)-2-изобутилтиазол-5-ил)сульфонил)карбамат



К смеси соответствующего сульфонида (0,12 ммоль, 1 экв.) и триэтиламина (0,58 ммоль, 5 экв.) в ДХМ (2 мл) по каплям добавляли бутилхлорформиат (0,17 ммоль, 1,5 экв.) в течение приблизительно 2 мин и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. Реакционную смесь гасили водой и разбавляли ДХМ (25 мл), затем последовательно экстрагировали 10% лимонной кислотой (водн., 20 мл), водой (3×30 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл). Объединенный органический слой сушили над MgSO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали методом FCC вручную (0-5% с MeOH в ацетонитриле) и получали продукт в виде белого аморфного твердого вещества (39 мг, выход 63%). ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- d) δ 7,98 (д, $J = 8,1$ Гц, 2H), 7,03 (д, $J = 8,1$ Гц, 2H), 6,92 (д, $J = 1,5$ Гц, 1H), 6,80 (д, $J = 1,5$ Гц, 1H), 5,30 (с, 2H), 3,81 (т, $J = 6,8$ Гц, 2H), 2,77 (д, $J = 7,1$ Гц, 2H), 2,15 – 2,04 (м, 1H), 1,44-1,40 (м, 11H), 1,23 – 1,14 (м, 2H), 0,97 (д, $J = 6,6$ Гц, 6H), 0,80 (т, $J = 7,3$ Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, Хлороформ- d) δ 170,5, 160,3, 153,9, 152,5, 137,0, 135,1, 133,7, 130,3, 126,1, 124,4, 122,5, 66,0, 51,0, 42,2, 33,5, 30,9, 29,6, 29,6, 22,3, 19,0, 13,8. МСВР (ИЭР): расч. для $\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_2^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 533,2251; найдено: 533,2241.

Пример 5

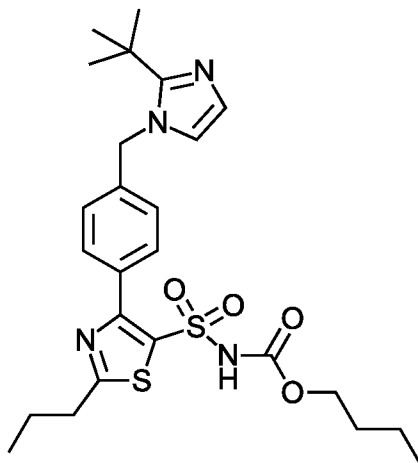
Метил-((4-(4-((2-(трет-бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)-2-пропилтиазол-5-ил)сульфонил)карбамат



К смеси сульфаниламида (0,12 ммоль, 1 экв.) и триэтиламина (0,60 ммоль, 5 экв.) в ДХМ (2 мл), добавляли по каплям метилхлорформиат (0,14 ммоль, 1,2 экв.) в течение приблизительно 2 мин и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. Реакционную смесь гасили водой и разбавляли ДХМ (25 мл), затем последовательно экстрагировали 10% лимонной кислотой (водн., 20 мл), водой (3×30 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл). Объединенный органический слой сушили над MgSO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали методом FCC вручную (0-5% с MeOH в ацетонитриле) и получали продукт в виде белого аморфного твердого вещества (28 мг, выход 49%). ^1H ЯМР (400 МГц, Ацетон- d_6) δ 8,12 (д, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,03 (д, $J = 3,7$ Гц, 2H), 7,01 – 6,96 (м, 2H), 5,47 (с, 2H), 5,23 (с, 1H), 3,27 (с, 3H), 2,79 (т, $J = 7,2$ Гц, 2H), 1,77 – 1,60 (м, 2H), 1,34 (с, 9H), 0,89 (т, $J = 7,4$ Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, Ацетон- d_6) δ 169,7, 160,4, 153,4, 150,7, 137,5, 137,0, 134,0, 130,4, 125,7, 123,1, 123,0, 51,6, 51,0, 34,7, 33,5, 28,9, 22,8, 13,1. МСВР (ИЭР): расщ. для $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_2^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 477,1625; найдено: 477,1631.

Пример 6

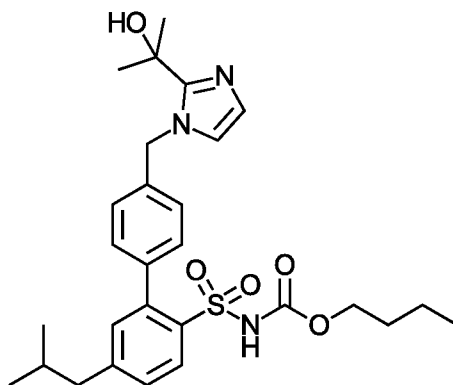
Бутил((4-(4-((2-(трет-бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)-2-пропилтиазол-5-ил)сульфонил)карбамат



К смеси соответствующих сульфонида (0,12 ммоль, 1 экв.) и триэтиламина (0,60 ммоль, 5 экв.) в ДХМ (2 мл), добавляли по каплям бутилхлорформиат (0,14 ммоль, 1,2 экв.) в течение приблизительно 2 мин и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. Реакционную смесь гасили водой и разбавляли ДХМ (25 мл), затем последовательно экстрагировали 10% лимонной кислотой (водн., 20 мл), водой (3×30 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл). Объединенный органический слой сушили над MgSO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали методом FCC вручную (0-5% с MeOH в ацетонитриле) и получали продукт в виде белого аморфного твердого вещества (43 мг, выход 69%). ^1H ЯМР (400 МГц, Ацетон- d_6) δ 8,26 (д, $J = 8,5$ Гц, 2H), 7,10 (д, $J = 8,5$ Гц, 2H), 7,05 (д, $J = 1,5$ Гц, 1H), 6,97 (д, $J = 1,5$ Гц, 1H), 5,86 (с, 1H), 5,54 (с, 2H), 3,84 (т, $J = 6,6$ Гц, 2H), 2,92 (т, $J = 7,6$ Гц, 2H), 1,88 – 1,76 (м, 2H), 1,48 – 1,43 (м, 11H), 1,32 – 1,23 (м, 2H), 1,03 (т, $J = 7,4$ Гц, 3H), 0,86 (т, $J = 7,4$ Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, Ацетон- d_6) δ 169,5, 160,0, 153,5, 150,6, 137,7, 137,6, 133,9, 130,4, 125,6, 124,4, 122,6, 64,4, 50,7, 34,7, 33,4, 31,1, 29,2, 22,8, 19,0, 13,3, 13,1. МСВР (ИЭР): расщ. для $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_2^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 519,2094; найдено: 519,2096.

Пример 7А

Бутил ((4'-((2-(2-гидроксипропан-2-ил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-5-изобутил-[1,1'-бифенил]-2-ил)сульфонил)карбамат

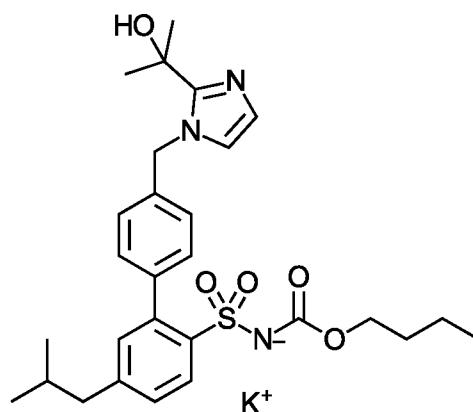


К перемешиваемому раствору соответствующего сульфонида (74,3 мг, 0,156 ммоль) и триэтиламина (108,6 мкл, 0,78 ммоль, 5 экв.) в ДХМ (1,0 мл) при комнатной температуре добавляли бутилхлорформиат (27,5 мкл, 0,216 ммоль). Через 20 мин реакцию гасили водой (2 мл). Неочищенный продукт экстрагировали ДХМ (3×5 мл), промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (5 мл), сушили над безводным MgSO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью FCC (5% MeOH в ДХМ) с получением продукта в виде белого аморфного твердого вещества с выходом 47% (39 мг, 73,5 мкмоль). ^1H ЯМР (400 МГц, Ацетон- d_6) δ 8,11 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,43 (дд, $J = 8,2, 1,8$ Гц, 1H), 7,38 – 7,29 (м, 2H), 7,29 – 7,23 (м, 2H), 7,14 (д, $J = 1,8$ Гц, 1H), 6,89 (д, $J = 1,3$ Гц, 1H), 6,77 (д, $J = 1,3$ Гц, 1H), 5,65 (с, 2H), 3,96 (т, $J = 6,5$ Гц, 2H), 2,62 (д, $J = 7,2$ Гц, 2H),

2,01 – 1,88 (м, 1H), 1,63 (с, 6H), 1,51 – 1,39 (м, 2H), 1,32 – 1,15 (м, 2H), 0,93 (д, $J = 6,6$ Гц, 6H), 0,85 (т, $J = 7,4$ Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, Ацетон- d_6) δ 153,0, 151,8, 148,1, 141,6, 139,5, 138,7, 136,6, 134,1, 131,1, 130,2, 129,1, 127,7, 126,7, 122,1, 71,1, 66,4, 50,9, 45,3, 31,3, 31,0, 30,8, 22,5, 19,5, 13,9. МСВР (ИЭР) расщ. для $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 528,2532 найдено 528,2526.

Пример 7В

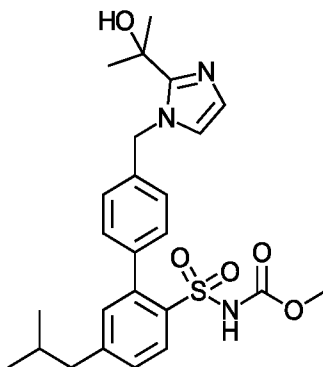
Калий (бутоксикарбонил)((4'-((2-(2-гидроксипропан-2-ил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-5-изобутил-[1,1'-бифенил]-2-ил)сульфонил)амид



К перемешиваемому раствору бутил-((4'-((2-(2-гидроксипропан-2-ил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-5-изобутил-[1,1'-бифенил]-2-ил)сульфонил)карбамата (39 мг, 73,9 мкмоль) в хлороформе добавляли КОН (4,47 мг, 79,8 мкмоль) в МеОН. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов, в течение которых наблюдалось осаждение белого твердого вещества. Неочищенный продукт частично упаривали и растирали в хлороформе с пентаном (50 мл). Полученное твердое вещество отфильтровывали, затем растворяли в воде (5 мл). Раствор фильтровали для обеспечения удаления органических остатков. Продукт получали в виде белого аморфного твердого вещества с выходом 99% (41,5 мг, 73,4 мкмоль). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,86 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,40 (д, $J = 8,1$ Гц, 2H), 7,11 (т, $J = 8,1$ Гц, 3H), 6,93 (д, $J = 1,3$ Гц, 1H), 6,85 (д, $J = 1,8$ Гц, 1H), 6,74 (д, $J = 1,2$ Гц, 1H), 5,53 (с, 2H), 5,42 (с, 1H), 3,54 (т, $J = 6,5$ Гц, 2H), 2,49 – 2,42 (м, 2H), 1,90 – 1,73 (м, 1H), 1,52 (с, 6H), 1,39 – 1,26 (м, 2H), 1,27 – 1,13 (м, 2H), 0,87 (д, $J = 6,6$ Гц, 6H), 0,83 (т, $J = 7,3$ Гц, 3H).

Пример 8А

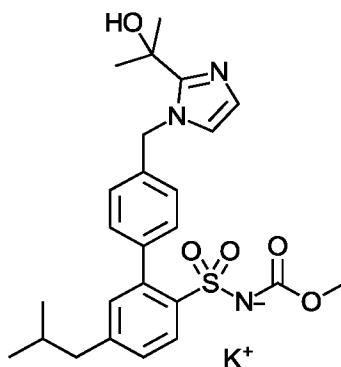
Метил-((4'-((2-(2-гидроксипропан-2-ил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-5-изобутил-[1,1'-бифенил]-2-ил)сульфонил)карбамат



Бутил ((4'-((2-(2-гидроксипропан-2-ил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)-5-изобутил-[1,1'-бифенил]-2-ил)сульфонил)карбамат (16,2 мг, 30,7 мкмоль) перемешивали в MeOH (1 мл) при 120 градусах (давление 7 бар) в течение 20 минут при микроволновом излучении. Неочищенный продукт очищали с помощью FCC (2-4% MeOH в ДХМ) с получением продукта в виде белого аморфного твердого вещества (14,7 мг, выход 99%). **¹H ЯМР** (400 МГц, Ацетон-*d*₆) δ 8,12 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,42 (дд, *J* = 8,2, 1,8 Гц, 1H), 7,39 – 7,30 (м, 2H), 7,25 (д, *J* = 8,2 Гц, 2H), 7,13 (д, *J* = 1,8 Гц, 1H), 6,90 (д, *J* = 1,3 Гц, 1H), 6,77 (д, *J* = 1,3 Гц, 1H), 5,89 (с, 1H), 5,65 (с, 2H), 3,54 (с, 3H), 2,61 (д, *J* = 7,2 Гц, 2H), 2,02 – 1,84 (м, 1H), 1,63 (с, 6H), 0,92 (д, *J* = 6,6 Гц, 6H). **¹³C ЯМР** (101 МГц, Ацетон-*d*₆) δ 153,0, 152,6, 148,0, 141,6, 139,6, 138,6, 136,6, 134,0, 131,2, 130,2, 129,0, 127,7, 126,5, 122,2, 71,1, 53,1, 50,9, 45,3, 30,9, 30,7, 22,5. **МСВР (ИЭР⁺)** расщ. для C₂₅H₃₂N₃O₅S⁺ [M+H]⁺ 486,2063 найдено 486,2060.

Пример 8В

Калий ((4'-((2-(2-гидроксипропан-2-ил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)-5-изобутил-[1,1'-бифенил]-2-ил)сульфонил)(метоксикарбонил)амид

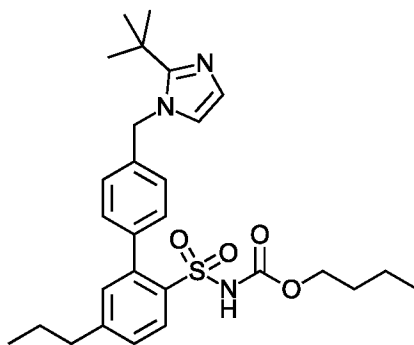


Указанное в заголовке соединение синтезировали, как описано для калия (бутоксикарбонил)((4'-((2-(2-гидроксипропан-2-ил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)-5-изобутил-[1,1'-бифенил]-2-ил)сульфонил)амид с использованием метил ((4'-((2-(2-гидроксипропан-2-ил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)-5-изобутил-[1,1'-бифенил]-2-ил)сульфонил)карбамата (14,7 мг, 30,2 мкмоль) и КОН (1,83 мг, 32,7 мкмоль). Продукт получали в виде белого аморфного твердого вещества (15,7 мг, выход 99%). **¹H ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,86

(д, $J = 8,0$ Гц, 1Н), 7,42 (д, $J = 8,2$ Гц, 2Н), 7,16 – 7,06 (м, 3Н), 6,94 (д, $J = 1,3$ Гц, 1Н), 6,86 (д, $J = 1,8$ Гц, 1Н), 6,74 (д, $J = 1,3$ Гц, 1Н), 5,53 (с, 2Н), 5,43 (с, 1Н), 3,15 (с, 3Н), 2,46 (д, $J = 7,1$ Гц, 2Н), 2,02 – 1,74 (м, 1Н), 1,52 (с, 6Н), 0,87 (д, $J = 6,6$ Гц, 6Н).

Пример 9А

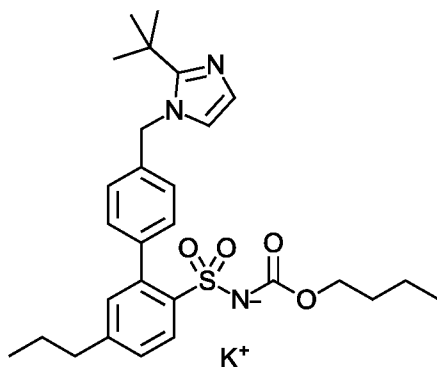
Бутил ((4'-((2-(трет-бутил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)-5-пропил-[1,1'-бифенил]-2-ил)сульфонил)карбамат



Указанное в заголовке соединение синтезировали, как описано для бутил-((4'-((2-(2-гидроксипропан-2-ил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)-5-изобутил-[1,1'-бифенил]-2-ил)сульфонил)карбамата с использованием соответствующего сульфонида (107 мг, 0,261 ммоль) и бутилхлорформиата (45,8 мкл, 0,360 ммоль). Продукт получали в виде белого аморфного твердого вещества (48 мг, 36%). ^1H ЯМР (400 МГц, Ацетон- d_6) δ 8,14 (д, $J = 8,2$ Гц, 1Н), 7,46 (дд, $J = 8,2, 1,9$ Гц, 1Н), 7,44 – 7,36 (м, 2Н), 7,26 – 7,11 (м, 3Н), 6,92 (д, $J = 1,4$ Гц, 1Н), 6,83 (д, $J = 1,4$ Гц, 1Н), 5,50 (с, 2Н), 3,97 (т, $J = 6,5$ Гц, 2Н), 2,80 – 2,64 (м, 2Н), 1,80 – 1,66 (м, 2Н), 1,53 – 1,44 (м, 2Н), 1,44 (с, 9Н), 1,30 – 1,18 (м, 2Н), 0,97 (т, $J = 7,3$ Гц, 3Н), 0,87 (т, $J = 7,4$ Гц, 3Н). ^{13}C ЯМР (101 МГц, Ацетон- d_6) δ 154,5, 152,2, 148,9, 141,5, 139,8, 138,2, 136,8, 133,4, 131,2, 130,3, 128,4, 126,9, 126,2, 122,8, 66,2, 51,3, 38,0, 34,1, 31,3, 30,3, 24,9, 19,5, 14,0, 13,9. МСВР (ИЭР $^+$) рассч. для $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 512,2583; найдено: 512,2577.

Пример 9В

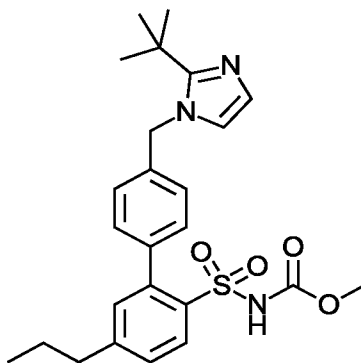
Калия (бутоксикарбонил)((4'-((2-(трет-бутил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)-5-пропил-[1,1'-бифенил]-2-ил)сульфонил)амид



Указанное в заголовке соединение синтезировали, как описано для калия (бутоксикарбонил)((4'-((2-(2-гидроксипропан-2-ил)-1-имидазол-1-ил)метил)-5-изобутил-[1,1'-бифенил]-2-ил)сульфонил)амида с использованием бутил-((4'-((2-(трет-бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-5-пропил-[1,1'-бифенил]-2-ил)сульфонил)карбамата (18,8 мг, 36,4 мкмоль) и КОН (2,20 мг, 39,3 мкмоль). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,85 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,41 (д, $J = 8,2$ Гц, 2H), 7,16 (дд, $J = 8,1, 1,8$ Гц, 1H), 6,96 – 6,92 (м, 3H), 6,88 (д, $J = 1,8$ Гц, 1H), 6,76 (д, $J = 1,3$ Гц, 1H), 5,37 (с, 2H), 3,54 (т, $J = 6,5$ Гц, 2H), 2,60 – 2,52 (м, 2H), 1,73 – 1,49 (м, 2H), 1,36 – 1,30 (м, 2H), 1,34 (с, 9H), 1,25 – 1,11 (м, 2H), 0,89 (т, $J = 7,3$ Гц, 3H), 0,83 (т, $J = 7,3$ Гц, 3H).

Пример 10А

Метил-((4'-((2-(трет-бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-5-пропил-[1,1'-бифенил]-2-ил)сульфонил)карбамат

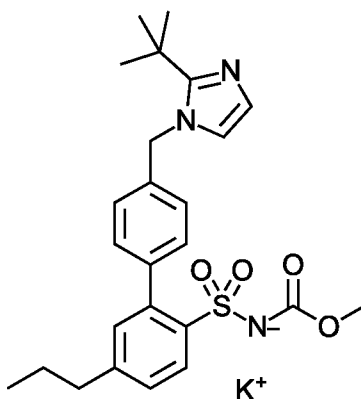


Указанное в заголовке соединение синтезировали, как описано для метил-((4'-((2-(2-гидроксипропан-2-ил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-5-изобутил-[1,1'-бифенил]-2-ил)сульфонил)карбамата с использованием бутил-((4'-((2-(трет-бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-5-пропил-[1,1'-бифенил]-2-ил)сульфонил)карбамата (18,8 мг, 33,3 мкмоль). Неочищенный продукт концентрировали и очищали с помощью FCC (4-6% MeOH в CH_2Cl_2) с получением продукта в виде белого аморфного твердого вещества (41,5 мг, выход 86%). ^1H ЯМР (400 МГц, Ацетон- d_6) δ 8,12 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,49 (с, уш., 1H), 7,44 (дд, $J = 8,2, 1,9$ Гц, 1H), 7,42 – 7,36 (м, 2H), 7,21 – 7,04 (м, 3H), 6,91 (д, $J = 1,4$ Гц, 1H), 6,83

(д, $J = 1,4$ Гц, 1H), 5,49 (с, 2H), 3,53 (с, 3H), 2,71 (дд, $J = 8,6, 6,7$ Гц, 2H), 1,81 – 1,60 (м, 2H), 1,42 (с, 9H), 0,95 (т, $J = 7,3$ Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, Ацетон- d_6) δ 154,5, 152,9, 148,9, 141,5, 139,9, 138,1, 136,8, 133,3, 131,3, 130,3, 128,4, 126,9, 126,1, 122,9, 53,0, 51,3, 38,1, 34,1, 30,2, 24,9, 14,0. МСВР (ИЭР $^+$) рассч. для $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 470,2114; найдено: 470,2115.

Пример 10В

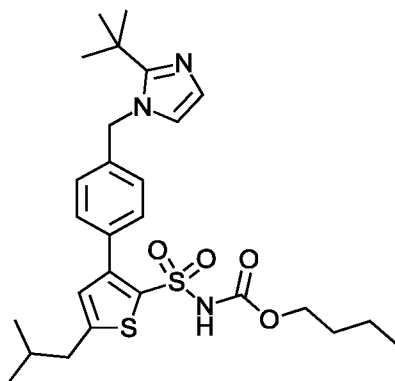
Калий ((4'-((2-(трет-бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-5-пропил-[1,1'-бифенил]-2-ил)сульфонил)(метоксикарбонил)амид



Указанное в заголовке соединение синтезировали, как описано для калия (бутоксикарбонил)((4'-((2-(2-гидроксипропан-2-ил)-1-имидазол-1-ил)метил)-5-изобутил-[1,1'-бифенил]-2-ил)сульфонил)амида с использованием метил-((4'-((2-(трет-бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-5-пропил-[1,1'-бифенил]-2-ил)сульфонил)карбамата (42,4 мг, 89,4 мкмоль) и КОН (5,41 мг, 96,5 мкмоль). Продукт получали в виде белого аморфного твердого вещества (42,2 мг, выход 93%). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,86 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,43 (д, $J = 8,2$ Гц, 2H), 7,16 (дд, $J = 8,1, 1,9$ Гц, 1H), 7,05 – 6,91 (м, 3H), 6,89 (д, $J = 1,8$ Гц, 1H), 6,77 (д, $J = 1,2$ Гц, 1H), 5,38 (с, 2H), 3,15 (с, 3H), 2,58 – 2,52 (м, 2H), 1,66 – 1,52 (м, 2H), 1,34 (с, 9H), 0,90 (т, $J = 7,3$ Гц, 3H).

Пример 11А

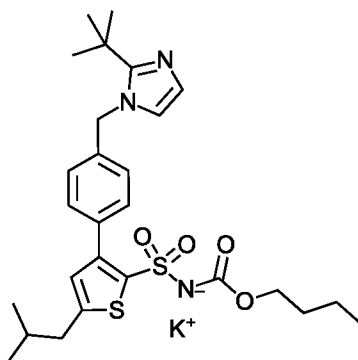
Бутил ((3-(4'-((2-(трет-бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)-5-изобутилтиофен-2-ил)сульфонил)карбамат



Указанное в заголовке соединение синтезировали, как описано для бутил-((4'-((2-(2-гидроксипропан-2-ил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-5-изобутил-[1,1'-бифенил]-2-ил)сульфонил)карбамата с использованием соответствующего сульфонида (168 мг, 0,389 ммоль) и бутилхлорформиата (68,3 мкл, 0,537 ммоль). Неочищенный продукт очищали с помощью FCC (5% MeOH в ДХМ) с получением продукта в виде белого аморфного твердого вещества (179 мг, 87%). **¹H ЯМР** (400 МГц, Ацетон-*d*₆) δ 7,79 – 7,66 (м, 2H), 7,12 (д, *J* = 8,1 Гц, 2H), 7,03 (д, *J* = 1,5 Гц, 1H), 6,95 – 6,79 (м, 2H), 5,54 (с, 2H), 2,72 (д, *J* = 7,1 Гц, 2H), 2,00 – 1,87 (м, 6,7 Гц, 1H), 1,54 – 1,44 (м, 2H), 1,43 (с, 9H), 1,32 – 1,18 (м, 4H), 0,99 (д, *J* = 6,6 Гц, 6H), 0,86 (т, *J* = 7,4 Гц, 3H). **¹³C ЯМР** (101 МГц, Ацетон-*d*₆) δ 154,3, 154,1, 149,4, 144,0, 137,8, 136,0, 135,3, 130,5, 130,0, 127,1, 124,5, 123,4, 65,8, 51,6, 39,5, 34,3, 31,5, 31,2, 29,9, 22,5, 19,6, 14,0. **МСВР (ИЭР⁺)** рассч. для C₂₇H₃₈N₃O₄S₂⁺ [M+H]⁺ 532,2304 найдено 532,2300.

Пример 11В

Калий (бутоксикарбонил)((3-(4-((2-(трет-бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)-5-изобутилтиофен-2-ил)сульфонил)амид

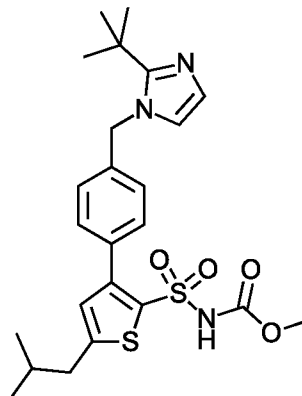


Указанное в заголовке соединение синтезировали, как описано для калия (бутоксикарбонил)((3-(4-((2-(2-гидроксипропан-2-ил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-5-изобутил-[1,1'-бифенил]-2-ил)сульфонил)амида с использованием бутил-((3-(4-((2-(трет-бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)-5-изобутилтиофен-2-ил)сульфонил)карбамата (33,1 мг, 67 мкмоль, 1,0 экв.) и КОН (4,06 мг, 72,3 мкмоль, 1,08 экв.) в MeOH (0,59 M). Продукт

получали в виде белого аморфного твердого вещества (29,7 мг, выход 87%). **¹H ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,77 (д, *J* = 8,3 Гц, 2H), 7,03 – 6,89 (м, 3H), 6,86 – 6,69 (м, 2H), 5,37 (с, 2H), 3,23 (с, 3H), 2,60 (д, *J* = 6,9 Гц, 6H), 1,91 – 1,70 (м, 1H), 1,31 (с, 9H), 0,93 (д, *J* = 6,6 Гц, 6H).

Пример 12А

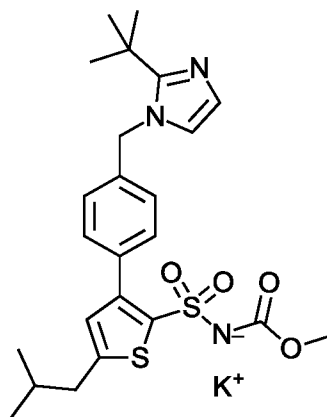
Метил-((3-(4-((2-(трет-бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)-5-изобутилтиофен-2-ил)сульфонил)карбамат



Бутил((3-(4-((2-(трет-бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)-5-изобутилтиофен-2-ил)сульфонил)карбамат (45,8 мг, 86,1 мкмоль) перемешивали в MeOH (1 мл) при 120 °C (давление 7 бар) в течение 20 мин при микроволновом излучении. Неочищенный продукт концентрировали и очищали с помощью FCC (5% MeOH в ДХМ) с получением продукта в виде белого аморфного твердого вещества (35,7 мг, выход 85%). **¹H ЯМР** (400 МГц, Метанол-*d*₄) δ 7,65 (д, *J* = 8,3 Гц, 2H), 7,21 – 7,03 (м, 4H), 6,74 (с, 1H), 5,51 (с, 2H), 3,47 (с, 3H), 2,73 – 2,61 (м, 2H), 1,97 – 1,83 (м, 1H), 1,50 (с, 9H), 0,97 (д, *J* = 6,6 Гц, 6H). **¹³C ЯМР** (101 МГц, Метанол-*d*₄) δ 158,5, 154,0, 148,5, 143,1, 136,9, 136,3, 135,2, 130,8, 129,5, 127,2, 124,3, 121,2, 52,7, 52,4, 39,7, 34,3, 31,2, 29,2, 22,5. **МСВР (ИЭР⁺)** рассч. для C₂₄H₃₃N₃O₄S₂⁺ [M+H]⁺ 490,1834 найдено 490,1838.

Пример 12В

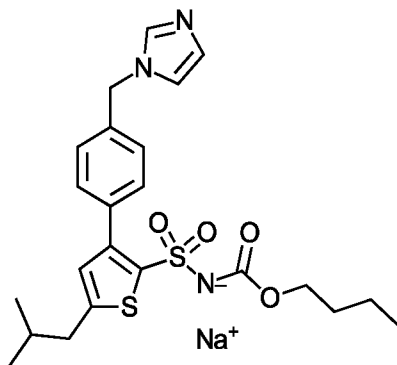
Калий ((3-(4-((2-(трет-бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)-5-изобутилтиофен-2-ил)сульфонил)(метоксикарбонил)амид



Указанное в заголовке соединение синтезировали, как описано для калий (бутоксикарбонил)((4'-((2-(2-гидроксипропан-2-ил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-5-изобутил-[1,1'-бифенил]-2-ил)сульфонил)амида с использованием метил-((3-(4-((2-(трет-бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)-5-изобутилтиофен-2-ил)сульфонил)карбамата (33,1 мг, 67 мкмоль, 1,0 экв.) и КОН (4,06 мг, 72,3 мкмоль, 1,08 экв.) в MeOH (0,59 М). Продукт получали в виде белого аморфного твердого вещества (29,7 мг, выход 87%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,77 (д, *J* = 8,3 Гц, 2H), 7,03 – 6,89 (м, 3H), 6,86 – 6,69 (м, 2H), 5,37 (с, 2H), 3,23 (с, 3H), 2,60 (д, *J* = 6,9 Гц, 6H), 1,91 – 1,70 (м, 1H), 1,31 (с, 9H), 0,93 (д, *J* = 6,6 Гц, 6H).

Пример 13

Натрий ((3-(4-((1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)-5-изобутилтиофен-2-ил)сульфонил)(бутоксикарбонил)амид

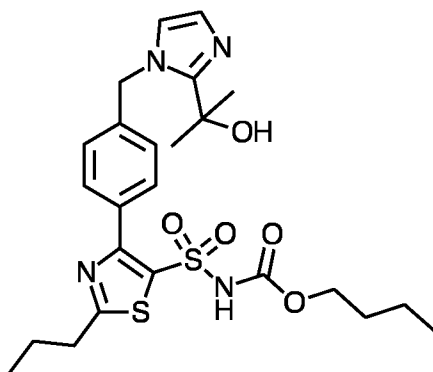


Раствор бутил-((3-(4-((1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)-5-изобутилтиофен-2-ил)сульфонил)карбамата (100 г, 0,210 моль) в дихлорметане (380 мл) фильтровали через гранулы целита. К фильтрату добавляли 3,3% раствор NaOH в метаноле (198 г) при 25-30 °С и выдерживали при перемешивании при той же температуре в течение 1 часа. Вышеупомянутый раствор концентрировали, получая около 200 мл, остаток охлаждали до 25-30 °С и добавляли 1,46 л изопропила. Полученный раствор концентрировали, получая около 400 мл маслянистого сиропа. К маслянистому сиропу при перемешивании медленно

добавляли гептан (1,18 л). Полученное твердое вещество фильтровали и промывали гептаном (200 мл). Твердую соль сушили при температуре ниже 50 °С в течение 8 ч с получением 85% выхода (89 г, 0,178 моль) натрий ((3-(4-((1Н-имидазол-1-ил)метил)фенил)-5-изобутилтиофен-2-ил)сульфонил)(бутоксикарбонил)амида (С21) в виде белого твердого вещества с чистотой по ВЭЖХ >98%.

Пример 14

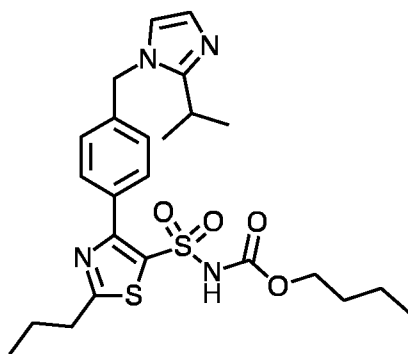
Бутил ((4-(4-((2-(2-гидроксипропан-2-ил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)фенил)-2-пропилтиазол-5-ил)сульфонил)карбамат



Указанное в заголовке соединение синтезировали, как описано для метил((4-(4-((2-(трет-бутил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)фенил)-2-изобутилтиазол-5-ил)сульфонил)карбамата с использованием соответствующего сульфонида (0,16 ммоль, 1 экв.) и триэтиламина (0,8 ммоль, 5 экв.), за исключением того, что смесь хранили над сухим льдом, при этом бутилхлорформиат (0,2 ммоль, 1,2 экв.) добавляли по каплям в течение приблизительно 2 мин и реакционную смесь перемешивали над сухим льдом в течение 10 мин. Неочищенный продукт очищали методом FCC вручную (0-5% с MeOH в ацетонитриле) и получали продукт в виде белого аморфного твердого вещества (48 мг, выход 55%). ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-*d*₄) δ 7,81 (д, *J* = 8,4 Гц, 2Н), 7,27 – 7,16 (м, 4Н), 5,63 (с, 2Н), 3,78 (т, *J* = 6,5 Гц, 2Н), 2,89 (дд, *J* = 8,0, 7,2 Гц, 2Н), 1,80 – 1,71 (м, 2Н), 1,58 (с, 6Н), 1,41 – 1,32 (м, 2Н), 1,20 – 1,14 (м, 2Н), 0,95 (т, *J* = 7,4 Гц, 3Н), 0,77 (т, *J* = 7,4 Гц, 3Н). ¹³C ЯМР (101 МГц, Метанол-*d*₄) δ 173,1, 157,2, 152,9, 151,7, 136,3, 133,5, 135,0, 130,1, 126,9, 123,3, 120,1, 69,3, 64,8, 51,2, 34,6, 30,7, 28,4, 22,9, 18,7, 12,7, 12,5. МСВР (ИЭР): расщ. для C₂₄H₃₃N₄O₅S₂⁺ [M+H]⁺ 521,1887; найдено: 521,1879.

Пример 15

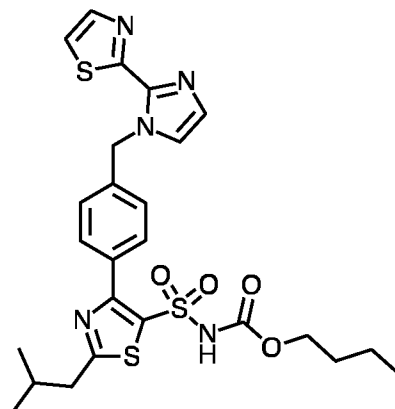
Бутил((4-(4-((2-изопропил-1Н-имидазол-1-ил)метил)фенил)-2-пропилтиазол-5-ил)сульфонил)карбамат



Указанное в заголовке соединение синтезировали, как описано для метил((4-(4-((2-(трет-бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)-2-изобутилтиазол-5-ил)сульфонил)карбамата с использованием соответствующего сульфонида (0,17 ммоль, 1 экв.) и триэтиламина (0,86 ммоль, 5 экв.), за исключением того, что смесь хранили над сухим льдом, при этом бутилхлорформиат (0,2 ммоль, 1,2 экв.) добавляли по каплям в течение приблизительно 2 мин и реакционную смесь перемешивали над сухим льдом в течение 10 мин. Неочищенный продукт очищали методом FCC вручную (0-5% с MeOH в ацетонитриле) и получали продукт в виде белого аморфного твердого вещества (51 мг, выход 58%). ¹H ЯМР (400 МГц, Ацетон-*d*₆) δ 8,32 – 8,19 (м, 2H), 7,8 – 7,16 (м, 3H), 7,01 (д, *J* = 1,5 Гц, 1H), 5,34 (с, 2H), 3,83 (т, *J* = 6,7 Гц, 2H), 3,26-3,18 (м, 1H), 2,97 – 2,85 (м, 2H), 1,80 (дт, *J* = 15,3, 7,6 Гц, 2H), 1,56 – 1,38 (м, 2H), 1,37 – 1,17 (м, 8H), 1,02 (т, *J* = 7,4 Гц, 3H), 0,86 (т, *J* = 7,4 Гц, 3H). ¹³C ЯМР (101 МГц, Ацетон-*d*₆) δ 169,4, 160,2, 152,6, 150,5, 137,9, 137,1, 134,1, 130,4, 126,0, 125,1, 120,1, 64,3, 48,9, 34,7, 31,1, 25,6, 22,8, 21,1, 19,0, 13,3, 13,1. МСВР (ИЭР): рассч. для C₂₄H₃₃N₄O₄S₂⁺ [M+H]⁺ 505,1938; найдено: 505,1930.

Пример 16

Бутил((2-изобутил-4-(4-((2-(тиазол-2-ил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)тиазол-5-ил)сульфонил)карбамат

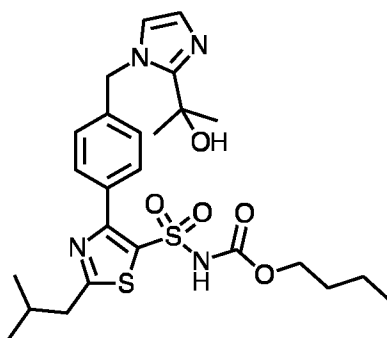


Указанное в заголовке соединение синтезировали, как описано для метил((4-(4-((2-(трет-бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)-2-изобутилтиазол-5-ил)сульфонил)карбамата с

использованием соответствующего сульфонида (0,11 ммоль, 1 экв.) и триэтиламина (0,54 ммоль, 5 экв.), за исключением того, что смесь хранили над сухим льдом, при этом бутилхлорформиат (0,13 ммоль, 1,2 экв.) добавляли по каплям в течение приблизительно 2 мин и реакционную смесь перемешивали над сухим льдом в течение 10 мин. Неочищенный продукт очищали методом FCC вручную (0-5% с MeOH в ацетонитриле) и получали продукт в виде белого аморфного твердого вещества (31 мг, выход 51%). ¹H ЯМР (400 МГц, Ацетон-*d*₆) δ 7,97 (д, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,89 (д, *J* = 3,3 Гц, 1H), 7,62 (д, *J* = 3,3 Гц, 1H), 7,37 (д, *J* = 1,2 Гц, 1H), 7,35 (д, *J* = 8,7 Гц, 2H), 7,11 (д, *J* = 1,2 Гц, 1H), 6,02 (с, 2H), 3,97 (т, *J* = 6,5 Гц, 2H), 2,92 (д, *J* = 7,1 Гц, 2H), 2,16 (дт, *J* = 13,5, 6,8 Гц, 1H), 1,52 – 1,42 (м, 2H), 1,30 – 1,19 (м, 2H), 1,03 (д, *J* = 6,6 Гц, 6H), 0,86 (т, *J* = 7,4 Гц, 3H). ¹³C ЯМР (101 МГц, Ацетон-*d*₆) δ 172,3, 160,1, 154,5, 153,0, 143,3, 140,2, 138,9, 132,8, 132,3, 130,1, 129,5, 127,0, 123,7, 120,0, 65,7, 49,9, 41,7, 30,5, 29,4, 21,6, 18,7, 13,1. МСВР (ИЭР): расщ. для C₂₅H₃₀N₅O₄S₃⁺ [M+H]⁺ 560,1454; найдено: 560,1453.

Пример 17

Бутил ((4-(4-((2-(2-гидроксипропан-2-ил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)-2-изобутилтиазол-5-ил)сульфонил)карбамат

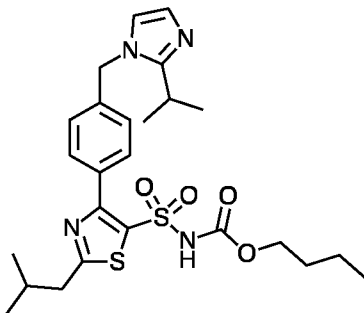


Указанное в заголовке соединение синтезировали, как описано для метил-((4-(4-((2-(трет-бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)-2-изобутилтиазол-5-ил)сульфонил)карбамата с использованием соответствующего сульфонида (0,18 ммоль, 1 экв.) и триэтиламина (0,9 ммоль, 5 экв.), за исключением того, что смесь хранили над сухим льдом, при этом бутилхлорформиат (0,22 ммоль, 1,2 экв.) добавляли по каплям в течение приблизительно 2 мин и реакционную смесь перемешивали над сухим льдом в течение 10 мин. Неочищенный продукт очищали методом FCC вручную (0-5% с MeOH в ацетонитриле) и получали продукт в виде белого аморфного твердого вещества (51 мг, выход 52%). ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-*d*₄) δ 7,94 (д, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,37 – 7,28 (м, 4H), 5,75 (с, 2H), 3,90 (т, *J* = 6,5 Гц, 2H), 2,90 (д, *J* = 7,2 Гц, 2H), 2,18-2,11 (м, 1H), 1,70 (с, 6H), 1,55 – 1,44 (м, 2H), 1,34 – 1,23 (м, 2H), 1,05 (д, *J* = 6,7 Гц, 6H), 0,89 (т, *J* = 7,4 Гц, 3H). ¹³C ЯМР (101 МГц, Метанол-*d*₄) δ 172,0, 157,3, 152,8, 151,6, 136,3, 135,3, 133,5, 130,1, 126,9, 123,3, 120,1, 69,4,

64,8, 51,2, 41,5, 30,7, 29,6, 28,4, 21,2, 18,7, 12,7. **МСВР (ИЭР)**: расщ. для $C_{19}H_{22}N_4O_4S_2$ $[M+H]^+$ 435,1155; найдено: 435,1174. **МСВР (ИЭР)**: расщ. для $C_{25}H_{35}N_4O_5S_2^+$ $[M+H]^+$ 535,2043; найдено: 535,2035.

Пример 18

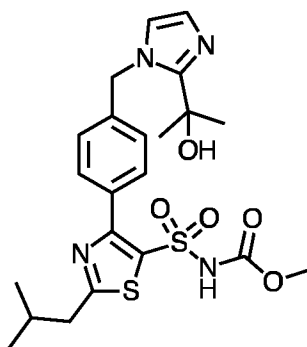
Бутил((2-изобутил-4-(4-((2-изопропил-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)тиазол-5-ил)сульфонил)карбамат



Указанное в заголовке соединение синтезировали, как описано для бутил-((4-(4-((2-(2-гидроксипропан-2-ил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)-2-пропилтиазол-5-ил)сульфонил)карбамата с использованием соответствующего сульфонида (80,0 мг, 0,191 ммоль) и бутилхлорформиата (29,6 мкл, 0,232 ммоль). Неочищенный продукт очищали с помощью FCC (0-5% с MeOH в MeCN) с получением продукта в виде белого аморфного твердого вещества (51 мг, выход 51%). **¹H ЯМР** (400 МГц, Ацетон-*d*₆) δ 8,26 (д, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,20 - 7,19 (м, 3H), 7,05 (д, *J* = 1,4 Гц, 1H), 5,36 (с, 2H), 3,83 (т, *J* = 6,7 Гц, 2H), 3,30 - 3,18 (м, 1H), 2,83 (д, *J* = 7,1 Гц, 2H), 2,20 - 2,08 (м, 1H), 1,49 - 1,40 (м, 2H), 1,33 - 1,21 (м, 8H), 1,02 (д, *J* = 6,6 Гц, 6H), 0,86 (т, *J* = 7,4 Гц, 3H). **¹³C ЯМР** (101 МГц, Ацетон-*d*₆) δ 168,4, 160,01, 152,5, 150,5, 138,0, 136,9, 134,1, 130,6, 126,1, 124,8, 120,2, 64,3, 49,0, 41,6, 31,1, 29,4, 25,6, 21,7, 21,0, 18,9, 13,2. **МСВР (ИЭР⁺)**: расщ. для $C_{25}H_{35}N_4O_4S_2^+$ $[M+H]^+$ 519,2094; найдено: 519,2084.

Пример 19

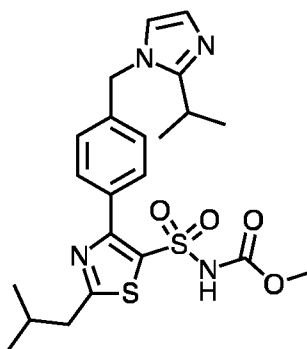
Метил-((4-(4-((2-(2-гидроксипропан-2-ил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)-2-изобутилтиазол-5-ил)сульфонил)карбамат



Указанное в заголовке соединение синтезировали, как описано для метил((4-(4-((2-(трет-бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)-2-изобутилтиазол-5-ил)сульфонил)карбамата с использованием соответствующего сульфонида (0,13 ммоль, 1 экв.) и триэтиламина (0,69 ммоль, 5 экв.), за исключением того, что смесь хранили над сухим льдом, при этом метилхлорформиат (0,16 ммоль, 1,2 экв.) добавляли по каплям в течение приблизительно 2 мин и реакционную смесь перемешивали над сухим льдом в течение 10 мин. Неочищенный продукт очищали с помощью FCC вручную (0-5% с MeOH в ацетонитриле) и получали продукт в виде белого аморфного твердого вещества (41 мг, выход 60%). ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-*d*₄) δ 7,81 (д, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,28 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,27 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,23 (д, *J* = 8,4 Гц, 2H), 5,64 (с, 2H), 3,37 (с, 3H), 2,79 (д, *J* = 7,2 Гц, 2H), 2,08 – 1,97 (м, 1H), 1,58 (с, 6H), 0,93 (д, *J* = 6,6 Гц, 6H). ¹³C ЯМР (101 МГц, Метанол-*d*₄) δ 172,2, 157,7, 152,9, 151,5, 135,9, 135,0, 133,7, 130,2, 126,9, 123,6, 119,3, 69,3, 51,5, 51,4, 41,4, 29,6, 28,2, 21,2. МСВР (ИЭР): расщ. для C₂₂H₂₉N₄O₅S₂⁺ [M+H]⁺ 493,1574; найдено: 493,1566.

Пример 20

Метил ((2-изобутил-4-(4-((2-изопропил-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)тиазол-5-ил)сульфонил)карбамат

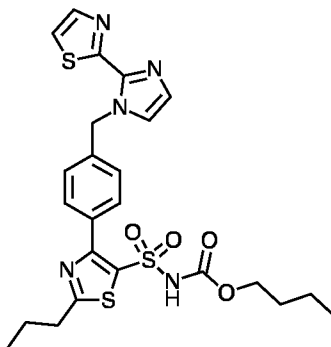


Указанное в заголовке соединение синтезировали, как описано для метил((4-(4-((2-(трет-бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)-2-изобутилтиазол-5-ил)сульфонил)карбамата с использованием соответствующего сульфонида (0,16 ммоль, 1 экв.) и триэтиламина (0,83 ммоль, 5 экв.), за исключением того, что смесь хранили над сухим льдом, при этом метилхлорформиат (0,2 ммоль, 1,2 экв.) добавляли по каплям в течение приблизительно 2

мин и реакционную смесь перемешивали над сухим льдом в течение 10 мин. Неочищенный продукт очищали методом FCC вручную (0-5% с MeOH в ацетонитриле) и получали продукт в виде белого аморфного твердого вещества (41 мг, выход 51%). ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 7,85 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,09 (д, J = 8,6 Гц, 2H), 7,05 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 6,95 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 5,20 (с, 2H), 3,32 (с, 3H), 3,14 – 3,05 (м, 1H), 2,76 (д, J = 7,2 Гц, 2H), 2,01 (дт, J = 13,5, 6,8 Гц, 1H), 1,13 (д, J = 6,9 Гц, 6H), 0,92 (д, J = 6,6 Гц, 6H). ¹³C ЯМР (101 МГц, Метанол-d₄) δ 171,0, 160,5, 153,1, 151,8, 136,8, 136,5, 133,5, 130,2, 126,0, 124,0, 120,4, 51,1, 49,0, 41,4, 29,6, 25,5, 21,2, 20,4. МСВР (ИЭР): рассч. для C₂₂H₂₉N₄O₄S₂⁺ [M+H]⁺ 477,1625; найдено: 477,1618.

Пример 21

Бутил ((2-пропил-4-(4-((2-(тиазол-2-ил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)тиазол-5-ил)сульфонил)карбамат

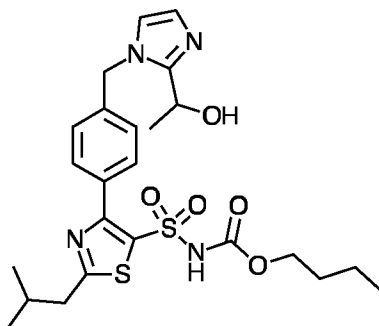


Указанное в заголовке соединение синтезировали, как описано для метил((4-(4-((2-(трет-бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)-2-изобутилтиазол-5-ил)сульфонил)карбамата с использованием соответствующего сульфонида (0,11 ммоль, 1 экв.) и триэтиламина (0,56 ммоль, 5 экв.), за исключением того, что смесь хранили над сухим льдом, при этом бутилхлорформиат (0,14 ммоль, 1,2 экв.) добавляли по каплям в течение приблизительно 2 мин и реакционную смесь перемешивали над сухим льдом в течение 10 мин. Неочищенный продукт очищали методом FCC вручную (0-5% с MeOH в ацетонитриле) и получали продукт в виде белого аморфного твердого вещества (37 мг, выход 60%). ¹H ЯМР (400 МГц, Ацетон-d₆) δ 7,95 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,89 (д, J = 3,3 Гц, 1H), 7,63 (д, J = 3,3 Гц, 1H), 7,38 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,35 (д, J = 8,7 Гц, 2H), 7,12 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 6,03 (с, 2H), 3,97 (т, J = 6,5 Гц, 2H), 3,02 (т, J = 7,5 Гц, 2H), 1,86 (г, J = 7,4 Гц, 2H), 1,52 – 1,41 (м, 2H), 1,29 – 1,19 (м, 2H), 1,04 (т, J = 7,4 Гц, 3H), 0,86 (т, J = 7,4 Гц, 3H). ¹³C ЯМР (101 МГц, Ацетон-d₆) δ 170,6, 160,2, 157,68, 151,9, 143,3, 140,2, 138,1, 135,8, 133,5, 130,2, 129,4, 126,8,

123,7, 119,9, 64,8, 50,0, 34,7, 30,9, 22,8, 18,8, 13,2, 13,0. **МСВР (ИЭР)**: расщ. для $C_{24}H_{28}N_5O_4S_3^+$ $[M+H]^+$ 546,1298; найдено: 546,1295.

Пример 22

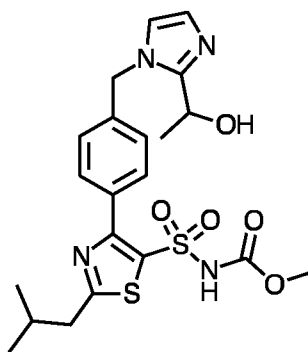
Бутил-((4-(4-((2-(1-гидроксиэтил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)-2-изобутилтиазол-5-ил)сульфонил)карбамат



Указанное в заголовке соединение синтезировали, как описано для метил((4-(4-((2-(трет-бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)-2-изобутилтиазол-5-ил)сульфонил)карбамата с использованием соответствующего сульфонида (0,13 ммоль, 1 экв.) и триэтиламина (0,68 ммоль, 5 экв.), за исключением того, что смесь хранили над сухим льдом, при этом бутилхлорформиат (0,16 ммоль, 1,2 экв.) добавляли по каплям в течение приблизительно 2 мин и реакционную смесь перемешивали над сухим льдом в течение 10 мин. Неочищенный продукт очищали методом FCC вручную (0-5% с MeOH в ацетонитриле) и получали продукт в виде белого аморфного твердого вещества (44 мг, выход 64%). **¹H ЯМР** (400 МГц, Ацетонитрил-*d*₃) δ 8,04 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,19 (д, J = 7,9 Гц, 2H), 7,06 (с, 1H), 6,99 (с, 1H), 5,42 – 5,24 (м, 2H), 5,00 – 4,96 (м, 1H), 3,83 (т, J = 6,6 Гц, 2H), 2,85 (с, 2H), 2,11 (дт, J = 13,5, 6,7 Гц, 1H), 1,55 – 1,39 (м, 5H), 1,32 – 1,20 (м, 2H), 1,02 (д, J = 6,7 Гц, 6H), 0,88 (т, J = 7,4 Гц, 3H). **¹³C ЯМР** (101 МГц, Ацетонитрил-*d*₃) δ 170,2, 159,8, 151,5, 138,1, 137,3, 134,6, 130,7, 127,1, 125,2, 121,9, 121,7, 64,9, 62,4, 49,9, 42,1, 31,5, 30,0, 22,3, 22,1, 19,5, 13,7. **МСВР (ИЭР)**: расщ. для $C_{24}H_{33}N_4O_5S_2^+$ $[M+H]^+$ 521,1887; найдено: 521,1891.

Пример 23

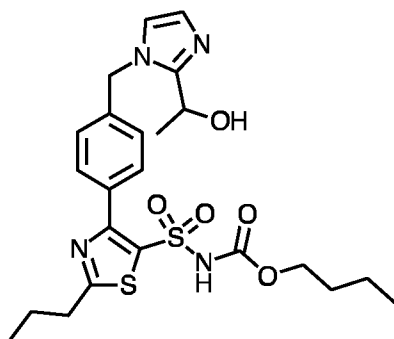
Метил-((4-(4-((2-(1-гидроксиэтил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)-2-изобутилтиазол-5-ил)сульфонил)карбамат



Указанное в заголовке соединение синтезировали, как описано для метил((4-(4-((2-(трет-бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)-2-изобутилтиазол-5-ил)сульфонил)карбамата с использованием соответствующего сульфонида (0,13 ммоль, 1 экв.) и триэтиламина (0,65 ммоль, 5 экв.), за исключением того, что смесь хранили над сухим льдом, при этом метилхлорформиат (0,16 ммоль, 1,2 экв.) добавляли по каплям в течение приблизительно 2 мин и реакционную смесь перемешивали над сухим льдом в течение 10 мин. Неочищенный продукт очищали методом FCC вручную (0-5% с MeOH в ацетонитриле) и получали продукт в виде белого аморфного твердого вещества (31 мг, выход 49%). ¹H ЯМР (400 МГц, Ацетон-*d*₆) δ 8,06 (д, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,35 (д, *J* = 1,7 Гц, 1H), 7,26 (д, *J* = 8,1 Гц, 2H), 7,21 (д, *J* = 1,7 Гц, 1H), 5,63 (с, 2H), 5,31 (кв, *J* = 6,7 Гц, 1H), 3,51 (с, 3H), 2,92 (д, *J* = 7,1 Гц, 2H), 2,21 – 2,14 (м, 1H), 1,56 (д, *J* = 6,7 Гц, 3H), 1,05 (д, *J* = 6,7 Гц, 6H). ¹³C ЯМР (101 МГц, Ацетон-*d*₆) δ 171,2, 156,0, 152,7, 150,2, 142,6, 136,2, 134,0, 130,3, 126,6, 122,2, 121,8, 61,8, 51,7, 50,0, 41,7, 29,4, 21,7, 21,6. МСВР (ИЭР): рассч. для C₂₁H₂₇N₄O₅S₂⁺ [M+H]⁺ 479,1417; найдено: 479,1418.

Пример 24

Бутил-((4-(4-((2-(1-гидроксиэтил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)-2-пропилтиазол-5-ил)сульфонил)карбамат

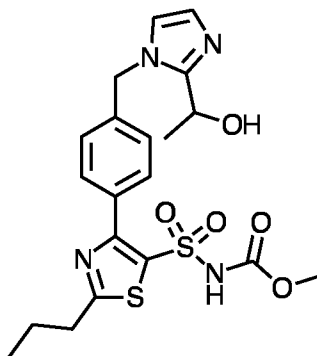


Указанное в заголовке соединение синтезировали, как описано для метил((4-(4-((2-(трет-бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)-2-изобутилтиазол-5-ил)сульфонил)карбамата с использованием соответствующего сульфонида (0,14 ммоль, 1 экв.) и триэтиламина (0,68 ммоль, 5 экв.), за исключением того, что смесь хранили над сухим льдом, при этом

бутилхлорформиат (0,16 ммоль, 1,2 экв.) добавляли по каплям в течение приблизительно 2 мин и реакционную смесь перемешивали над сухим льдом в течение 10 мин. Неочищенный продукт очищали методом FCC вручную (0-5% с MeOH в ацетонитриле) и получали продукт в виде белого аморфного твердого вещества (38 мг, выход 55%). ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-*d*₄) δ 7,95 (д, *J* = 8,3 Гц, 2H), 7,41 (д, *J* = 1,8 Гц, 1H), 7,39 – 7,29 (м, 3H), 5,50 (д, *J* = 2,2 Гц, 2H), 5,13 (кв, *J* = 6,6 Гц, 1H), 3,88 (т, *J* = 6,5 Гц, 2H), 3,13 – 2,92 (м, 2H), 1,97 – 1,79 (м, 2H), 1,56 (д, *J* = 6,6 Гц, 3H), 1,50 – 1,44 (м, 2H), 1,33 – 1,26 (м, 2H), 1,07 (т, *J* = 7,4 Гц, 3H), 0,89 (т, *J* = 7,4 Гц, 3H). ¹³C ЯМР (101 МГц, Метанол-*d*₄) δ 172,7, 158,2, 152,3, 150,0, 135,8, 135,5, 133,8, 130,2, 126,4, 122,4, 120,5, 64,6, 61,1, 50,1, 34,6, 30,7, 23,0, 20,5, 18,7, 12,7, 12,5. МСВР (ИЭР): расщ. для C₂₃H₃₁N₄O₅S₂⁺ [M+H]⁺ 507,1730; найдено: 507,1735.

Пример 25

Метил-((4-(4-((2-(1-гидроксиэтил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)-2-пропилтиазол-5-ил)сульфонил)карбамат

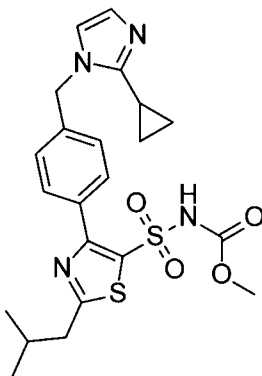


Указанное в заголовке соединение синтезировали, как описано для метил((4-(4-((2-(трет-бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)-2-изобутилтиазол-5-ил)сульфонил)карбамата с использованием соответствующего сульфонида (0,13 ммоль, 1 экв.) и триэтиламина (0,68 ммоль, 5 экв.), за исключением того, что смесь хранили над сухим льдом, при этом метилхлорформиат (0,16 ммоль, 1,2 экв.) добавляли по каплям в течение приблизительно 2 мин и реакционную смесь перемешивали над сухим льдом в течение 10 мин. Неочищенный продукт очищали методом FCC вручную (0-5% с MeOH в ацетонитриле) и получали продукт в виде белого аморфного твердого вещества (31 мг, выход 49%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,13 (д, *J* = 8,1 Гц, 2H), 7,63 (д, *J* = 1,8 Гц, 1H), 7,52 (д, *J* = 1,8 Гц, 1H), 7,30 (д, *J* = 8,1 Гц, 2H), 6,21 (с, 1H), 5,48 (с, 2H), 5,16 (кв, *J* = 6,6 Гц, 1H), 3,31 (с, 3H), 2,90 (т, *J* = 7,5 Гц, 2H), 1,75 (кв, *J* = 7,4 Гц, 2H), 1,44 (д, *J* = 6,5 Гц, 3H), 0,98 (т, *J* = 7,3 Гц, 3H). ¹³C ЯМР (101 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 170,1, 163,5, 158,7, 150,1, 149,8, 135,5, 134,3,

130,6, 127,3, 123,0, 121,0, 60,7, 51,7, 50,1, 34,8, 23,0, 22,2, 13,9. **МСВР (ИЭР):** рассч. для $C_{20}H_{25}N_4O_5S_2^+$ $[M+H]^+$ 465,1261; найдено: 465,1267.

Пример 26

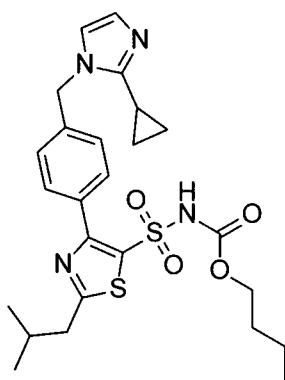
Метил-((4-(4-((2-циклопропил-1Н-имидазол-1-ил)метил)фенил)-2-изобутилтиазол-5-ил)сульфонил)карбамат



Указанное в заголовке соединение синтезировали, как описано для метил((4-(4-((2-(трет-бутил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)фенил)-2-изобутилтиазол-5-ил)сульфонил)карбамата с использованием соответствующего сульфонида (0,12 ммоль, 1 экв.) и триэтиламина (0,60 ммоль, 5 экв.), за исключением того, что смесь хранили над сухим льдом, при этом метилхлорформиат (0,14 ммоль, 1,2 экв.) добавляли по каплям в течение приблизительно 2 мин и реакционную смесь перемешивали над сухим льдом в течение 10 мин. Неочищенный продукт очищали методом FCC вручную (0-5% с MeOH в ацетонитриле) и получали продукт в виде белого аморфного твердого вещества (31 мг, выход 54%). **¹H ЯМР** (400 МГц, Метанол-*d*₄) δ 7,98 (д, J = 8,3 Гц, 2Н), 7,48 (д, J = 2,0 Гц, 1Н), 7,35 (д, J = 8,2 Гц, 2Н), 7,31 (д, J = 2,0 Гц, 1Н), 5,51 (с, 2Н), 3,46 (с, 3Н), 2,89 (д, J = 7,2 Гц, 2Н), 2,25 – 2,07 (м, 2Н), 1,26 – 1,17 (м, 2Н), 1,07 – 1,04 (м, 8Н). **¹³C ЯМР** (101 МГц, Метанол-*d*₄) δ 171,4, 159,5, 152,0, 148,8, 136,3, 134,9, 134,1, 130,3, 126,9, 122,2, 118,9, 51,2, 50,3, 41,4, 29,6, 21,2, 6,8, 5,5. **МСВР (ИЭР):** рассч. для $C_{22}H_{27}N_4O_4S_2^+$ $[M+H]^+$ 475,1468; найдено: 475,1457.

Пример 27

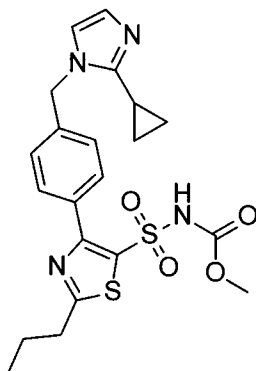
Бутил-((4-(4-((2-циклопропил-1Н-имидазол-1-ил)метил)фенил)-2-изобутилтиазол-5-ил)сульфонил)карбамат



Указанное в заголовке соединение синтезировали, как описано для метил((4-(4-((2-(трет-бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)-2-изобутилтиазол-5-ил)сульфонил)карбамата с использованием соответствующего сульфонида (0,12 ммоль, 1 экв.) и триэтиламина (0,60 ммоль, 5 экв.), за исключением того, что смесь хранили над сухим льдом, при этом метилхлорформиат (0,15 ммоль, 1,2 экв.) добавляли по каплям в течение приблизительно 2 мин и реакционную смесь перемешивали над сухим льдом в течение 10 мин. Неочищенный продукт очищали методом FCC вручную (0-5% с MeOH в ацетонитриле) и получали продукт в виде белого аморфного твердого вещества (38 мг, выход 61%). ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-*d*₄) δ 7,97 (д, *J* = 8,1 Гц, 2H), 7,48 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,36 (д, *J* = 8,0 Гц, 2H), 7,31 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 5,52 (с, 2H), 3,87 (т, *J* = 6,5 Гц, 2H), 2,90 (д, *J* = 7,2 Гц, 2H), 2,27 – 2,08 (м, 2H), 1,48 (д.кв., *J* = 8,5, 6,6 Гц, 2H), 1,37 – 1,26 (м, 2H), 1,26 – 1,19 (м, 2H), 1,06 – 1,05 (м, 8H), 0,89 (т, *J* = 7,4 Гц, 3H). ¹³C ЯМР (126 МГц, Метанол-*d*₄) δ 171,6, 158,5, 152,1, 136,2, 148,9, 135,0, 134,0, 130,3, 126,9, 122,1, 119,1, 64,5, 50,3, 41,4, 30,8, 29,6, 21,2, 18,7, 12,7, 6,8, 5,5. МСВР (ИЭР): рассч. для C₂₅H₃₃N₄O₄S₂⁺ [M+H]⁺ 517,1938; найдено: 517,1950.

Пример 28

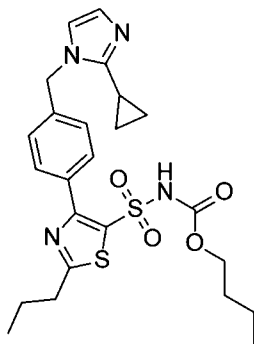
Метил-((4-(4-((2-циклопропил-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)-2-пропилтиазол-5-ил)сульфонил)карбамат



Указанное в заголовке соединение синтезировали, как описано для метил((4-(4-((2-(трет-бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)-2-изобутилтиазол-5-ил)сульфонил)карбамата с использованием соответствующего сульфонида (0,15 ммоль, 1 экв.) и триэтиламина (0,73 ммоль, 5 экв.), за исключением того, что смесь хранили над сухим льдом, при этом метилхлорформиат (0,15 ммоль, 1,2 экв.) добавляли по каплям в течение около 2 мин и реакционную смесь перемешивали над сухим льдом в течение 10 мин. Неочищенный продукт очищали с помощью FCC вручную (0-5% с MeOH в ацетонитриле) и получали продукт в виде белого аморфного твердого вещества (41 мг, выход 60%). ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-*d*₄) δ 7,97 (д, *J* = 8,3 Гц, 2H), 7,50 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 7,36 (д, *J* = 8,1 Гц, 2H), 7,34 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 5,52 (с, 2H), 3,47 (с, 3H), 3,00 (т, *J* = 7,6 Гц, 2H), 2,26 – 2,17 (м, 1H), 1,86 (кв, *J* = 7,4 Гц, 2H), 1,23 (дд, *J* = 8,4, 2,5 Гц, 2H), 1,07 – 1,05 (м, 5H). ¹³C ЯМР (101 МГц, Метанол-*d*₄) δ 172,6, 159,3, 152,1, 148,8, 136,0, 134,8, 134,1, 130,3, 127,0, 122,2, 118,6, 51,3, 50,4, 34,6, 23,0, 12,5, 6,9, 5,5. МСВР (ИЭР): рассч. для C₂₁H₂₅N₄O₄S₂⁺ [M+H]⁺ 461,1312; найдено: 461,1309.

Пример 29

Бутил((4-(4-((2-циклопропил-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)-2-пропилтиазол-5-ил)сульфонил)карбамат

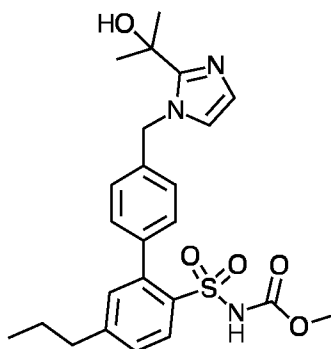


Указанное в заголовке соединение синтезировали, как описано для метил((4-(4-((2-(трет-бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)-2-изобутилтиазол-5-ил)сульфонил)карбамата с использованием соответствующего сульфонида (0,15 ммоль, 1 экв.) и триэтиламина (0,74 ммоль, 5 экв.), за исключением того, что смесь хранили над сухим льдом, при этом метилхлорформиат (0,15 ммоль, 1,2 экв.) добавляли по каплям в течение приблизительно 2 мин и реакционную смесь перемешивали над сухим льдом в течение 10 мин. Неочищенный продукт очищали методом FCC вручную (0-5% с MeOH в ацетонитриле) и получали продукт в виде белого аморфного твердого вещества (44 мг, выход 59%). ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-*d*₄) δ 7,97 (д, *J* = 7,9 Гц, 2H), 7,49 (д, *J* = 2,2 Гц, 1H), 7,37 (д, *J* = 8,0 Гц, 2H), 7,32 (с, 1H), 5,51 (с, 2H), 3,89 (т, *J* = 6,5 Гц, 2H), 2,99 (т, *J* = 7,6 Гц, 2H), 2,26 –

2,13 (м, 1H), 1,85 (кв, $J = 7,4$ Гц, 2H), 1,47 (дд, $J = 8,5, 6,2$ Гц, 2H), 1,34 – 1,16 (м, 4H), 1,08 – 1,04 (м, 5H), 0,88 (т, $J = 7,4$ Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, Метанол- d_4) δ 172,9, 157,7, 152,5, 148,7, 135,5, 134,9, 133,9, 130,3, 127,1, 122,3, 118,4, 64,7, 50,4, 34,6, 30,7, 23,0, 18,7, 12,7, 12,6, 7,1, 5,5. МСВР (ИЭР): расщ. для $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_2^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 503,1781; найдено: 503,1778.

Пример 30А

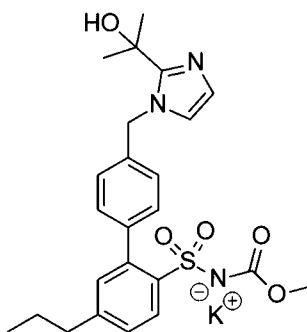
Метил ((4'-((2-(2-гидроксипропан-2-ил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-5-пропил-[1,1'-бифенил]-2-ил)сульфонил)карбамат



Указанное в заголовке соединение синтезировали, как описано для метил-((4'-((2-(трет-бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-5-пропил-[1,1'-бифенил]-2-ил)сульфонил)карбамата с использованием соответствующего бутилкарбамата (17,7 мг, 34,6 мкмоль) и очисткой с помощью FCC (2-4% MeOH в CH_2Cl_2) с получением продукта в виде белого аморфного твердого вещества (15,6 мг, 96%). ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,05 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,45 – 7,32 (м, 3H), 7,25 (д, $J = 7,9$ Гц, 2H), 7,12 (д, $J = 1,6$ Гц, 1H), 7,08 (д, $J = 1,8$ Гц, 1H), 7,03 (д, $J = 1,6$ Гц, 1H), 5,67 (с, 2H), 3,49 (с, 3H), 2,67 (т, $J = 7,7$ Гц, 2H), 1,74 – 1,60 (м, 2H), 1,66 (с, 6H), 0,96 (т, $J = 7,4$ Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, Метанол- d_4) δ 155,8, 153,3, 149,0, 141,9, 140,9, 137,7, 137,5, 133,5, 131,1, 130,8, 128,6, 127,9, 124,5, 123,8, 71,1, 53,1, 52,0, 38,6, 30,3, 25,3, 14,1. МСВР (ИЭР $^+$) расщ. для $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 472,1901; найдено: 472,1897.

Пример 30В

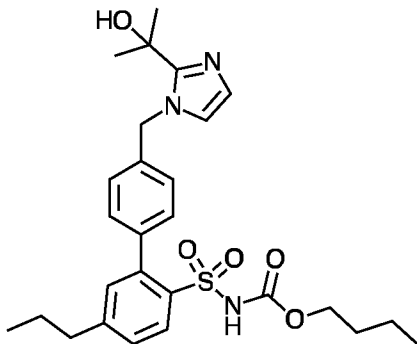
Калий (метоксикарбонил) ((4'-((2-(2-гидроксипропан-2-ил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-5-пропил-[1,1'-бифенил]-2-ил)сульфонил)амид



Указанное в заголовке соединение синтезировали, как описано для калия (бутоксикарбонил)((4'-((2-(трет-бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-5-пропил-[1,1'-бифенил])-2-ил)сульфонил)амида с использованием соответствующего метилкарбамата (13,3 мг, 28 мкмоль) и КОН (1,70 мг, 30,2 мкмоль). Продукт получали в виде белого аморфного твердого вещества (14,3 мг, выход >99%). **¹H ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,86 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,40 (д, *J* = 7,9 Гц, 2H), 7,21 – 7,14 (м, 1H), 7,10 (д, *J* = 8,0 Гц, 2H), 6,94 (с, 1H), 6,89 (с, 1H), 6,75 (с, 1H), 5,53 (с, 2H), 3,15 (с, 3H), 2,55 (т, *J* = 7,9 Гц, 4H), 1,67 – 1,52 (м, 2H), 1,51 (с, 6H), 0,89 (т, *J* = 7,2 Гц, 3H).

Пример 31А

Бутил-((4'-((2-(2-гидроксипропан-2-ил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-5-пропил-[1,1'-бифенил])-2-ил)сульфонил)карбамат

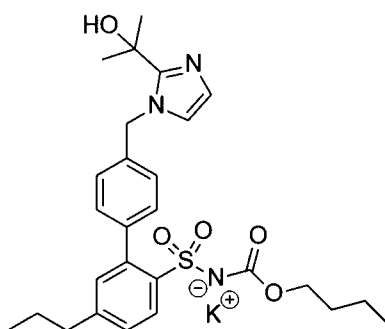


Указанное в заголовке соединение синтезировали, как описано для метил((4-(4'-((2-(трет-бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)-2-изобутилтиазол-5-ил)сульфонил)карбамата с использованием соответствующего сульфонида (74,3 мг, 0,156 ммоль) и бутилхлорформиата (27,5 мкл, 0,216 ммоль). Неочищенный продукт очищали с помощью FCC (5% MeOH в ДХМ) с получением продукта в виде белого аморфного твердого вещества (39 мг, выход 47%). **¹H ЯМР** (400 МГц, Ацетон-*d*₆) δ 8,10 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,45 (дд, *J* = 8,2, 1,8 Гц, 1H), 7,34 (д, *J* = 7,9 Гц, 2H), 7,26 (д, *J* = 7,9 Гц, 2H), 7,16 (д, *J* = 1,8 Гц, 1H), 6,92 (2, 1H), 6,81 (с, 1H), 5,65 (с, 2H), 3,95 (т, *J* = 6,5 Гц, 2H), 2,71 (т, *J* = 7,6 Гц, 2H), 1,70 (п, *J* = 7,5 Гц, 2H), 1,63 (с, 6H), 1,51 – 1,38 (м, 2H), 1,30 – 1,14 (м, 2H), 0,95 (т, *J* = 7,3

Гц, 3Н), 0,85 (т, $J = 7,4$ Гц, 3Н). ^{13}C ЯМР (101 МГц, Ацетон- d_6) δ 153,0, 151,8, 149,1, 141,7, 139,5, 138,7, 136,6, 133,4, 131,2, 130,2, 128,4, 127,7, 126,5, 122,2, 71,1, 66,4, 50,9, 38,1, 31,3, 30,9, 24,9, 19,4, 14,0, 13,9. МСВР (ИЭР $^+$) рассч. для $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 514,2370; найдено: 514,2371.

Пример 31В

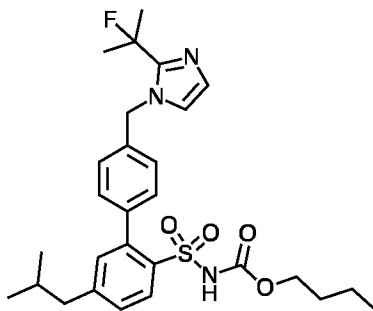
Калий (бутоксикарбонил) ((4'-((2-(2-гидроксипропан-2-ил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)-5-пропил-[1,1'-бифенил]-2-ил)сульфонил)амид



Указанное в заголовке соединение синтезировали, как описано для калия (бутоксикарбонил)((4'-((2-(трет-бутил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)-5-пропил-[1,1'-бифенил]-2-ил)сульфонил)амида с использованием соответствующего бутилкарбамата (15,0 мг, 29,0 мкмоль), и КОН (1,76 мг, 31,3 мкмоль) в МеОН (1,0 мл). Продукт получали в виде белого аморфного твердого вещества (15,7 мг, выход 99%). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,86 (д, $J = 8,1$ Гц, 1Н), 7,53 – 7,34 (м, 2Н), 7,15 (дд, $J = 8,1, 1,9$ Гц, 1Н), 7,10 (д, $J = 8,1$ Гц, 2Н), 6,93 (д, $J = 1,3$ Гц, 1Н), 6,88 (д, $J = 1,8$ Гц, 1Н), 6,74 (д, $J = 1,3$ Гц, 1Н), 5,53 (с, 2Н), 5,43 (с, 1Н), 3,54 (т, $J = 6,5$ Гц, 2Н), 2,60 – 2,49 (м, 2Н), 1,68 – 1,54 (м, 2Н), 1,52 (с, 6Н), 1,45 – 1,26 (м, 2Н), 1,26 – 1,14 (м, 2Н), 0,89 (т, $J = 7,3$ Гц, 3Н), 0,83 (т, $J = 7,3$ Гц, 3Н).

Пример 32

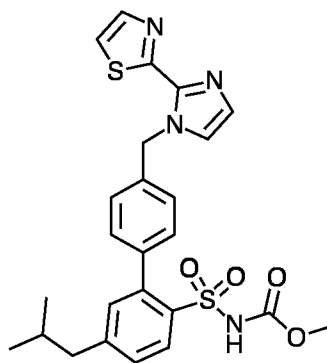
Бутил-((4'-((2-(2-фторпропан-2-ил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)-5-изобутил-[1,1'-бифенил]-2-ил)сульфонил)карбамат



Соответствующий бутилкарбамат (19,0 мг, 36,1 мкмоль, 1 экв.) растворяли в CH_2Cl_2 (1 мл). Раствор охлаждали до $-40\text{ }^\circ\text{C}$. По каплям добавляли DAST (6,7 мкл, 50,5 мкмоль, 1,4 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при температуре ниже $-20\text{ }^\circ\text{C}$. Реакцию гасили водой, экстрагировали CH_2Cl_2 (3×5 мл), промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (5 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (30-70% MeCN в воде с добавкой 0,05% муравьиной кислоты) с получением продукта в виде белого аморфного твердого вещества (6,20 мг, 36%). ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,06 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,42 – 7,25 (м, 3H), 7,25 – 7,14 (м, 2H),), 7,10 – 7,06 (м, 1H), 7,03 (д, $J = 1,6$ Гц, 1H), 6,94 (д, $J = 1,4$ Гц, 1H), 5,44 (с, 2H), 4,09 – 3,81 (м, 2H), 2,56 (д, $J = 7,2$ Гц, 2H), 1,99 – 1,87 (м, 1H), 1,79 (д, $J = 21,7$ Гц, 6H), 1,55 – 1,36 (м, 2H), 1,30 – 1,14 (м, 2H), 0,91 (д, $J = 6,6$ Гц, 6H), 0,85 (т, $J = 7,4$ Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, Метанол- d_4) δ 152,4, 149,3 (д, $^2J_{\text{C-F}} = 24,6$ Гц), 148,5, 141,5, 139,7, 137,4, 135,7, 134,1, 130,9, 130,4, 129,2, 127,4, 127,0, 123,4, 94,5 (д, $^1J_{\text{C-F}} = 165,5$ Гц), 66,9, 51,3 (д, $^4J_{\text{C-F}} = 8,9$ Гц), 45,6, 31,2, 30,8, 28,1 (д, $^2J_{\text{C-F}} = 24,5$ Гц), 22,6, 19,5, 13,9. ^{19}F ЯМР (376 МГц, Метанол- d_4) δ -140,02 (гепт, $J = 21,7$ Гц). МСВР (ИЭР $^+$): рассч. для $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}^+ [\text{M}+\text{H}]^+$ 530,2489; найдено: 530,2482.

Пример 33А

Метил-((5-изобутил-4'-((2-(тиазол-2-ил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-2-ил)сульфонил)карбамат

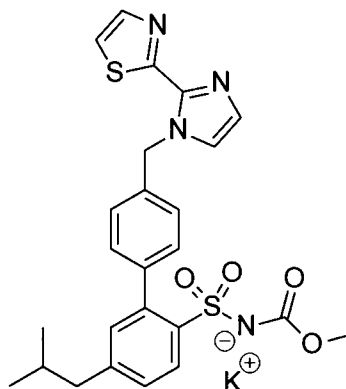


Указанное в заголовке соединение синтезировали, как описано для метил-((4'-((2-(трет-бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-5-пропил-[1,1'-бифенил]-2-ил)сульфонил)карбамата с использованием соответствующего бутилкарбамата (18,8 мг, 34,0 мкмоль). Неочищенный продукт концентрировали и очищали методом FCC (4-6% MeOH в CH₂Cl₂) с получением продукта в виде белого аморфного твердого вещества (17,3 мг, выход 90%). ¹H ЯМР^a (400 МГц, Метанол-d₄) δ 8,06 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,85 (д, *J* = 3,2 Гц, 1H), 7,48 (т, *J* = 3,3 Гц, 1H), 7,36 – 7,24 (м, 5H), 7,21 – 7,16 (м, 1H), 7,10 (д, *J* = 1,3 Гц, 1H), 7,03 (д, *J* = 1,8 Гц, 1H), 5,91 (с, 2H), 3,55 (с, 3H), 2,52 (д, *J* = 7,2 Гц, 2H), 1,97 – 1,80 (м, 1H), 0,88 (д, *J* = 6,6 Гц, 6H). ¹³C ЯМР^a (101 МГц, Метанол-d₄) δ 159,6, 152,7, 148,5, 144,1, 141,5, 141,0, 139,6, 137,3, 135,3, 134,0, 130,9, 130,3, 129,5, 129,1, 127,7, 124,3, 121,0, 53,4, 51,2, 45,6, 30,7, 22,6. МСВР (ИЭР⁺) расщ. для C₂₅H₂₇N₄O₄S₂⁺ [M+H]⁺ 511,1471; найдено: 511,1480.

[α] Спектр записывали в смеси MeOD и CDCl₃.

Пример 33В

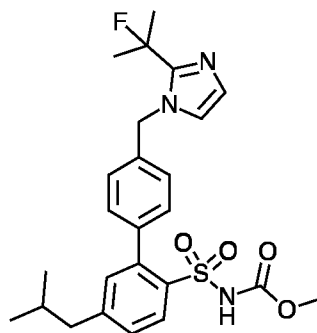
Калий (метоксикарбонил) ((5-изобутил-4'-((2-(тиазол-2-ил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-2-ил)сульфонил)амид



Указанное в заголовке соединение синтезировали, как описано для калий ((3-(4'-((2-(трет-бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)-5-изобутилтиофен-2-ил)сульфонил)(метоксикарбонил)амида с использованием__метил-((5-изобутил-4'-((2-(тиазол-2-ил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-2-ил)сульфонил)карбамата (107 мг, 0,261 ммоль) и бутилхлорформиата (45,8 мкл, 0,360 ммоль). Продукт получали в виде белого аморфного твердого вещества (48 мг, 36%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,96 (д, *J* = 3,3 Гц, 1H), 7,85 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,77 (д, *J* = 3,3 Гц, 1H), 7,50 (д, *J* = 1,2 Гц, 1H), 7,38 (д, *J* = 8,0 Гц, 2H), 7,23 – 7,03 (м, 4H), 6,83 (с, 1H), 5,89 (с, 2H), 3,10 (с, 3H), 2,43 (д, *J* = 7,0 Гц, 2H), 1,94 – 1,74 (м, 1H), 0,85 (д, *J* = 6,6 Гц, 6H).

Пример 34

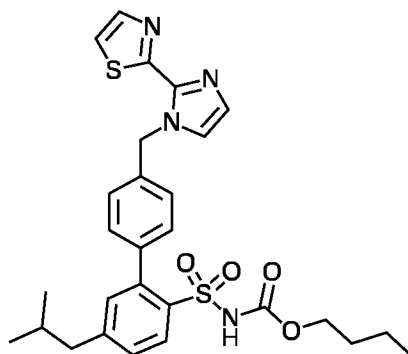
Метил-((4'-((2-(2-фторпропан-2-ил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)-5-изобутил-[1,1'-бифенил]-2-ил)сульфонил)карбамат



Указанное в заголовке соединение синтезировали, как описано для бутил-((4'-((2-(2-фторпропан-2-ил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)-5-изобутил-[1,1'-бифенил]-2-ил)сульфонил)карбамата с использованием соответствующего метилкарбамата (18,2 мг, 35,6 мкмоль) и очистки с помощью ВЭЖХ (30-70% MeCN в воде с добавкой 0,05% муравьиной кислоты) с получением продукта в виде белого аморфного твердого вещества (6,20 мг, 36%). ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-*d*₄) δ 8,06 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,52 – 7,23 (м, 6H), 7,20 (с, 1H), 7,09 (с, 1H), 5,54 (с, 2H), 3,56 (с, 3H), 2,58 (д, *J* = 7,2 Гц, 2H), 2,01 – 1,90 (м, 1H), 1,84 (д, *J* = 21,9 Гц, 6H), 0,92 (д, *J* = 6,6 Гц, 6H). ¹³C ЯМР (101 МГц, Метанол-*d*₄) δ 153,3, 149,1 (д, ²*J*_{C-F} = 19,4 Гц), 149,1, 141,9, 140,7, 137,0, 136,2, 134,4, 131,3, 130,8, 129,6, 128,1, 124,9, 124,6, 94,4 (д, ¹*J*_{C-F} = 168,1 Гц), 53,5, 52,2 (д, ⁴*J*_{C-F} = 8,4 Гц), 45,8, 31,2, 27,7 (д, ²*J*_{C-F} = 24,5 Гц), 22,6. ¹⁹F ЯМР (376 МГц, Метанол-*d*₄) δ -140,67 (гепт., *J* = 21,6 Гц). МСВР (ИЭР⁺) расщ. для C₂₅H₃₁N₃O₄S⁺ [M+H]⁺ 488,2019; найдено: 488,2019.

Пример 35А

Бутил ((5-изобутил-4'-((2-(тиазол-2-ил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-2-ил)сульфонил)карбамат

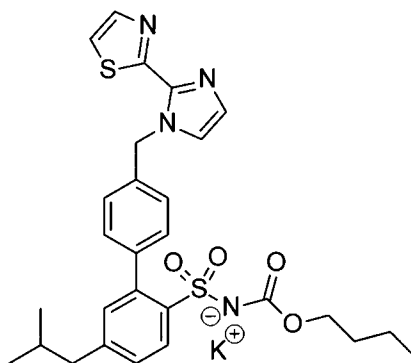


Указанное в заголовке соединение синтезировали, как описано для бутил-((4'-((2(трет-бутил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)-5-пропил-[1,1'-бифенил]-2-ил)сульфонил)карбамата с использованием соответствующего сульфонида (92,7 мг, 0,205 ммоль) и бутилхлорформиата (36,0 мкл, 0,238 мкмоль). Продукт получали в виде белого аморфного

твёрдого вещества (40,7 мг, 36%). ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,05 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,86 (д, $J = 3,3$ Гц, 1H), 7,58 (д, $J = 3,3$ Гц, 1H), 7,39 – 7,17 (м, 6H), 7,10 (д, $J = 1,3$ Гц, 1H), 6,99 (д, $J = 1,8$ Гц, 1H), 5,93 (с, 2H), 3,91 (т, $J = 6,4$ Гц, 2H), 2,50 (д, $J = 7,2$ Гц, 2H), 1,93 – 1,75 (м, 1H), 1,48 – 1,35 (м, 2H), 1,25 – 1,13 (м, 2H), 0,87 (д, $J = 6,6$ Гц, 6H), 0,83 (т, $J = 7,4$ Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, Метанол- d_4) δ 160,0, 152,7, 148,9, 144,6, 142,0, 141,4, 140,1, 138,1, 136,3, 134,4, 131,3, 130,6, 129,9, 129,4, 128,2, 125,1, 121,6, 67,0, 51,4, 45,7, 31,6, 31,1, 22,6, 19,8, 13,9. МСВР (APCI $^+$) расщ. для $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_2^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 553,1938; найдено: 553,1935.

Пример 35В

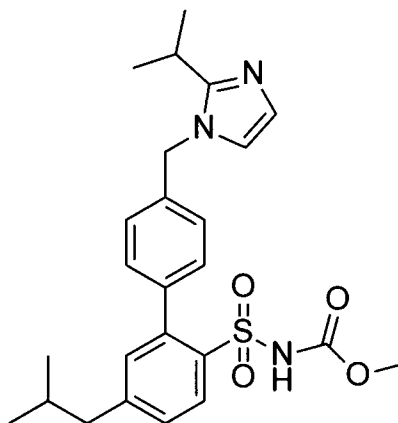
Калий (бутоксикарбонил) ((5-изобутил-4'-((2-(тиазол-2-ил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-2-ил)сульфонил)амид



Указанное в заголовке соединение синтезировали, как описано для калия ((3-(4-((2-(трет-бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)-5-изобутилтиофен-2-ил)сульфонил)(метоксикарбонил)амида с использованием бутил-((5-изобутил-4'-((2-(тиазол-2-ил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-2-ил)сульфонил)карбамата (107 мг, 0,261 ммоль) и бутилхлорформиата (45,8 мкл, 0,360 ммоль). Продукт получали в виде белого аморфного твёрдого вещества (48 мг, 36%). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,96 (д, $J = 3,3$ Гц, 1H), 7,84 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,77 (д, $J = 3,3$ Гц, 1H), 7,49 (д, $J = 1,2$ Гц, 1H), 7,39 – 7,33 (м, 2H), 7,20 – 7,07 (м, 4H), 6,82 (д, $J = 1,8$ Гц, 1H), 5,89 (с, 2H), 3,51 (т, $J = 6,5$ Гц, 2H), 2,43 (д, $J = 7,0$ Гц, 2H), 1,91 – 1,72 (м, 1H), 1,39 – 1,25 (м, 2H), 1,25 – 1,09 (м, 2H), 0,85 (д, $J = 6,6$ Гц, 6H), 0,81 (т, $J = 7,3$ Гц, 3H).

Пример 36

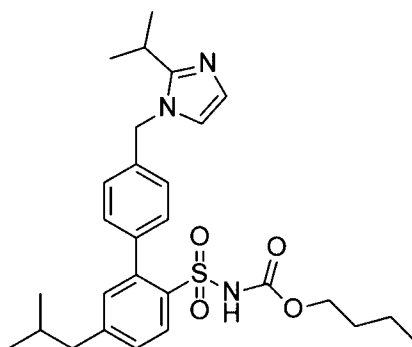
Метил-((5-изобутил-4'-((2-(изопропан-2-ил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-2-ил)сульфонил)карбамат



Указанное в заголовке соединение синтезировали, как описано для метил-((4'-((2-(трет-бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-5-пропил-[1,1'-бифенил]-2-ил)сульфонил)карбамата с использованием соответствующего бутилкарбамата (48,0 мг, 93,8 мкмоль) в MeOH (1 мл). Неочищенный продукт концентрировали и очищали методом FCC (5-7% MeOH в CH₂Cl₂) с получением продукта в виде белого аморфного твердого вещества (41,9 мг, выход 95%). **¹H ЯМР** (400 МГц, Метанол-*d*₄) δ 8,24 – 7,83 (м, 1H), 7,39 – 7,28 (м, 2H), 7,27 – 7,16 (м, 2H), 7,17 – 7,05 (м, 3H), 6,90 (д, *J* = 1,9 Гц, 1H), 5,27 (с, 2H), 3,32 – 3,12 (м, 1H), 2,43 (д, *J* = 7,2 Гц, 2H), 1,88 – 1,65 (м, 1H), 1,21 (д, *J* = 7,0 Гц, 6H), 0,81 (д, *J* = 6,6 Гц, 6H). **¹³C ЯМР** (101 МГц, Метанол-*d*₄) δ 158,6, 153,8, 146,9, 142,1, 141,3, 139,3, 135,5, 133,9, 131,2, 130,6, 129,1, 127,7, 122,7, 122,5, 52,8, 51,1, 45,8, 31,2, 26,7, 22,7, 21,3. **МСВР (ИЭР⁺)** рассч. для C₂₅H₃₂N₃O₄S⁺ [M+H]⁺ 470,2114; найдено: 470,2107.

Пример 37А

Бутил ((5-изобутил-4'-((2-(изопропан-2-ил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-2-ил)сульфонил)карбамат

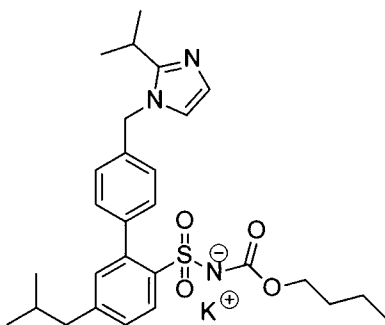


Указанное в заголовке соединение синтезировали, как описано для бутил-((4'-((2(трет-бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-5-пропил-[1,1'-бифенил]-2-ил)сульфонил)карбамата с использованием соответствующего сульфонида (97,6 мг, 0,237 ммоль) и бутилхлорформиата (41,8 мкл, 0,327 ммоль). Неочищенный продукт очищали с помощью

FCC (3-5% MeOH в CH_2Cl_2) с получением продукта в виде белого аморфного твердого вещества (72 мг, выход 59%). ^1H ЯМР (400 МГц, Ацетон- d_6) δ 8,13 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,60 – 7,35 (м, 3H), 7,29 – 7,13 (м, 2H), 7,10 (д, $J = 1,8$ Гц, 1H), 7,00 (д, $J = 1,4$ Гц, 1H), 6,83 (д, $J = 1,4$ Гц, 1H), 6,47 (уш.с., 1H), 5,30 (с, 2H), 3,94 (т, $J = 6,5$ Гц, 2H), 3,44 – 3,08 (м, 1H), 2,60 (д, $J = 7,2$ Гц, 2H), 2,01 – 1,81 (м, 1H), 1,71 – 1,38 (м, 2H), 1,25 (д, $J = 6,9$ Гц, 6H), 1,23 – 1,16 (м, 2H), 0,92 (д, $J = 6,6$ Гц, 6H), 0,85 (т, $J = 7,4$ Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, Ацетон- d_6) δ 154,4, 153,0, 146,8, 141,1, 141,0, 138,5, 136,5, 133,7, 131,0, 130,6, 128,7, 127,4, 125,1, 120,7, 65,6, 50,0, 45,3, 31,5, 30,7, 26,4, 22,6, 21,8, 19,5, 14,0. МСВР (ИЭР $^+$) рассч. для $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 512,2583; найдено: 512,2579.

Пример 37В

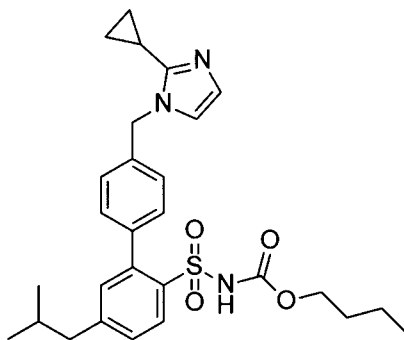
Калий (бутоксикарбонил) ((5-изобутил-4'-((2-(изопропан-2-ил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-2-ил)сульфонил)амид



Указанное в заголовке соединение синтезировали, как описано для калия (бутоксикарбонил)((4'-((2-(трет-бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-5-пропил-[1,1'-бифенил]-2-ил)сульфонил)амида с использованием соответствующего бутилкарбамата (13,7 мг, 26,6 мкмоль) и KOH (1,61 мг, 28,7 мкмоль) в MeOH (0,59 М). Продукт получали в виде белого аморфного твердого вещества (8,5 мг, выход 58%). ^1H ЯМР (400 МГц, Ацетон- d_6) δ 8,06 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,52 (д, $J = 7,8$ Гц, 2H), 7,25 – 7,13 (м, 1H), 7,12 – 7,04 (м, 2H), 6,99 (д, $J = 1,2$ Гц, 1H), 6,96 (с, 1H), 6,84 (д, $J = 1,3$ Гц, 1H), 5,24 (с, 2H), 3,68 (т, $J = 6,6$ Гц, 2H), 3,20 – 3,01 (м, 1H), 2,52 (д, $J = 7,1$ Гц, 2H), 1,95 – 1,79 (м, 1H), 1,51 – 1,34 (м, 2H), 1,33 – 1,23 (м, 2H), 1,22 (д, $J = 6,8$ Гц, 6H), 0,91 (д, $J = 6,6$ Гц, 6H), 0,86 (т, $J = 7,3$ Гц, 3H).

Пример 38А

Бутил ((5-изобутил-4'-((2-(циклопропан-2-ил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-2-ил)сульфонил)карбамат

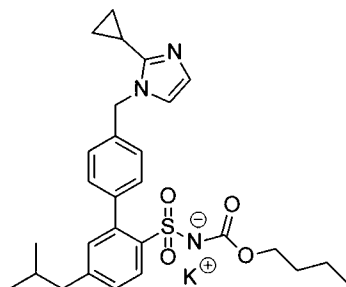


Указанное в заголовке соединение синтезировали, как описано для бутил-((4'-((2(трет-бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-5-пропил-[1,1'-бифенил]-2-ил)сульфонил)карбамата с использованием соответствующего сульфонида (77,4 мг, 0,189 ммоль) и бутилхлорформиата (33,3 мкл, 0,261 ммоль). Неочищенный продукт очищали FCC (3-5% MeOH в CH₂Cl₂) с получением продукта в виде белого аморфного твердого вещества (41 мг, выход 38%). ¹H ЯМР^a (400 МГц, Метанол-*d*₄) δ 8,05 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,44 – 7,32 (м, 2H), 7,29 (дд, *J* = 8,2, 1,8 Гц, 1H), 7,19 (д, *J* = 8,1 Гц, 2H), 7,08 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 7,03 (д, *J* = 1,8 Гц, 1H), 6,92 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 5,33 (с, 2H), 3,91 (т, *J* = 6,5 Гц, 2H), 2,54 (д, *J* = 7,2 Гц, 2H), 2,15 – 1,80 (м, 2H), 1,58 – 1,37 (м, 2H), 1,32 – 1,12 (м, 2H), 1,06 – 0,93 (м, 4H), 0,90 (д, *J* = 6,6 Гц, 6H), 0,84 (т, *J* = 7,4 Гц, 3H). ¹³C ЯМР^a (101 МГц, Метанол-*d*₄) δ 154,8, 150,0, 147,4, 141,1, 140,6, 137,1, 135,8, 133,7, 130,6, 130,5, 128,9, 127,2, 124,2, 121,6, 66,3, 50,4, 45,6, 31,3, 30,7, 22,6, 19,5, 13,9, 7,6, 7,2. МСВР (ИЭР⁺) рассч. для C₂₈H₃₆N₃O₄S⁺ [M+H]⁺ 512,2583 найдено 512,2579.

[a] Записывали в смеси MeOD и CDCl₃.

Пример 38В

Калий (бутоксикарбонил) ((5-изобутил-4'-((2-(циклопропан-2-ил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-2-ил)сульфонил)амид

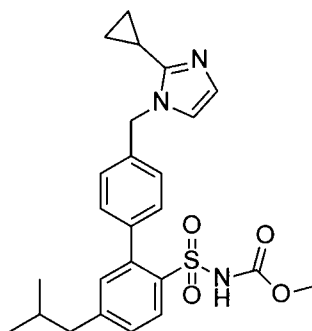


Указанное в заголовке соединение синтезировали, как описано для калия (бутоксикарбонил)((5-изобутил-4'-((2-(трет-бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-2-ил)сульфонил)амида с использованием соответствующего бутилкарбамата (13,5 мг, 26,2 мкмоль) и КОН (1,59 мг, 28,3 мкмоль) в MeOH (0,59 М). Продукт получали в

виде белого аморфного твердого вещества (4,4 мг, выход 31%). ^1H ЯМР (400 МГц, Ацетон- d_6) δ 8,06 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,54 (д, $J = 8,2$ Гц, 2H), 7,14 (т, $J = 7,8$ Гц, 3H), 7,02 (д, $J = 1,3$ Гц, 1H), 6,94 (д, $J = 1,9$ Гц, 1H), 6,75 (д, $J = 1,3$ Гц, 1H), 5,31 (с, 2H), 3,64 (т, $J = 6,7$ Гц, 2H), 2,51 (д, $J = 7,1$ Гц, 2H), 1,99 – 1,77 (м, 4H), 1,46 – 1,30 (м, 2H), 1,31 – 1,19 (м, 2H), 0,91 (д, $J = 6,6$ Гц, 6H), 0,89 – 0,86 (м, 3H), 0,86 – 0,83 (м, 3H).

Пример 39А

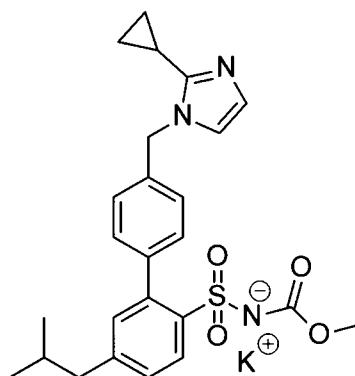
Метил-((5-изобутил-4'-((2-(циклопропан-2-ил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-2-ил)сульфонил)карбамат



Указанное в заголовке соединение синтезировали, как описано для метил-((4'-((2-(трет-бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-5-пропил-[1,1'-бифенил]-2-ил)сульфонил)карбамата с использованием соответствующего бутилкарбамата (27,4 мг, 53,8 мкмоль) в MeOH (1 мл). Неочищенный продукт концентрировали и очищали методом FCC (5-7% MeOH в CH_2Cl_2) с получением продукта в виде белого аморфного твердого вещества (21,6 мг, выход 86%). ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,05 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,42 – 7,36 (м, 2H), 7,32 – 7,21 (м, 4H), 7,08 (д, $J = 1,8$ Гц, 1H), 7,01 (д, $J = 1,8$ Гц, 1H), 5,41 (с, 2H), 3,43 (с, 3H), 2,64 – 2,35 (м, 3H), 2,25 – 2,02 (м, 1H), 1,97 – 1,81 (м, $J = 6,7$ Гц, 1H), 1,19 – 1,03 (м, 2H), 1,03 – 0,97 (м, 2H), 0,91 (д, $J = 6,6$ Гц, 6H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, Метанол- d_4) δ 158,0, 150,4, 147,2, 141,9, 141,4, 138,9, 135,8, 133,9, 131,1, 130,7, 129,2, 127,9, 122,7, 122,6, 52,9, 51,1, 45,8, 31,2, 22,7, 7,9, 7,3. МСВР (ИЭР $^+$) расщ. для $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 468,1957; найдено: 468,1947.

Пример 39В

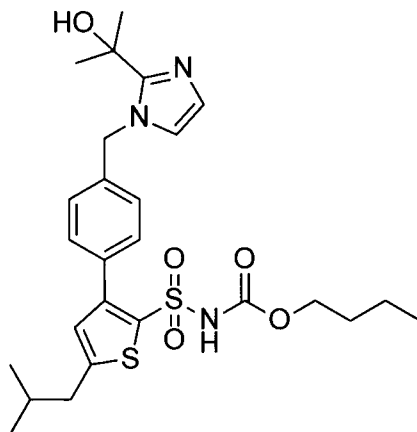
Калий (метоксикарбонил) ((5-изобутил-4'-((2-(циклопропан-2-ил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-2-ил)сульфонил)амид



Указанное в заголовке соединение синтезировали, как описано для калия (бутоксикарбонил)((4'-((2-(трет-бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-5-пропил-[1,1'-бифенил]-2-ил)сульфонил)амида с использованием соответствующего метилкарбамата (21,6 мг, 45,7 мкмоль) и КОН (2,77 мг, 49,3 мкмоль) в MeOH (0,59 М). Продукт получали в виде белого аморфного твердого вещества (20,3 мг, выход 88%). ¹H ЯМР (400 МГц, Ацетон-*d*₆) δ 8,06 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,61 – 7,48 (м, 2H), 7,22 – 7,08 (м, 3H), 7,03 (д, *J* = 1,3 Гц, 1H), 6,95 (д, *J* = 1,8 Гц, 1H), 6,75 (д, *J* = 1,3 Гц, 1H), 5,31 (с, 2H), 3,23 (с, 3H), 2,52 (д, *J* = 7,2 Гц, 2H), 1,99 – 1,83 (м, 2H), 0,91 (д, *J* = 6,6 Гц, 6H), 0,89 – 0,81 (м, 4H).

Пример 40

Бутил ((5-изобутил-3-(4-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)-2-ил)сульфонил)карбамат

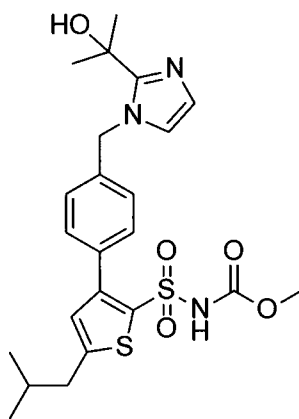


Указанное в заголовке соединение синтезировали, как описано для бутил-((4'-((2(трет-бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-5-пропил-[1,1'-бифенил]-2-ил)сульфонил)карбамата с использованием соответствующего сульфонида (19,9 мг, 46,0 мкмоль) и бутилхлорформиата (8,7 мкл, 63,5 мкмоль). Неочищенный продукт очищали с помощью ВЭЖХ (30-50% воды в MeCN с 0,05% муравьиной кислоты) с получением продукта в виде белого аморфного твердого вещества (10,3 мг, выход 42%) после лиофилизации. ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-*d*₄) δ 7,67 – 7,54 (м, 2H), 7,26 (д, *J* = 8,1 Гц, 2H), 7,11 (д, *J* = 1,6

Гц, 1H), 7,05 (д, $J = 1,6$ Гц, 1H), 6,83 (с, 1H), 5,66 (с, 2H), 3,91 (т, $J = 6,5$ Гц, 2H), 2,73 (д, $J = 7,1$ Гц, 2H), 2,01 – 1,86 (м, 1H), 1,65 (с, 6H), 1,57 – 1,40 (м, 2H), 1,37 – 1,18 (м, 2H), 1,00 (д, $J = 6,6$ Гц, 6H), 0,88 (т, $J = 7,4$ Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, Метанол- d_4) δ 156,5, 153,1, 150,0, 144,9, 137,7, 136,0, 132,2, 130,8, 130,3, 128,3, 123,9, 123,7, 71,0, 66,5, 52,1, 40,0, 31,9, 31,8, 30,2, 22,6, 20,0, 14,1. МСВР (ИЭР $^+$) рассчит. для $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}_2^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 534,2096; найдено: 534,2097.

Пример 41

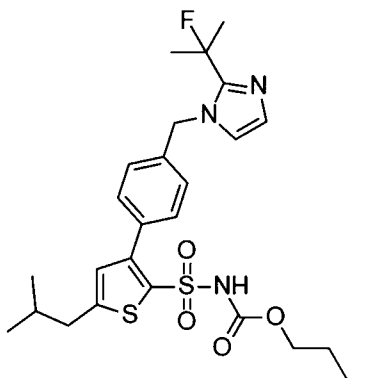
Метил-((5-изобутил-3-(4-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)-2-ил)сульфонил)карбамат



Указанное в заголовке соединение синтезировали, как описано для метил-((4'-((2-(трет-бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-5-пропил-[1,1'-бифенил]-2-ил)сульфонил)карбамата с использованием соответствующего бутилкарбамата (10,0 мг, 18,7 мкмоль) в MeOH (1 мл). Неочищенный продукт концентрировали и очищали с помощью FCC (3-6% MeOH в CH_2Cl_2) с получением продукта в виде белого аморфного твердого вещества (6,0 мг, выход 65%). ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 7,58 (д, $J = 8,3$ Гц, 2H), 7,26 (д, $J = 8,2$ Гц, 2H), 7,14 (д, $J = 1,7$ Гц, 1H), 7,09 (д, $J = 1,6$ Гц, 1H), 6,81 (с, 1H), 5,66 (с, 2H), 3,48 (с, 3H), 2,72 (д, $J = 7,1$ Гц, 2H), 2,10 – 1,85 (м, 1H), 1,65 (с, 6H), 1,00 (д, $J = 6,6$ Гц, 6H). МСВР (ИЭР $^+$) рассчит. для $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}_2^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 492,1627; найдено: 492,1628.

Пример 42

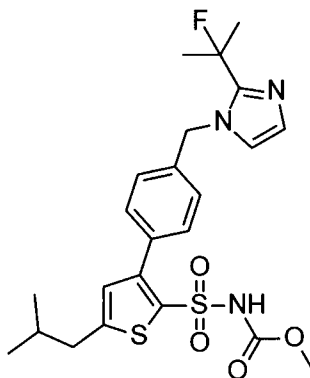
Бутил((5-изобутил-3-(4-(2-(2-фторпропан-2-ил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)-2-ил)сульфонил)карбамат



Указанное в заголовке соединение синтезировали, как описано для бутил-(((4'-((2-(2-фторпропан-2-ил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-5-изобутил-[1,1'-бифенил]-2-ил)сульфонил)карбамата с использованием соответствующего бутилкарбамата (21,6 мг, 38,4 мкмоль) и DAST (5,1 мкл, 38,4 мкмоль) и очистки с помощью ВЭЖХ (30-70% воды в MeCN с 0,05% муравьиной кислоты) с получением продукта в виде белого аморфного твердого вещества (5,7 мг, выход 28%) после лиофилизации. **¹H ЯМР** (400 МГц, Метанол-*d*₄) δ 7,59 – 7,46 (м, 2H), 7,24 (д, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,10 (с, 1H), 6,97 (с, 1H), 6,87 (с, 1H), 5,46 (с, 2H), 3,98 (т, $J = 6,4$ Гц, 2H), 2,75 (д, $J = 7,1$ Гц, 2H), 2,02 – 1,87 (м, 1H), 1,77 (д, $J = 21,6$ Гц, 6H), 1,58 – 1,40 (м, 2H), 1,34 – 1,15 (м, 2H), 1,00 (д, $J = 6,6$ Гц, 6H), 0,88 (т, $J = 7,4$ Гц, 3H). **¹³C ЯМР** (101 МГц, Метанол-*d*₄) δ 151,5, 150,6, 148,4 (д, $^2J_{C-F} = 25,5$ Гц), 145,2, 137,4, 133,9, 131,9, 129,4, 129,2, 126,8, 125,7, 122,6, 93,5 (д, $^1J_{C-F} = 165,5$ Гц), 65,7, 50,2 (д, $^4J_{C-F} = 8,9$ Гц), 38,6, 30,4, 30,3, 26,7 (д, $^2J_{C-F} = 24,6$ Гц), 21,1, 18,5, 12,6. **¹⁹F ЯМР** (376 МГц, Метанол-*d*₄) δ -140,66 (гепт., $J = 21,5$ Гц). **МСВР (ИЭР⁺)** рассч. для C₂₆H₃₆FN₃O₄S₂⁺ [M+H]⁺ 536,2053; найдено: 536,2051.

Пример 43

Метил-((5-изобутил-3-(4-(2-(2-фторпропан-2-ил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)-2-ил)сульфонил)карбамат

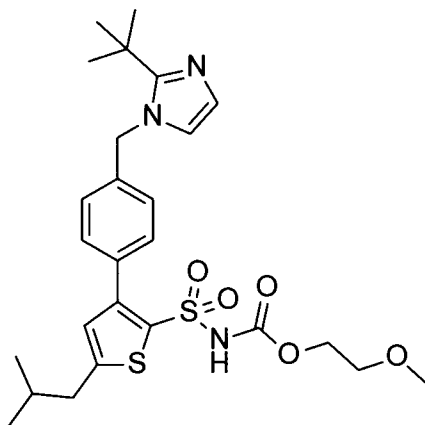


Указанное в заголовке соединение синтезировали, как описано для бутил-(((4'-((2-(2-фторпропан-2-ил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-5-изобутил-[1,1'-бифенил]-2-

ил)сульфонил)карбамата с использованием соответствующего метилкарбамата (18,9 мг, 38,5 мкмоль) и очистки с помощью ВЭЖХ (30-70% воды в MeCN с 0,05% муравьиной кислоты) с получением продукта в виде белого аморфного твердого вещества (6,5 мг, выход 34%) после лиофилизации. **¹H ЯМР** (400 МГц, Метанол-*d*₄) δ 7,53 – 7,35 (м, 2H), 7,21 – 7,10 (м, 3H), 7,05 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 6,77 (с, 1H), 5,41 (с, 2H), 3,48 (с, 3H), 2,65 (д, *J* = 7,1 Гц, 2H), 1,96 – 1,78 (м, 1H), 1,70 (д, *J* = 21,9 Гц, 6H), 0,90 (д, *J* = 6,6 Гц, 6H). **¹³C ЯМР** (101 МГц, Метанол-*d*₄) δ 153,3, 152,3, 149,4 (д, ²*J*_{C-F} = 24,8 Гц), 146,9, 138,1, 135,5, 133,0, 130,8, 128,3, 125,6, 124,5, 121,4, 94,8 (д, ¹*J*_{C-F} = 168,1 Гц), 53,6, 52,0 (д, ⁴*J*_{C-F} = 9,0 Гц), 40,0, 31,8, 27,8 (д, ²*J*_{C-F} = 24,4 Гц), 22,5. **¹⁹F ЯМР** (376 МГц, Метанол-*d*₄) δ -140,93 (гепт., *J* = 21,8 Гц). **МСВР (ИЭР⁺)** расщ. для C₂₃H₂₉FN₃O₄S₂⁺ [M+H]⁺ 494,1584; найдено: 494,1588.

Пример 44

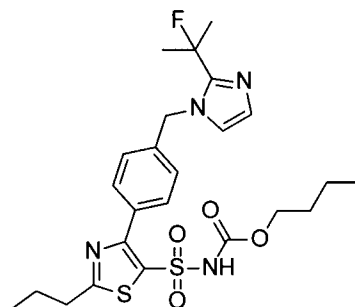
2-метоксиэтил((5-изобутил-3-(4-(2-(2-третбутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)-2-ил)сульфонил)карбамат



Указанное в заголовке соединение синтезировали, как описано для бутил-((4-(4-((2-(2-гидроксипропан-2-ил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)-2-пропилтиазол-5-ил)сульфонил)карбамата с использованием соответствующего сульфонида (50,0 мг, 0,116 ммоль) и 2-метоксиэтилхлорформиата (16,2 мкл, 0,139 ммоль). Неочищенный продукт очищали с помощью FCC (0-5% с MeOH в MeCN) с получением продукта в виде белого аморфного твердого вещества (36 мг, выход 58%). **¹H ЯМР** (400 МГц, Ацетон-*d*₆) δ 7,65 (д, *J* = 7,9 Гц, 2H), 7,16 (д, *J* = 7,8 Гц, 2H), 7,01 (уш.с., 1H), 6,96 (с, 1H), 6,92 (уш.с., 1H), 5,55 (с, 2H), 4,11 (т, *J* = 4 Гц, 2H), 3,46 (т, *J* = 4 Гц, 2H), 3,26 (с, 3H), 2,79 (д, *J* = 7,0 Гц, 2H), 1,98 (д.кв., *J* = 13,4, 6,7 Гц, 1H), 1,44 (с, 9H), 1,01 (д, *J* = 6,5 Гц, 6H). **¹³C ЯМР** (101 МГц, Ацетон-*d*₆) δ 153,6, 151,9, 149,7, 144,4, 137,7, 134,0, 133,3, 129,6, 129,4, 126,3, 124,7, 122,3, 70,0, 64,7, 57,8, 50,6, 38,6, 33,3, 30,4, 29,2, 21,6. **МСВР (ИЭР⁺)**: расщ. для C₂₆H₃₆N₃O₅S₂⁺ [M+H]⁺ 534,2091; найдено: 534,2092.

Пример 45

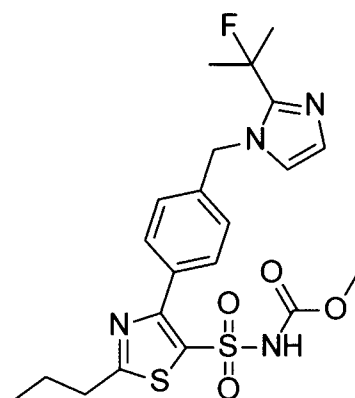
Бутил ((4-(4-((2-(2-фторпропан-2-ил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)-2-пропилтиазол-5-ил)сульфонил)карбамат



Указанное в заголовке соединение синтезировали, как описано для бутил-((4'-((2-(2-фторпропан-2-ил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-5-изобутил-[1,1'-бифенил]-2-ил)сульфонил)карбамата с использованием соответствующего бутилкарбамата (40,0 мг, 0,073 ммоль) и DAST (13,5 мкл, 0,102 ммоль). Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (15-80% с водой в ацетонитриле) и после лиофилизации получали продукт в виде белого аморфного твердого вещества (19,0 мг, выход 45%). ¹H ЯМР (400 МГц, Ацетон-*d*₆) δ 7,91 (д, *J* = 7,9 Гц, 2H), 7,28 (д, *J* = 7,9 Гц, 2H), 7,14 (уш.с., 1H), 6,98 (уш.с., 1H), 5,53 (с, 2H), 4,04 (т, *J* = 6,5 Гц, 2H), 3,07 (т, *J* = 7,5 Гц, 2H), 1,96 – 1,85 (м, 2H), 1,77 (д, *J* = 21,6 Гц, 6H), 1,50 (п, *J* = 6,8 Гц, 2H), 1,26 (г, *J* = 7,4 Гц, 2H), 1,07 (т, *J* = 7,3 Гц, 3H), 0,88 (т, *J* = 7,4 Гц, 3H). ¹³C ЯМР (101 МГц, Ацетон-*d*₆) δ 174,7, 155,7, 150,6, 148,0 (д, ²*J*_{C-F} = 25,0 Гц), 139,3, 132,4, 130,4, 130,1, 126,7, 126,5, 122,6, 93,9 (д, ¹*J*_{C-F} = 164,0 Гц), 66,1, 50,1 (д, ⁴*J*_{C-F} = 8,3 Гц), 35,0, 30,4, 27,2 (д, ²*J*_{C-F} = 24,6 Гц), 22,7, 18,5, 12,9, 12,9. ¹⁹F ЯМР (376 МГц, Ацетон-*d*₆) δ -139,3 (гепт., *J* = 21,5 Гц). МСВР (ИЭР⁺): рассч. для C₂₄H₃₂FN₄O₄S₂⁺ [M+H]⁺ 523,1844; найдено: 523,1835.

Пример 46

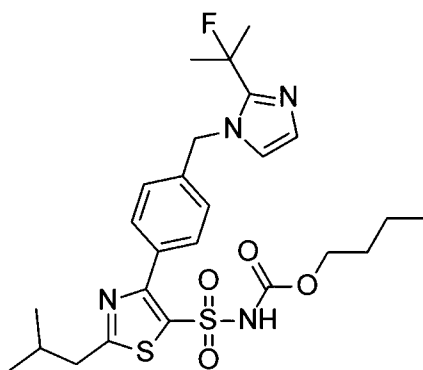
Метил-((4-(4-((2-(2-фторпропан-2-ил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)-2-пропилтиазол-5-ил)сульфонил)карбамат



Указанное в заголовке соединение синтезировали, как описано для бутил-(((4'-((2-(2-фторпропан-2-ил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-5-изобутил-[1,1'-бифенил]-2-ил)сульфонил)карбамата с использованием соответствующего метилкарбамата (40 мг, 0,0794 ммоль) и DAST (0,015 мл, 0,111 ммоль). Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (15-80% с водой в ацетонитриле) и после лиофилизации получали продукт в виде белого аморфного твердого вещества (17 мг, выход 40%). **¹H ЯМР** (400 МГц, Ацетон-*d*₆) δ 7,75 (д, *J* = 8,2 Гц, 2H), 7,12 (д, *J* = 8,0 Гц, 2H), 7,01 (уш.с., 1H), 6,83 (уш.с., 1H), 5,38 (с, 2H), 3,49 (с, 3H), 2,93 (т, *J* = 7,6 Гц, 2H), 1,80-1,70 (м, 2H), 1,62 (д, *J* = 21,6 Гц, 6H), 0,93 (т, *J* = 7,4 Гц, 3H). **¹³C ЯМР** (101 МГц, Ацетон-*d*₆) δ 174,8, 155,8, 151,3, 148,0 (д, ²*J*_{C-F} = 25,2 Гц), 139,3, 132,4, 130,2, 130,1, 126,6, 126,6, 122,6, 94,0 (д, ¹*J*_{C-F} = 163,9 Гц), 52,7, 50,1 (д, ⁴*J*_{C-F} = 8,3 Гц), 34,9, 27,2 (д, ²*J*_{C-F} = 24,6 Гц), 22,7, 12,9. **¹⁹F ЯМР** (376 МГц, Ацетон-*d*₆) δ -139,5 (гепт., *J* = 21,4 Гц). **МСВР (ИЭР⁺)**: расщ. для C₂₁H₂₆FN₄O₄S₂ [M+H]⁺ 481,1374; найдено: 481,1378.

Пример 47

Бутил ((4-(4-((2-(2-фторпропан-2-ил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)-2-изобутилтиазол-5-ил)сульфонил)карбамат

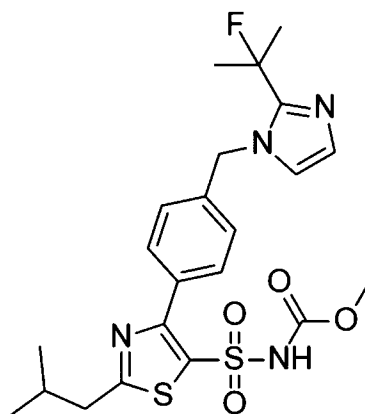


Указанное в заголовке соединение синтезировали, как описано для бутил-(((4'-((2-(2-фторпропан-2-ил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-5-изобутил-[1,1'-бифенил]-2-ил)сульфонил)карбамата с использованием соответствующего бутилкарбамата (40 мг, 0,071 ммоль) и DAST (13,0 мкл, 0,100 ммоль). Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (15-80% с водой в MeCN) и после лиофилизации получали продукт в виде белого аморфного твердого вещества (20 мг, выход 47%). **¹H ЯМР** (400 МГц, Ацетон-*d*₆) δ 7,91 (д, *J* = 8,3 Гц, 2H), 7,27 (д, *J* = 8,2 Гц, 2H), 7,11 (уш.с., 1H), 6,94 (уш.с., 1H), 5,51 (с, 2H), 4,04 (т, *J* = 6,5 Гц, 2H), 2,98 (д, *J* = 7,1 Гц, 2H), 2,20 (дт, *J* = 13,5, 6,8 Гц, 1H), 1,76 (д, *J* = 21,5 Гц, 6H), 1,50 (д.кв., *J* = 8,4, 6,6 Гц, 2H), 1,35 – 1,19 (м, 2H), 1,05 (д, *J* = 6,7 Гц, 6H), 0,88 (т, *J* = 7,4 Гц, 3H). **¹³C ЯМР** (101 МГц, Ацетон-*d*₆) δ 173,7, 155,7, 150,7, 148,1 (д, ²*J*_{C-F} = 24,8 Гц), 139,4, 132,4, 130,5, 130,1, 126,8, 126,7, 122,5, 94,0 (д, ¹*J*_{C-F} = 163,5

Гц). 66,1, 50,0 (д, $^4J_{\text{C-F}} = 8,3$ Гц), 41,7, 30,4, 29,4, 27,3 (д, $^2J_{\text{C-F}} = 24,6$ Гц), 21,6, 18,6, 13,0. ^{19}F ЯМР (376 МГц, Ацетон- d_6) δ -139,3 (гепт., $J = 21,6$ Гц). МСВР (ИЭР $^+$): рассч. для $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{FN}_4\text{O}_4\text{S}_2^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 537,2000; найдено: 537,1992.

Пример 48

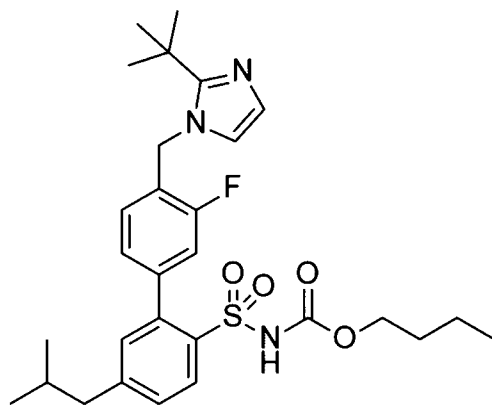
Метил-((4-(4-((2-(2-фторпропан-2-ил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)-2-изобутилтиазол-5-ил)сульфонил)карбамат



Указанное в заголовке соединение синтезировали, как описано для бутил-((4'-((2-(2-фторпропан-2-ил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-5-изобутил-[1,1'-бифенил]-2-ил)сульфонил)карбамата с использованием соответствующего бутилкарбамата (40,0 мг, 0,077 ммоль) и DAST (14,0 мкл, 0,108 ммоль). Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (15-80% с водой в ацетонитриле) и после лиофилизации получали продукт в виде белого аморфного твердого вещества (21 мг, выход 50%). ^1H ЯМР (400 МГц, Ацетон- d_6) δ 7,90 (д, $J = 8,2$ Гц, 2H), 7,27 (д, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,17 (уш.с., 1H), 7,00 (уш.с., 1H), 5,54 (с, 2H), 3,63 (с, 3H), 2,98 (д, $J = 7,1$ Гц, 2H), 2,25 - 2,15 (м, 1H), 1,78 (д, $J = 21,7$ Гц, 6H), 1,05 (д, $J = 6,6$ Гц, 6H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, Ацетон- d_6) δ 173,9, 161,5, 155,9, 151,1, 147,9 (д, $^2J_{\text{C-F}} = 25,4$ Гц), 139,2, 132,4, 130,1, 126,7, 126,3, 122,7, 93,9 (д, $^1J_{\text{C-F}} = 164,4$ Гц), 52,76, 50,2 (д, $^4J_{\text{C-F}} = 8,4$ Гц), 41,7, 29,4, 27,2 (д, $^2J_{\text{C-F}} = 24,4$ Гц), 21,5. ^{19}F ЯМР (376 МГц, Ацетон- d_6) δ -139,6 (гепт., $J = 21,6$ Гц). МСВР (ИЭР $^+$): рассч. для $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{FN}_4\text{O}_4\text{S}_2^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 495,1531; найдено: 495,1532.

Пример 49

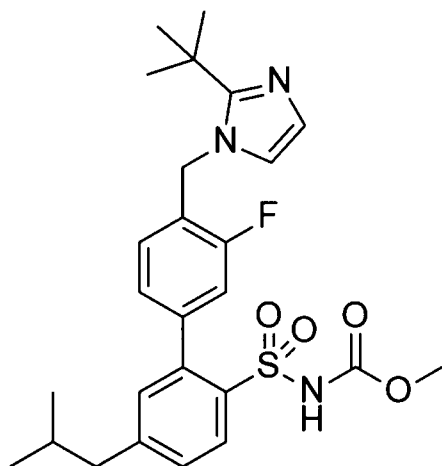
Бутил-((4'-((2-(трет-бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-3'-фтор-5-изобутил-[1,1'-бифенил]-2-ил)сульфонил)карбамат



Указанное в заголовке соединение синтезировали, как описано для бутил-((4'-((2(трет-бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-5-пропил-[1,1'-бифенил]-2-ил)сульфонил)карбамата, за исключением бутилхлорформиата (42,9 мкл, 0,336 ммоль, 1,2 экв.), который добавляют к соответствующему сульфонамиду (125 мг, 0,280 ммоль, 1 экв.) при 0 °С, и реакцию гасили после 1 часа. Неочищенный продукт очищали с помощью FCC (5% MeOH в CH₂Cl₂) с получением продукта в виде белого аморфного твердого вещества (58,8 мг, выход 39%). **¹H ЯМР** (400 МГц, Метанол-*d*₄) δ 8,05 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,34 (дд, *J* = 8,2, 1,8 Гц, 1H), 7,26 – 7,01 (м, 6H), 5,57 (с, 2H), 3,86 (т, *J* = 6,5 Гц, 2H), 2,56 (д, *J* = 7,2 Гц, 2H), 2,06 – 1,75 (м, 1H), 1,54 (с, 9H), 1,49 – 1,35 (м, 2H), 1,34 – 1,16 (м, 2H), 0,92 (д, *J* = 6,6 Гц, 6H), 0,85 (т, *J* = 7,4 Гц, 3H). **¹³C ЯМР** (101 МГц, Метанол-*d*₄) δ 160,8 (д, ¹*J*_{C-F} = 246,6 Гц), 156,8, 154,9, 147,6, 144,3 (д, ³*J*_{C-F} = 8,6 Гц), 140,0, 138,8, 133,6, 130,7, 129,9 (д, ⁴*J*_{C-F} = 4,0 Гц), 129,7, 127,0 (д, ³*J*_{C-F} = 3,3 Гц), 124,1, 123,0 (д, ²*J*_{C-F} = 14,6 Гц), 122,9, 117,9 (д, ²*J*_{C-F} = 22,0 Гц), 66,3, 47,3 (д, ³*J*_{C-F} = 4,1 Гц), 45,8, 34,7, 32,0, 31,2, 29,4, 22,7, 20,0, 14,1. **¹⁹F ЯМР** (376 МГц, Метанол-*d*₄) δ -113,55 – -127,68 (м).

Пример 50

Метил-(4'-((2-(трет-бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-3'-фтор-5-изобутил-[1,1'-бифенил]-2-ил)сульфонилкарбамат



Указанное в заголовке соединение синтезировали, как описано для метил-((4'-((2-(трет-бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-5-пропил-[1,1'-бифенил]-2-ил)сульфонил)карбамата с использованием соответствующего бутилкарбамата (33,0 мг, 60,7 мкмоль) в MeOH (1 мл). Неочищенный продукт концентрировали и очищали с помощью FCC (5% MeOH в CH₂Cl₂) с получением продукта в виде белого аморфного твердого вещества (17,5 мг, выход 58%). ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 8,05 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,34 (дт, J = 8,2, 1,7 Гц, 1H), 7,27 – 7,14 (м, 4H), 7,13 – 7,03 (м, 2H), 5,58 (с, 2H), 3,45 (с, 3H), 2,57 (д, J = 7,1 Гц, 2H), 2,06 – 1,77 (м, J = 6,7 Гц, 1H), 1,55 (с, 9H), 0,93 (д, J = 6,6 Гц, 6H). ¹³C ЯМР^a (101 МГц, Метанол-d₄) δ 160,6 (д, ¹J_{C-F} = 246,7 Гц), 157,5, 154,6, 147,2, 144,2 (д, ³J_{C-F} = 8,5 Гц), 139,7, 138,6, 133,3, 130,5, 129,5 (д, ⁴J_{C-F} = 2,3 Гц), 126,8 (д, ³J_{C-F} = 3,3 Гц), 123,9, 122,7, 122,5 (д, ²J_{C-F} = 14,4 Гц), 117,8 (д, ²J_{C-F} = 22,0 Гц), 52,8, 47,1 (д, ³J_{C-F} = 4,0 Гц), 45,7, 34,5, 31,0, 29,3, 22,6. ¹⁹F ЯМР (376 МГц, Метанол-d₄) δ -116,33 – -132,46 (м).

Биологические эксперименты

Результаты

Значения K_i, стабильность в микросомах печени и кинетическая растворимость

Определения K_i. Соединения оценивали в анализе радиоагонистов путем замены [¹²⁵I][Sar¹Ile⁸]-ангиотензина II из AT2R человека в препаратах мембран клеток НЕК-293 в Eurofins. [Sar¹Ile⁸]-ангиотензин II (Sarile) действует как неселективный агонист AT2R¹⁸. Сродство определяли с использованием восьми- или девятиточечной кривой доза-реакция, каждая точка выполнялась в двух повторениях. Инкубационный буфер (конечные концентрации) состоял из 45 mM Трис/HCl, 4,5 mM MgCl₂, 0,9 mM ЭДТА/Трис, 0,09% БСА при pH 7,4. В качестве эталонного соединения использовали PD 123319. Соединения также оценивали на ингибирование связывания [¹²⁵I][Sar¹Ile⁸]-ангиотензина II с AT1R человека в клеточных мембранах НЕК-293 в Eurofins с использованием саралазина в качестве эталонного соединения.

Стабильность в микросомах печени. Микросомы печени человека, мыши и крысы использовали для оценки метаболической стабильности соединений. Метаболическую стабильность определяли в 0,5 мг/мл микросом печени человека, мыши или крысы при концентрации соединения 1 мкМ в 100 mM калий-фосфатном буфере (pH 7,4) в общем объеме инкубации 500 мкл в Eurofins. Матрица анализа была: микросомы печени человека: смешанный пол и пул 50, микросомы печени крысы: самцы, Sprague-Dawley,

пул 100 или более и микросомы печени мыши: самцы, CD-1, пул 250 или более. Конечная концентрация микросомального белка: 0,1 мг/мл. Тестовая концентрация составляла 0,1 мкМ с 0,01% ДМСО, 0,25% ацетонитрила и 0,25% метанола по умолчанию. Протокол эксперимента был следующим: испытуемое соединение предварительно инкубировали с объединенными микросомами печени в фосфатном буфере (pH 7,4) в течение 5 мин на водяной бане со встряхиванием при 37 °C. Реакцию инициировали добавлением НАДФН-генерирующей системы и инкубировали в течение 0, 15, 30, 45 и 60 мин. Реакцию останавливали переносом инкубационной смеси в ацетонитрил/метанол. Затем образцы перемешивали и центрифугировали. В каждом анализе тестировали четыре эталонных соединения. Пропранолол и имипрамин относительно стабильны, тогда как верапамил и терфенадин легко метаболизируются в микросомах печени человека. Образцы анализировали с помощью ВЭЖХ-МС/МС с использованием выбранного мониторинга реакции. Система ВЭЖХ состояла из бинарного ЖХ-насоса с автоматическим пробоотборником, колонки C-18 и градиента. Регистрировали площади пиков, соответствующие испытуемому соединению. Оставшееся соединение рассчитывали путем сравнения площади пика в каждый момент времени с нулевым моментом времени. Период полувыведения рассчитывали по наклону начального линейного диапазона логарифмической кривой оставшегося соединения (%) в зависимости от времени, предполагая кинетику первого порядка. Кроме того, был рассчитан внутренний клиренс (Clint).^{19,20}

Кинетическая растворимость. Использовали фосфатно-солевой буфер Дульбекко (NaCl 137 mM, KCl 2,7 mM, Na₂HPO₄ 8,1 mM, KH₂PO₄ 1,5 mM с pH 7,4). Тестируемое соединение готовили в концентрации 200 мкМ в буфере ФСБ из исходного раствора 10 mM ДМСО. Конечная концентрация ДМСО составляла 2%. Образцы буфера тщательно перемешивали с последующей инкубацией при комнатной температуре в течение 24 часов. В конце инкубации образцы буфера центрифугировали, а затем вводили супернатанты для анализа ВЭЖХ. Калибровочный стандарт тестируемого соединения готовили в концентрации 200 мкМ в смеси метанол/вода (3/2, об./об.) из исходного раствора 10 mM ДМСО в день анализа ВЭЖХ. Анализ проводили с помощью ВЭЖХ-УФ/ВИД с детектированием фотодиодной матрицей с мониторингом на длинах волн 205, 230, 260 и 300 нм. Система ВЭЖХ состояла из колонки C18 с использованием градиента А и В (А = 12 mM формиат аммония, 6 mM муравьиная кислота в воде, pH 4,0, В = 6 mM формиат аммония, 3 mM муравьиная кислота, ацетонитрил/вода (9/1, об./об.)). Используемые эталонные соединения включали метопролол, рифампицин, кетоконазол, фенитоин, галоперидол, симвастатин,

диэтилстильбэстрол и тамоксифен в порядке от полностью растворимого (200 мкМ) до плохо растворимого (<1 мкМ). Растворимость в воде (мкМ) испытуемого соединения определяли путем сравнения площади пика основного пика в калибровочном стандарте (200 мкМ) с площадью пика соответствующего пика в каждом из образцов буфера. Диапазон анализа составлял от около 0,5 мкМ до 200 мкМ. Хроматографическую чистоту (%) определяли как площадь пика основного пика по отношению к суммарным интегрированным площадям пиков на хроматограмме ВЭЖХ калибровочного стандарта.

В таблице 1 ниже показаны K_i и стабильность в микросомах печени человека (HLM), микросомах печени мыши (MLM) и микросомах печени крысы (RLM), и кинетическую стабильность в ФСБ для соединений указанных примеров.

Таблица 1:

Номер примера	K _i [нМ]		Стабильность в микросомах печени [мин]			Кинетическая растворимость ФСБ pH 7,4
	AT ₁ R	AT ₂ R	HLM	MLM	RLM	[мкМ]
Пример 1А	~1000	1,1	>60	>60	>60	140
Пример 2А	~10,000	15				
Пример 2В			11	10	8	183
Пример 3	~1000	29	>60	>60	>60	195
Пример 4	~1000	18	45	7	12	180
Пример 5	~1000	190				
Пример 6	~1000	71				
Пример 7В	~1000	5,1	28	20	22	>200
Пример 8В	~1000	3,2	>60	>60	41	>200
Пример 9В	~1000	4,7				
Пример 10В	~1000	0,97				
Пример 11В	~1000	6,6	11	10	18	>200
Пример 12В	~1000	3,3	>60	39	>60	>200
Пример 13 (т.е. натриевая соль С21)	>10,000	16	36	39	20	198

Пример 14	10,000	160				
Пример 15	10,000	39	>60			
Пример 16	1000	41	>60			
Пример 17А	1000	12	>60			
Пример 18	1000	5,8	>60			
Пример 19	10,000	200				
Пример 20	10,000	27	>60			
Пример 21	1000	350				
Пример 22	10,000	540				
Пример 23	10,000	27	>60			
Пример 24	1000	250				
Пример 25	10,000	1600				
Пример 26	13000	99				
Пример 27	8000	11				
Пример 28	20,000	274				
Пример 29	15000	36				
Пример 30В	1000	4,6	>60			
Пример 31В	1000	1,1	20			
Пример 32	10,000	1				
Пример 33В	8000	6				
Пример 34	15000	2,3				
Пример 35В	7000	6,7				
Пример 36		3,26				
Пример 37А		2,22				
Пример 38А		5,64				
Пример 39А		4,8				
Пример 40А		9,62				
Пример 41		3,08				
Пример 42		1,66				
Пример 43		3,74				
Пример 44		2,54				
Пример 45		>1000				
Пример 46		>1000				
Пример 47		56				

Пример 48		475				
-----------	--	-----	--	--	--	--

Анализы ингибирования CYP450

Следующая процедура была разработана для оценки того, ингибирует ли тестируемое соединение активность каждого из обычных ферментов цитохрома P450 (CYP) в объединенных микросомах печени человека в формате 96-луночных планшетов. Соединение тестировали в одной концентрации (10 мкМ) с 0,1% ДМСО. Исследуемое соединение предварительно инкубировали с субстратом и микросомами печени человека (смешанного пола, пул из 50 доноров, 0,1 мг/мл) в фосфатном буфере (pH 7,4) в течение 5 мин на водяной бане со встряхиванием при 37 °C. Реакцию инициировали добавлением системы, генерирующей НАДФН. Реакцию оставляли на 10 мин и останавливали, перенося реакцию смесь в смесь ацетонитрил/метанол. Образцы перемешивали и центрифугировали. Супернатанты использовали для ВЭЖХ-МС/МС соответствующего метаболита. Активность ферментов цитохрома P450 (CYP) человека определяли по образованию метаболита субстрата зонда. Ингибирование следующих ферментов оценивали с использованием перечисленных эталонных субстратов и эталонных ингибиторов:

CYP1A – фенацетин (эталонный ингибитор фурафиллин), CYP2B6 – бупропион (эталонный ингибитор клопидогрe), CYP2C8 – амодиахин (эталонный ингибитор монтелукаст), CYP2C9 – диклофенак (эталонный ингибитор сульфафеназол), CYP2C19 – омепразол (эталонный ингибитор оксибутинин), CYP2D6 – декстрометорфан (эталонный ингибитор хинидин), CYP3A – мидазолам (эталонный ингибитор кетоконазол) и CYP3A – тестостерон (эталонный ингибитор кетоконазол). Эталонные ингибиторы тестировали в каждом анализе при нескольких концентрациях для получения значения IC₅₀. Регистрировали площади пиков, соответствующие метаболиту. Процент контрольной активности рассчитывали путем сравнения площади пика в присутствии испытуемого соединения с контрольными образцами, содержащими тот же растворитель. Затем рассчитывали процент ингибирования путем вычитания процента контрольной активности из 100. Значение IC₅₀ (концентрация, вызывающая полумаксимальное ингибирование контрольного значения) определяли с помощью нелинейного регрессионного анализа кривой концентрация-реакция с использованием уравнения Хилла.

Таблица 2

Ингибирование CYP 450 (% при 10 мкМ) для Примера 44 (натриевая соль C21) и других примеров

Номер примера	CYP1 A	CYP2B6	CYP2C8	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6
C21*	63	40		94	67	41
Пример 13 (т.е. натриевая соль C21)	77	53	69	99	93	90
Пример 13 (т.е. натриевая соль C21)	89	63	82	99	96	90
Пример 1A	11	18	67	37	38	9
Пример 2B	4,5	57	81	91	71	15
Пример 3	8,4	24	26	23	38	12
Пример 4	-7,3	29	70	68	66	12
Пример 7B	-50	40	68	74	52	16
Пример 8B	5,7	28	64	92	45	2,5
Пример 11B	8,4	51	81	88	66	14
Пример 12B	8,3	25	73	29	36	1,6
Пример 32	-3,04	29,76	66,46	43,71	31,01	17,05
Пример 34	-5,97	6,90	70,26	42,16	43,29	16,22

* Bioorg. Med. Chem. 2010, 18 (12), 4570-4590.

Номер примера	CYP3A мидазолам	CYP3A тестостерон
C21*	82	
Пример 13 (т.е. натриевая соль C21)	93	84
Пример 13 (т.е. натриевая соль C21)	93	90
Пример 1A	0	14
Пример 2B	16	27
Пример 3	5,4	2,7

Пример 4	24	7,5
Пример 7В	-10,7	3,1
Пример 8В	1,3	10,7
Пример 11В	-5,1	21
Пример 12В	-11,6	6,8
Пример 32	-11,70	8,43
Пример 34	9,98	18,08

Тестирование на прецизионных срезах легкого ИФЛ человека (PCLuS)

Следующая процедура была проведена FibroFind (Newcastle Fibrosis Research Group, Соединенное Королевство) и была разработана для оценки того, ослабляет ли тестируемое соединение фиброз в ИФЛ-PCLuS (срезы легких с точным разрезом IPF). PCL были приготовлены из подтвержденной биопсией эксплантированной ткани легкого человека с ИФЛ, собранной во время трансплантации легкого. Затем PCLus выдерживали в течение 48 часов, чтобы позволить период стресса, который после нарезки должен пройти до начала экспериментов. Кроме того, PCLuS культивировали в присутствии испытуемых соединений при двух возрастающих дозах (0,1 мкМ и 1мкМ). Все PCLuS собирали через 144 часа.

Были исследованы девять различных групп с n = 5 или 8 PCLuS человека, как показано в Таблице 3 ниже. PCLuS получали из n=1 подтвержденной биопсии эксплантированного легкого человека с ИЛФ. Носитель представляет собой ДМСО, разбавленный 1:1000 в культуральной среде.

Таблица 3

Группа	Вмешательств во	Доза	Покой	Продолжительность вмешательства	PCLuS
1	Носитель	-	48 часов	от 48 до 144 часов	n=12
3	C21	0,1 мкМ	48 часов	от 48 до 144 часов	n=5
4	C21	1 мкМ	48 часов	от 48 до 144 часов	n=5
5	Пример 1А	0,1	48 часов	от 48 до 144 часов	n=5

		мкм			
6	Пример 1А	1 мкм	48 часов	от 48 до 144 часов	n=5
7	Пример 12А	0,1 мкм	48 часов	от 48 до 144 часов	n=5
8	Пример 12А	1 мкм	48 часов	от 48 до 144 часов	n=5
8	Пример 3	0,1 мкм	48 часов	от 48 до 144 часов	n=5
9	Пример 3	1 мкм	48 часов	от 48 до 144 часов	n=5
				Всего PCLuS	n=52

PCLuS инкубировали в течение 48-часового периода покоя. После периода покоя PCLuS инкубировали еще в течение 96 часов в присутствии или в отсутствие испытуемых соединений, как указано выше. PCLuS питательные среды, включая все испытуемые соединения, обновляли и собирали с 24-часовыми интервалами, начиная с 48-часовых. Все PCLuS собирали через 144 часа. Каждый образец среды был разделен на 3 аликвоты по ~150 мкл, причем одна аликвота использовалась для измерения растворимых маркеров. Растворимыми маркерами являются коллаген 1a1 (Colla1) и трансформирующий фактор роста - β 1 (TGF- β 1).

Собранный материал PCLuS. Супернатант клеточной культуры (n=5-12 на группу) собирали ежедневно и быстро замораживали для количественного определения растворимых продуктов, перечисленных ниже. При сборе материала n = от 5 до 8 PCLuS подвергали быстрой заморозке для выделения РНК и анализа кПЦР.

Анализ растворимых выходов. Уровни коллагена 1a1 в супернатантах клеточных культур количественно определяли с использованием наборов R&D Duoset ELISA. Уровни TGF- β 1 в супернатантах клеточных культур количественно определяли с использованием ELISA SinglePlex (MesoScaleDiscovery™ (MSD)).

Количественная ПЦР в реальном времени (кПЦР). Экстракцию общей РНК из PCLuS проводили для всех образцов с использованием набора для выделения общей РНК MagMAX™-96. РНК подвергалась обратной транскрипции до кДНК и использовалась в кПЦР для измерения уровней транскриптов Colla1, TGF- β 1 и β -актина.

Анализ растворимых выходов. Уровни Colla1 в супернатанте клеточной культуры определяли через 48 часов, 96 часов и 144 часа с использованием набора R&D DuoSet ELISA, тогда как уровни растворимого TGF- β 1 определяли количественно с использованием набора SinglePlex ELISA MSD (Фиг. 1–8).

Количественная ПЦР в реальном времени. Уровни транскриптов Colla1 и TGF- β 1 в PCLuS определяли количественно по отношению к β -актину (Фиг. 9 и 10).

На Фиг. с 1 по 4 проиллюстрированы уровни секретируемого коллагена 1a1 в супернатантах культуры PCLuS при обработке C21, Примером 1A, Примером 12A и Примером 3. Графики представлены n = от 5 до 12 сред для культивирования тканей на условие в момент времени. Данные представлены как средние $\pm$ СОС с индивидуальными значениями для среды культуры ткани.

На Фиг. 5-8 проиллюстрированы уровни секретируемого TGF- β 1 в супернатантах культур PCLuS при обработке C21, Примером 1A, Примером 12A и Примером 3. Графики представлены n = от 5 до 12 сред для культивирования тканей на условие в момент времени. Данные представлены как средние $\pm$ СОС с индивидуальными значениями для среды культуры ткани.

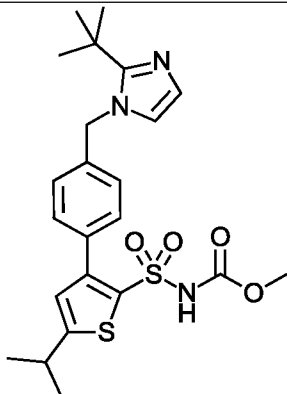
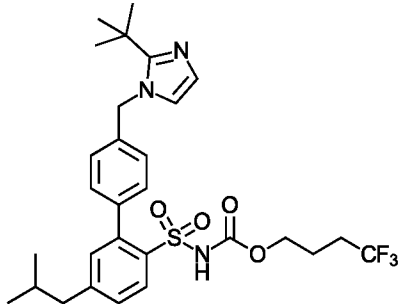
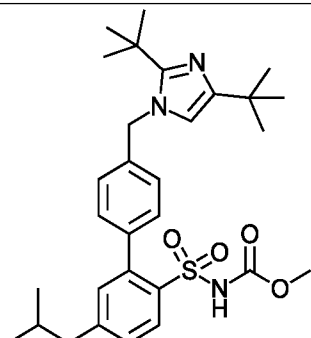
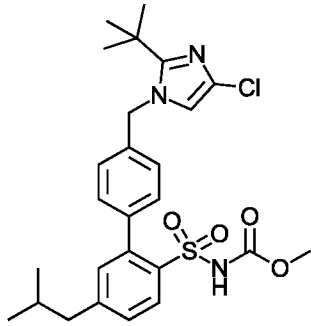
На Фиг. 9 и 10 проиллюстрированы выбранные уровни транскриптов генов в PCLuS в виде относительного уровня различий в транскрипции (RLTD%) для Colla1 и TGF- β 1 (нормализованного до β -актина) при обработке C21, Примером 1A, Примером 12A и Примером 3 при 144 ч. Данные представлены в виде процентного изменения экспрессии генов относительно контроля и носителя.

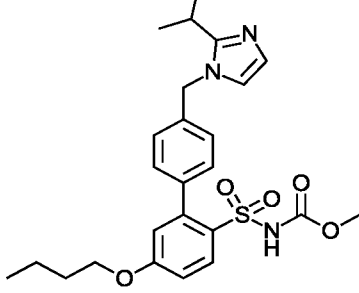
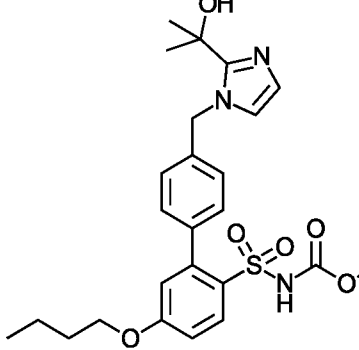
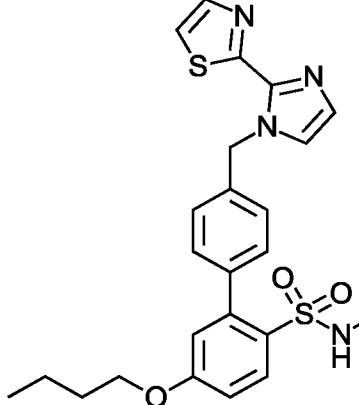
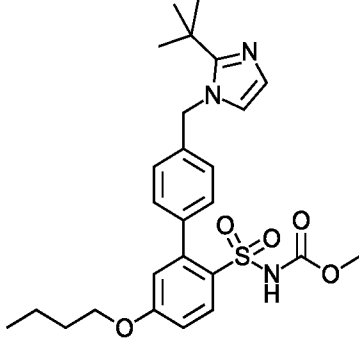
Лечение IPF PCLuS практически всеми испытанными соединениями достоверно снижало транскрипцию гена TGF- β 1 и секрецию белка по меньшей мере в один испытанный момент времени. Эти соединения также очень эффективно снижали транскрипцию гена коллагена 1a1.

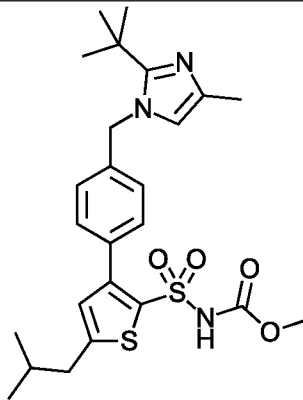
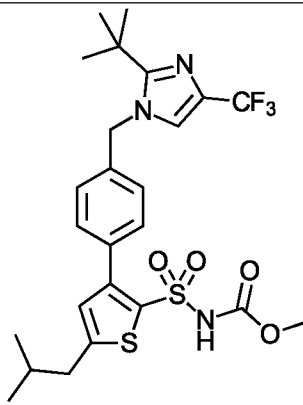
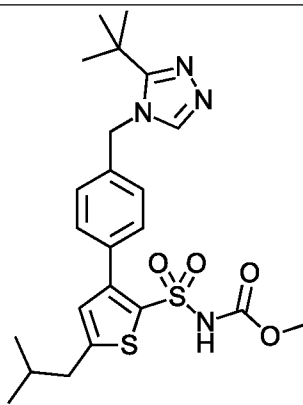
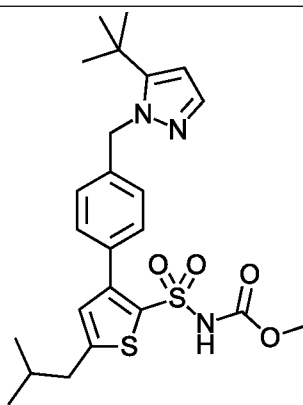
Дополнительные примеры

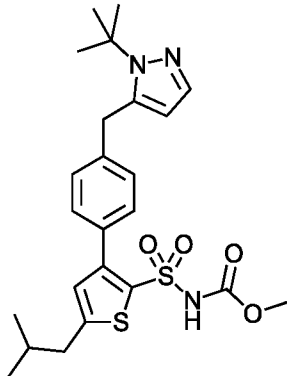
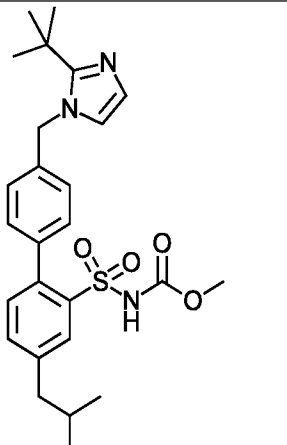
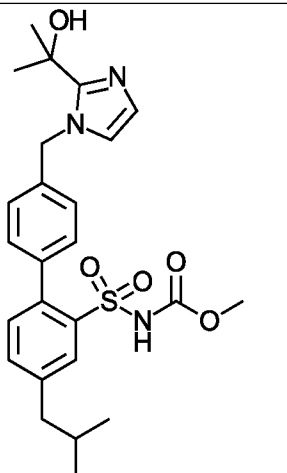
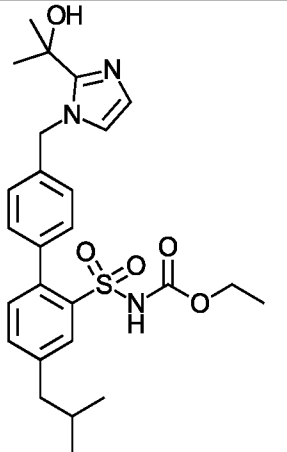
Также предлагаются следующие соединения, которые могут быть получены в соответствии с одним или более способами синтеза, описанными выше.

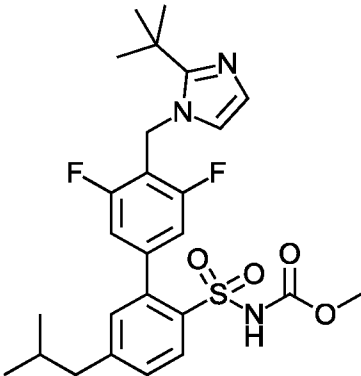
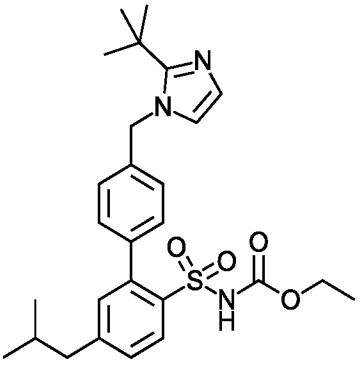
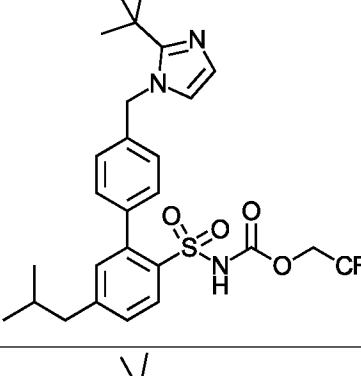
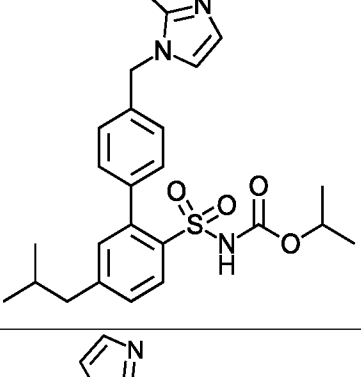
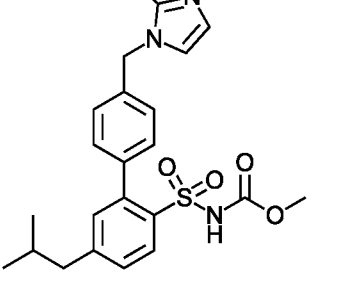
Таблица 3

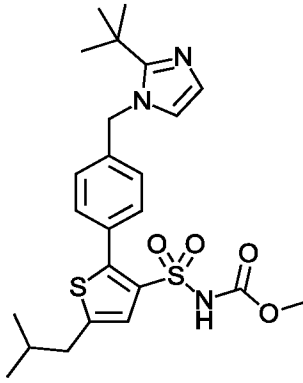
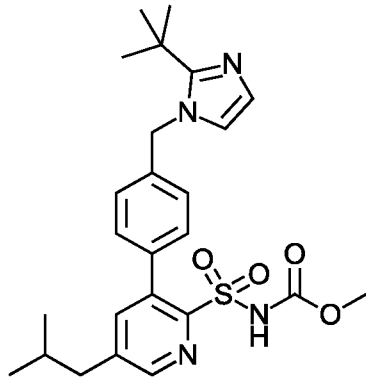
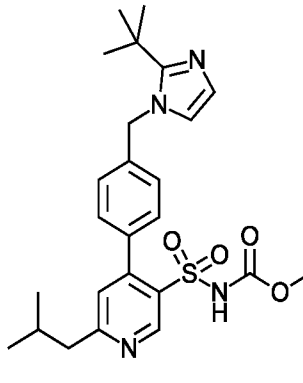
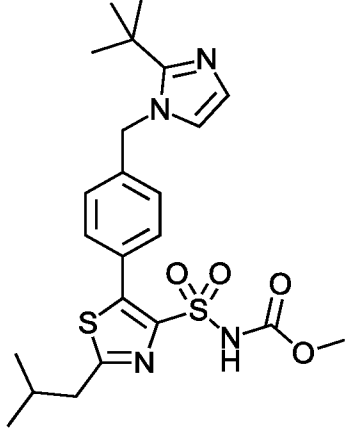
Примеры возможного использования		
№ примера возможного использования	Химическая структура	Химическое название
1		Метил-((3-(4-((2-(трет-бутил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)фенил)-5-изопропилтио)фен-2-ил)сульфонил)карбамат
2		4,4,4-Трифторбутил ((4'-((2-(трет-бутил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)-5-изобутил-[1,1'-бифенил]-2-ил)сульфонил)карбамат
3		Метил-((4'-((2,4-ди-трет-бутил-1Н-имидазол-1-ил)метил)-5-изобутил-[1,1'-бифенил]-2-ил)сульфонил)карбамат
4		Метил-((4'-((2-(трет-бутил)-4-хлор-1Н-имидазол-1-ил)метил)-5-изобутил-[1,1'-бифенил]-2-ил)сульфонил)карбамат

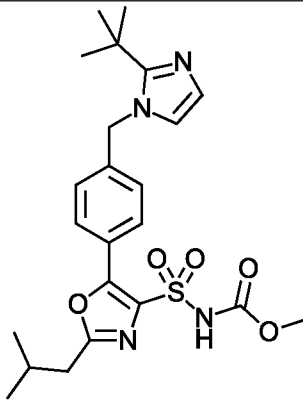
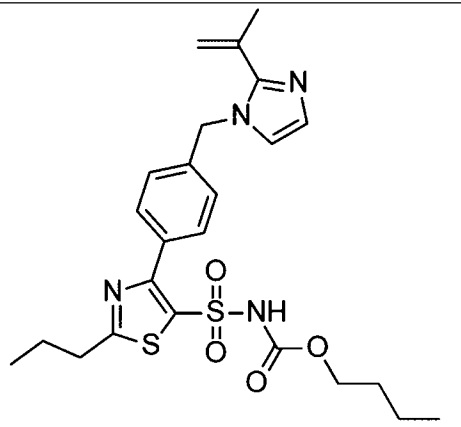
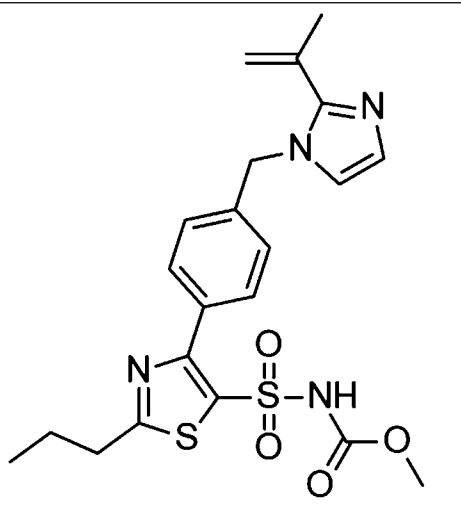
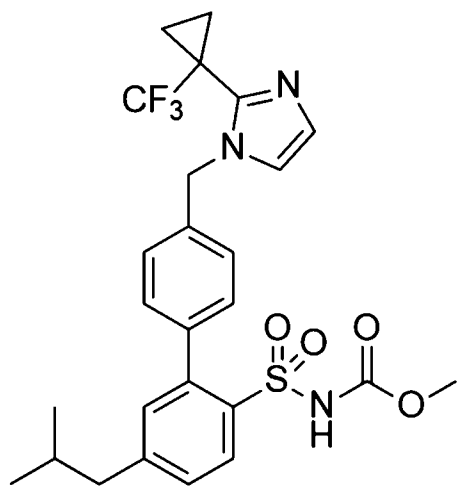
5		Метил-((5-бутокси-4'-((2-изопропил-1Н-имидазол-1-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-2-ил)сульфонил)карбамат
6		Метил-((5-бутокси-4'-((2-(2-гидроксипропан-2-ил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-2-ил)сульфонил)карбамат
7		Метил-((5-бутокси-4'-((2-(тиазол-2-ил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-2-ил)сульфонил)карбамат
8		Метил-((5-бутокси-4'-((2-(трет-бутил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-2-ил)сульфонил)карбамат

9		Метил-((3-(4-((2-(трет-бутил)-4-метил-1Н-имидазол-1-ил)метил)фенил)-5-изобутилтиофен-2-ил)сульфонил)карбамат
10		Метил-((3-(4-((2-(трет-бутил)-4-(трифторметил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)фенил)-5-изобутилтиофен-2-ил)сульфонил)карбамат
11		Метил-((3-(4-((3-(трет-бутил)-4Н-1,2,4-триазол-4-ил)метил)фенил)-5-изобутилтиофен-2-ил)сульфонил)карбамат
12		Метил-((3-(4-((5-(трет-бутил)-1Н-пиразол-1-ил)метил)фенил)-5-изобутилтиофен-2-ил)сульфонил)карбамат

13		Метил-((3-(4-((1-(трет-бутил)-1Н-пиразол-5-ил)метил)фенил)-5-изобутилтио)фен-2-ил)сульфонил)карбамат
14		Метил-((4'-((2-(трет-бутил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)-4-изобутил-[1,1'-бифенил]-2-ил)сульфонил)карбамат
15		Метил-((4'-((2-(2-гидроксипропан-2-ил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)-4-изобутил-[1,1'-бифенил]-2-ил)сульфонил)карбамат
16		Этил-((4'-((2-(2-гидроксипропан-2-ил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)-4-изобутил-[1,1'-бифенил]-2-ил)сульфонил)карбамат

17		Метил-((4'-((2-(трет-бутил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)-3',5'-дифтор-5-изобутил-[1,1'-бифенил]-2-ил)сульфонил)карбамат
18		Этил-((4'-((2-(трет-бутил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)-5-изобутил-[1,1'-бифенил]-2-ил)сульфонил)карбамат
19		2,2,2-Трифторэтил ((4'-((2-(трет-бутил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)-5-изобутил-[1,1'-бифенил]-2-ил)сульфонил)карбамат
20		Изопропил ((4'-((2-(трет-бутил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)-5-изобутил-[1,1'-бифенил]-2-ил)сульфонил)карбамат
21		Метил-((5-изобутил-4'-((2-(оксазол-2-ил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-2-ил)сульфонил)карбамат

22		Метил-((2-(4-((2-(трет-бутил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)фенил)-5-изобутилтио)фен-3-ил)сульфонил)карбамат
23		Метил-((3-(4-((2-(трет-бутил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)фенил)-5-изобутилпиридин-2-ил)сульфонил)карбамат
24		Метил-((4-(4-((2-(трет-бутил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)фенил)-6-изобутилпиридин-3-ил)сульфонил)карбамат
25		Метил-((5-(4-((2-(трет-бутил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)фенил)-2-изобутилтиазол-4-ил)сульфонил)карбамат

26		Метил-((5-(4-((2-(трет-бутил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)фенил)-2-изобутилоксазол-4-ил)сульфонил)карбамат
27		Бутил (4-(4-((2-(проп-1-ен-2-ил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)фенил)-2-пропилтиазол-5-ил)сульфонилкарбамат
28		Метил-(4-(4-((2-(проп-1-ен-2-ил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)фенил)-2-пропилтиазол-5-ил)сульфонилкарбамат
29		Метил-(5-изобутил-4'-((2-(1-(трифторметил)циклопропил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-2-ил)сульфонилкарбамат

Выводы

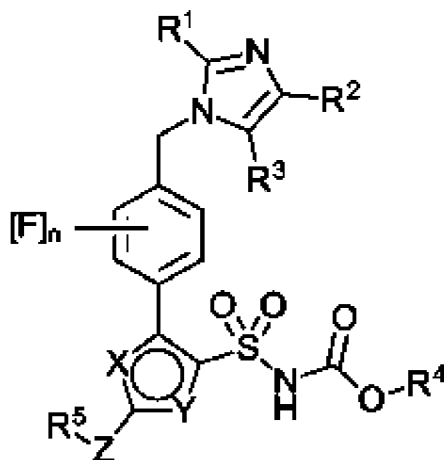
В заключение, было обнаружено, что по сравнению с соединением С21 или его натриевой солью соединения по данному изобретению или их соли проявляют слабое ингибирование ферментов CYP.

Список литературы

1. Pharmacol. Rev. 2000; 52: 415-472.
2. WO 02/096883
3. WO 99/43339
4. EP 0512675 A1
5. DE10 2012 004 589 A1
6. US 2004/0167176
7. Med. Res. Rev. 2018; 38:602-624
8. WO 2002/096883
9. WO 2016/139475
10. WO 2004/046141
11. WO 2016/092329
12. WO 2016/107879
13. WO 2016/139475
14. WO 2017/221012
15. WO 2019/008393
16. US 2012/035232
17. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2018, 28 (3), 519–522.
18. ACS Med. Chem. Lett. 2014, 5, 1129–1132.
19. Biochem. Pharmacol. 1994, 47, 1469–1479.
20. DRUG Metab. Dispos. 1999, 27, 1350–1359.
21. Bioorg. Med. Chem. 2010, 18 (12), 4570-4590.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение Формулы I:



Формула I

или его фармацевтически приемлемая соль,

где

R^1 представляет собой

H,

C_2 - C_6 алкил, замещенный 0, 1 или 2 заместителями, выбранными из группы, состоящей из OR^6 , SR^7 , NR^8R^9 , галогена, тиазола, оксазола и пиразола,

C_3 - C_6 циклоалкил, замещенный 0, 1 или 2 заместителями, выбранными из группы, состоящей из OR^6 , SR^7 и NR^8R^9 ,

тиазол,

бензил, причем фенильная часть замещена 0, 1 или 2 заместителями, выбранными из группы, состоящей из OR^6 , SR^7 и NR^8R^9 , или

$(CH_2)_m-R^{10}$,

R^2 представляет собой

H,

F,

Cl,

C_2 - C_6 алкил, замещенный 0, 1 или 2 заместителями, выбранными из группы, состоящей из OR^6 , SR^7 , NR^8R^9 , галогена, тиазола, оксазола и пиразола,

C_3 - C_6 циклоалкил, замещенный 0, 1 или 2 заместителями, выбранными из группы, состоящей из OR^6 , SR^7 и NR^8R^9 ,

бензил, причем фенильная часть замещена 0, 1 или 2 заместителями, выбранными из группы, состоящей из OR^6 , SR^7 и NR^8R^9 , или $(CH_2)_m-R^{10}$,

при условии, что как R^1 , так и R^2 не представляют собой H,

R^3 представляет собой

H,

галоген или

C_1-C_3 алкил, замещенный 0, 1, 2 или 3 галогенами, выбранными из группы, состоящей из F и Cl,

R^4 и R^5 независимо представляют собой C_1-C_6 алкил, замещенный 0, 1, 2 или 3 F,

X представляет собой CH=CH, CH, N, NH, O или S;

Y представляет собой CH=CH, CH, N, NH, O или S,

при условии, что:

(a) X и Y не одинаковы,

(b) если X представляет собой CH=CH, тогда Y может представлять собой только CH, и

(c) если Y представляет собой CH=CH, тогда X может представлять собой только CH,

Z представляет собой одинарную связь, O или S,

R^6 , R^7 , R^8 и R^9 независимо представляют собой

H или

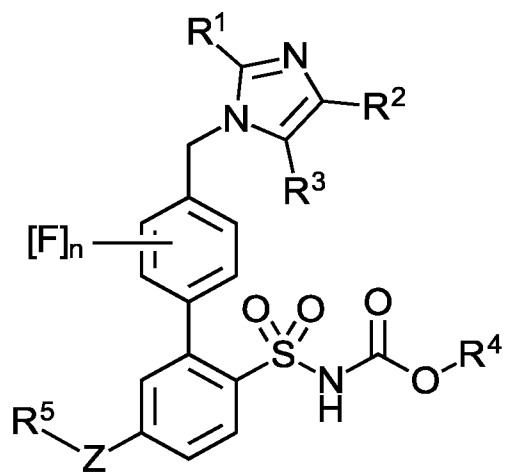
C_1-C_3 алкил, замещенный 0, 1, 2 или 3 F,

R^{10} выбран из группы, состоящей из фенила, тиазола, оксазола и пиразола,

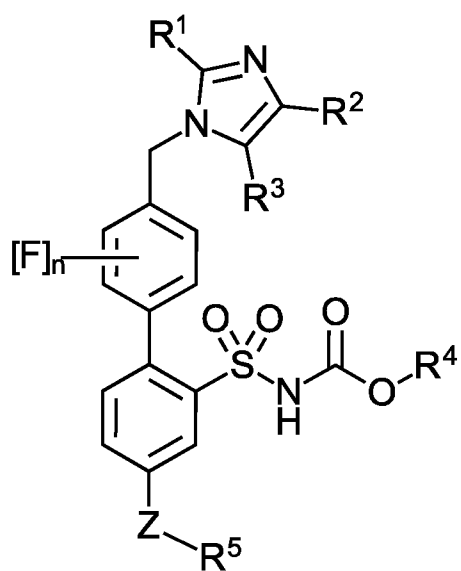
n равно 0, 1, 2, 3 или 4, и

m равно 0 или 1.

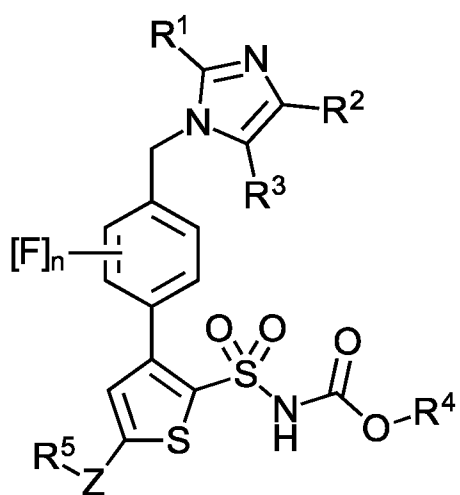
2. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что соединение представляет собой соединение Формулы Ia, Формулы Ib, Формулы Ic или Формулы Id:



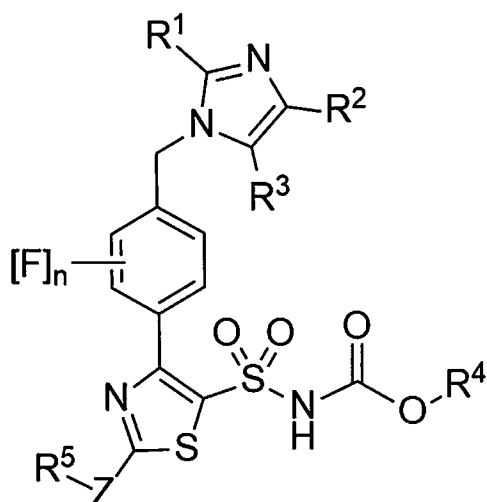
Формула Ia,



Формула Ib,



Формула Ic,



Формула Id.

3. Соединение по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что R¹ представляет собой C₂-C₆ алкил, замещенный 0, 1 или 2 заместителями, выбранными из группы, состоящей из OR⁶, SR⁷, NR⁸R⁹, галогена, тиазола, оксазола и пиразола.
4. Соединение по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что R² и R³ независимо представляют собой H.
5. Соединение по пп. 3 и 4, отличающееся тем, что R¹ представляет собой трет-бутил, изопропил или циклопропил.
6. Соединение по пп. 3 и 4, отличающееся тем, что R¹ представляет собой C₂-C₆ алкил, замещенный группой -ОН или атомом F.
7. Соединение по п. 6, отличающееся тем, что R¹ представляет собой 2-гидроксипроп-2-ил, 1-этанол или 2-фторпроп-2-ил.
8. Соединение по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что R⁴ выбран из группы, состоящей из метила, этила, *n*-пропила, изопропила, *n*-бутила, изобутила, *втор*-бутила и *трет*-бутила.
9. Соединение по п. 8, отличающееся тем, что R⁴ представляет собой метил или *n*-бутил.

10. Соединение по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что R^5 выбран из группы, состоящей из этила, *n*-пропила, изопропила, *n*-бутила, изобутила, *втор*-бутила и *трет*-бутила.
11. Соединение по п. 10, отличающееся тем, что R^5 представляет собой изопропил или изобутил.
12. Соединение по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что n равно 0.
13. Соединение по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что Z представляет собой одинарную связь.
14. Соединение по любому из предшествующих пунктов, которое представляет собой одно или более из следующего:
метил-((4'-((2-(трет-бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-5-изобутил-[1,1'-бифенил]-2-ил)сульфонил)карбамат,
бутил((4'-((2-(трет-бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-5-изобутил-[1,1'-бифенил]-2-ил)сульфонил)карбамат,
метил-((4-(4-((2-(трет-бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)-2-изобутилтиазол-5-ил)сульфонил)карбамат,
бутил((4-(4-((2-(трет-бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)-2-изобутилтиазол-5-ил)сульфонил)карбамат,
метил-((4-(4-((2-(трет-бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)-2-пропилтиазол-5-ил)сульфонил)карбамат,
бутил((4-(4-((2-(трет-бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)-2-пропилтиазол-5-ил)сульфонил)карбамат,
бутил-((4'-((2-(2-гидроксипропан-2-ил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-5-изобутил-[1,1'-бифенил]-2-ил)сульфонил)карбамат,
метил ((4'-((2-(2-гидроксипропан-2-ил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-5-изобутил-[1,1'-бифенил]-2-ил)сульфонил)карбамат,
бутил((4'-((2-(трет-бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-5-пропил-[1,1'-бифенил]-2-ил)сульфонил)карбамат,
метил-((4'-((2-(трет-бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-5-пропил-[1,1'-бифенил]-2-ил)сульфонил)карбамат,

бутил((3-(4-((2-(трет-бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)-5-изобутилтиофен-2-ил)сульфонил)карбамат,
 метил-((3-(4-((2-(трет-бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)-5-изобутилтиофен-2-ил)сульфонил)карбамат,
 бутил((4-(4-((2-(2-гидроксипропан-2-ил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)-2-пропилтиазол-5-ил)сульфонил)карбамат,
 бутил((4-(4-((2-изопропил-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)-2-пропилтиазол-5-ил)сульфонил)карбамат,
 бутил((2-изобутил-4-(4-((2-(тиазол-2-ил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)тиазол-5-ил)сульфонил)карбамат,
 бутил((4-(4-((2-(2-гидроксипропан-2-ил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)-2-изобутилтиазол-5-ил)сульфонил)карбамат,
 бутил((2-изобутил-4-(4-((2-изопропил-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)тиазол-5-ил)сульфонил)карбамат,
 метил-((4-(4-((2-(2-гидроксипропан-2-ил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)-2-изобутилтиазол-5-ил)сульфонил)карбамат,
 метил ((2-изобутил-4-(4-((2-изопропил-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)тиазол-5-ил)сульфонил)карбамат,
 бутил((2-пропил-4-(4-((2-(тиазол-2-ил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)тиазол-5-ил)сульфонил)карбамат,
 бутил((4-(4-((2-(1-гидроксиэтил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)-2-изобутилтиазол-5-ил)сульфонил)карбамат,
 метил-((4-(4-((2-(1-гидроксиэтил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)-2-изобутилтиазол-5-ил)сульфонил)карбамат,
 бутил((4-(4-((2-(1-гидроксиэтил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)-2-пропилтиазол-5-ил)сульфонил)карбамат,
 метил-((4-(4-((2-(1-гидроксиэтил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)-2-пропилтиазол-5-ил)сульфонил)карбамат,
 метил-((4-(4-((2-циклопропил-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)-2-изобутилтиазол-5-ил)сульфонил)карбамат,
 бутил((4-(4-((2-циклопропил-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)-2-изобутилтиазол-5-ил)сульфонил)карбамат,
 метил-((4-(4-((2-циклопропил-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)-2-пропилтиазол-5-ил)сульфонил)карбамат,

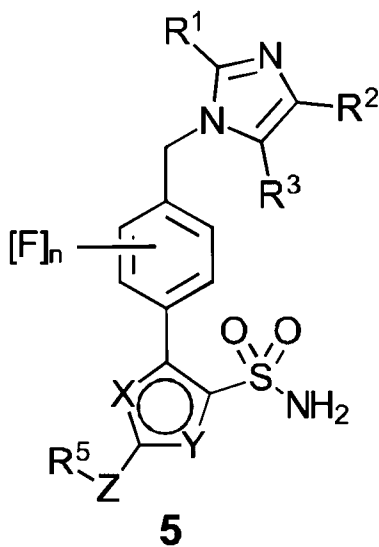
бутил((4-(4-((2-циклопропил-1Н-имидазол-1-ил)метил)фенил)-2-пропилтиазол-5-ил)сульфонил)карбамат,
 метил ((4'-((2-(2-гидроксипропан-2-ил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)-5-пропил-[1,1'-бифенил]-2-ил)сульфонил)карбамат,
 бутил-((4'-((2-(2-гидроксипропан-2-ил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)-5-пропил-[1,1'-бифенил]-2-ил)сульфонил)карбамат,
 бутил-((4'-((2-(2-фторпропан-2-ил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)-5-изобутил-[1,1'-бифенил]-2-ил)сульфонил)карбамат,
 метил-((5-изобутил-4'-((2-(тиазол-2-ил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-2-ил)сульфонил)карбамат,
 метил-((4'-((2-(2-фторпропан-2-ил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)-5-изобутил-[1,1'-бифенил]-2-ил)сульфонил)карбамат,
 бутил-((5-изобутил-4'-((2-(тиазол-2-ил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-2-ил)сульфонил)карбамат,
 метил-((5-изобутил-4'-((2-(изопропан-2-ил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-2-ил)сульфонил)карбамат,
 бутил-((5-изобутил-4'-((2-(изопропан-2-ил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-2-ил)сульфонил)карбамат,
 бутил-((5-изобутил-4'-((2-(циклопропан-2-ил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-2-ил)сульфонил)карбамат,
 метил-((5-изобутил-4'-((2-(циклопропан-2-ил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-2-ил)сульфонил)карбамат,
 бутил((5-изобутил-3-(4-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)фенил)-2-ил)сульфонил)карбамат,
 метил-((5-изобутил-3-(4-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)фенил)-2-ил)сульфонил)карбамат,
 бутил((5-изобутил-3-(4-(2-(2-фторпропан-2-ил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)фенил)-2-ил)сульфонил)карбамат,
 метил ((5-изобутил-3-(4-(2-(2-фторпропан-2-ил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)фенил)-2-ил)сульфонил)карбамат,
 2-метоксиэтил((5-изобутил-3-(4-(2-(2-третбутил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)фенил)-2-ил)сульфонил)карбамат,
 бутил((4-(4-((2-(2-фторпропан-2-ил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)фенил)-2-пропилтиазол-5-ил)сульфонил)карбамат,

метил-((4-(4-((2-(2-фторпропан-2-ил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)-2-пропилтиазол-5-ил)сульфонил)карбамат,
 бутил((4-(4-((2-(2-фторпропан-2-ил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)-2-изобутилтиазол-5-ил)сульфонил)карбамат,
 метил-((4-(4-((2-(2-фторпропан-2-ил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)-2-изобутилтиазол-5-ил)сульфонил)карбамат,
 бутил-((4'-((2-(трет-бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-3'-фтор-5-изобутил-[1,1'-бифенил]-2-ил)сульфонил)карбамат или
 метил-(4'-((2-(трет-бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-3'-фтор-5-изобутил-[1,1'-бифенил]-2-ил)сульфонилкарбамат.

15. Соединение по любому из пп. 1-14 для применения в качестве лекарственного средства.
16. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп. 1-14 вместе с по меньшей мере одним фармацевтически приемлемым носителем, вспомогательным веществом и/или разбавителем.
17. Соединение по любому из предшествующих пунктов, предназначенное для лечения и/или профилактики заболевания, расстройства или состояния, связанного с ангиотензином II, при этом указанное соединение проявляет приемлемый уровень ингибирования СУР одного или более СУР.
18. Соединение по п. 17 для применения при лечении и/или профилактике заболевания, расстройства и/или состояния, выбранного из группы, состоящей из гипертензии, сердечной недостаточности, инсульта, хронического заболевания почек, нефропатии, легочного фиброза, такого как идиопатический легочный фиброз, склероза, такого как системный склероз, саркоидоза, такого как легочный саркоидоз, обструктивных заболеваний легких, таких как хроническая обструктивная болезнь легких, аутоиммунных заболеваний, таких как ревматоидный артрит, вирусных инфекций дыхательных путей и пневмонии как их следствие, и любой их комбинации.

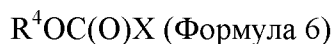
19. Применение соединения по п. 17 для изготовления лекарственного средства для лечения заболевания, расстройства и/или состояния, выбранного из группы, состоящей из гипертонии, сердечной недостаточности, инсульта, хронического заболевания почек, нефропатии, легочного фиброза, такого как идиопатический легочный фиброз, склероза, такого как системный склероз, саркоидоза, такого как легочный саркоидоз, обструктивных заболеваний легких, таких как хроническая обструктивная болезнь легких, аутоиммунных заболеваний, таких как ревматоидный артрит, вирусных инфекций дыхательных путей и пневмонии как их следствие, и любой их комбинации.
20. Способ лечения заболевания, расстройства и/или состояния, выбранного из группы, состоящей из гипертонии, сердечной недостаточности, инсульта, хронического заболевания почек, нефропатии, легочного фиброза, такого как идиопатический легочный фиброз, склероза, такого как системный склероз, саркоидоза, такого как легочный саркоидоз, обструктивных заболеваний легких, таких как хроническое обструктивное заболевание легких, аутоиммунных заболеваний, таких как ревматоидный артрит, вирусных инфекций дыхательных путей и пневмонии как их следствие, который включает введение соединения по любому из пп. 1-14 пациенту, нуждающемуся в таком лечении.
21. Соединение для применения по п. 18, применение по п. 19 или способ лечения, как он заявлен по п. 20, отличающиеся тем, что указанное заболевание представляет собой интерстициальное заболевание легких.
22. Соединение для применения, применение или способ лечения, как они заявлены по п. 21, отличающиеся тем, что указанное интерстициальное заболевание легких представляет собой идиопатический легочный фиброз или саркоидоз.
23. Соединение для применения по п. 18, применение, как оно заявлено по п. 19 или способ лечения, как он заявлен по п. 20, отличающиеся тем, что указанное заболевание представляет собой сердечную недостаточность, хроническое заболевание почек, ревматоидный артрит и вирусно-индуцированную пневмонию.

24. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-14, терапевтическое средство, которое метаболизируется ферментом CYP; и фармацевтически приемлемый адъювант, разбавитель или носитель.
25. Набор компонентов, включающий:
- (А) Фармацевтическую композицию, содержащую соединение по любому из пп. 1-14 в смеси с фармацевтически приемлемым адъювантом, разбавителем или носителем; и
- (В) Фармацевтическую композицию, содержащую терапевтическое средство, которое метаболизируется ферментом CYP, в смеси с фармацевтически приемлемым адъювантом, разбавителем или носителем,
- причем каждый компонент (А) и (В) представлен в такой форме, которая подходит для введения в сочетании с другим компонентом.
26. Композиция по п. 24 или набор компонентов, как он заявлен по п. 25, отличающийся тем, что терапевтическое средство выбрано из группы, состоящей из пирфенидона, напроксена, пропранолола, рилузола, тизанидина, варфарина, целекоксиба, клопидогреля, ирбесартана, мелоксикама, пироксикама, торасемида, циклофосфамида, индометацина, аторвастатина, цилостазола, циклоспорина, дефлазакорта, гидрокортизона, лидокаина, селексипага, силденафила и/или симвастатина.
27. Способ получения соединения Формулы I по любому из предшествующих пунктов путем приведения в контакт соединения Формулы 5,

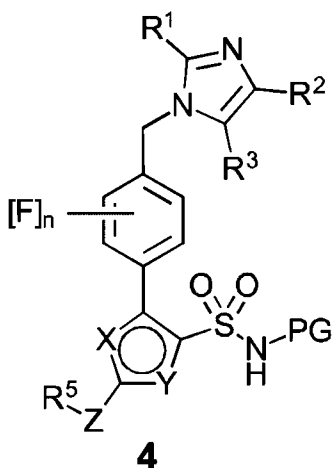


Формула 5

где R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , X, Y, Z и n имеют значения, указанные в п. 1, с соединением Формулы 6,



где X представляет собой подходящую уходящую группу, такую как галоген (например, хлор), и R^4 имеет значение, определенное в п. 1, необязательно после снятия защитной группы с соединения Формулы 4,

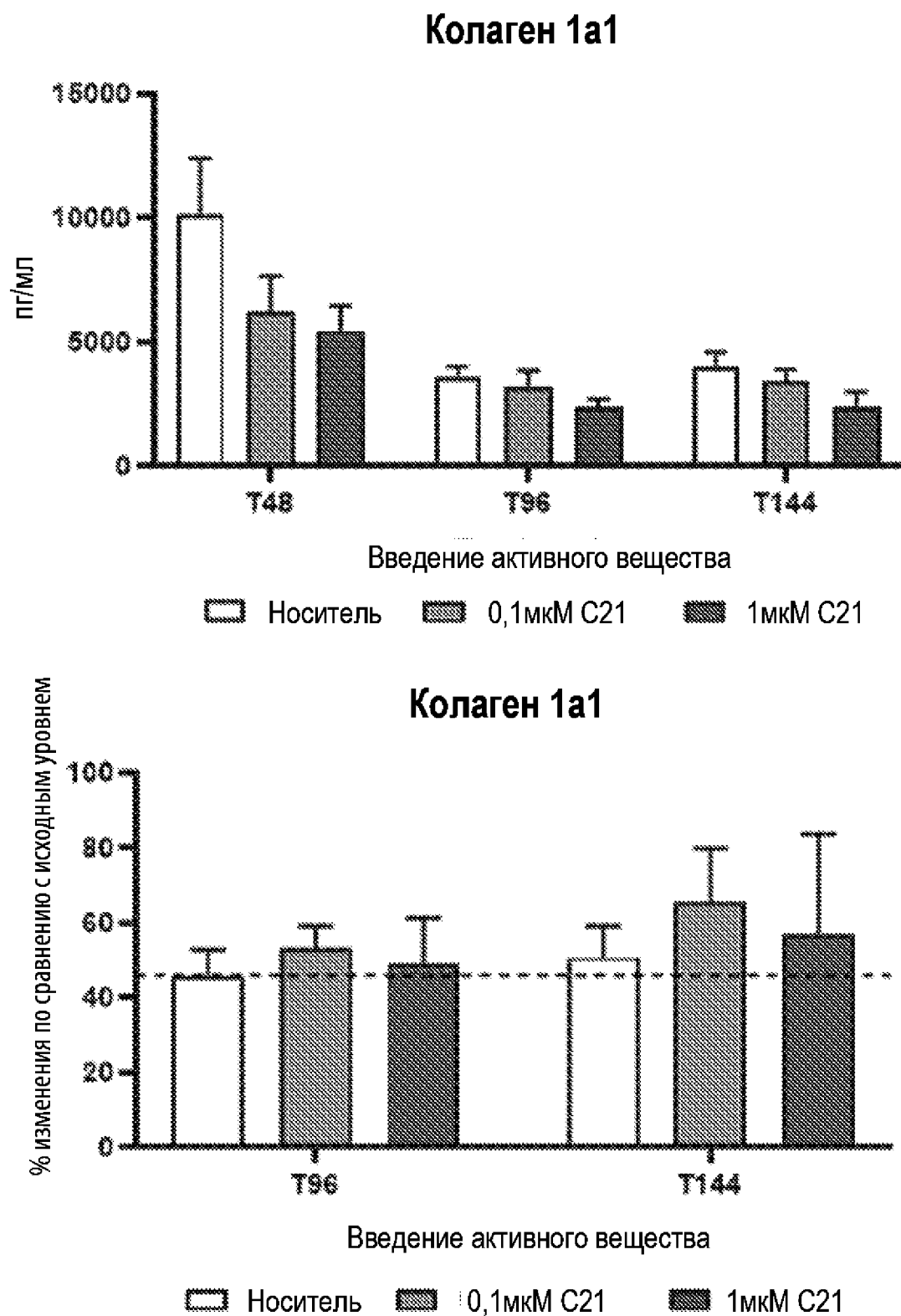


Формула 4

где PG представляет собой защитную группу, и R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , X, Y, Z и n имеют значения, указанные выше, для получения соединения Формулы 5 в качестве промежуточного соединения.

1/10

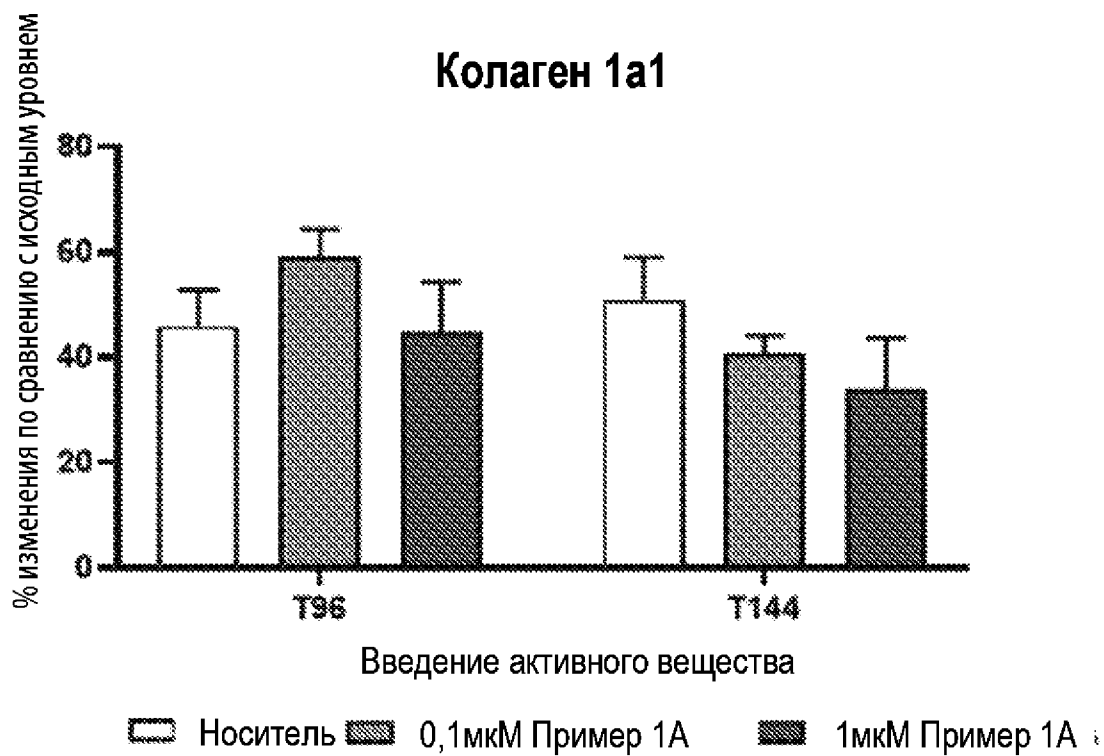
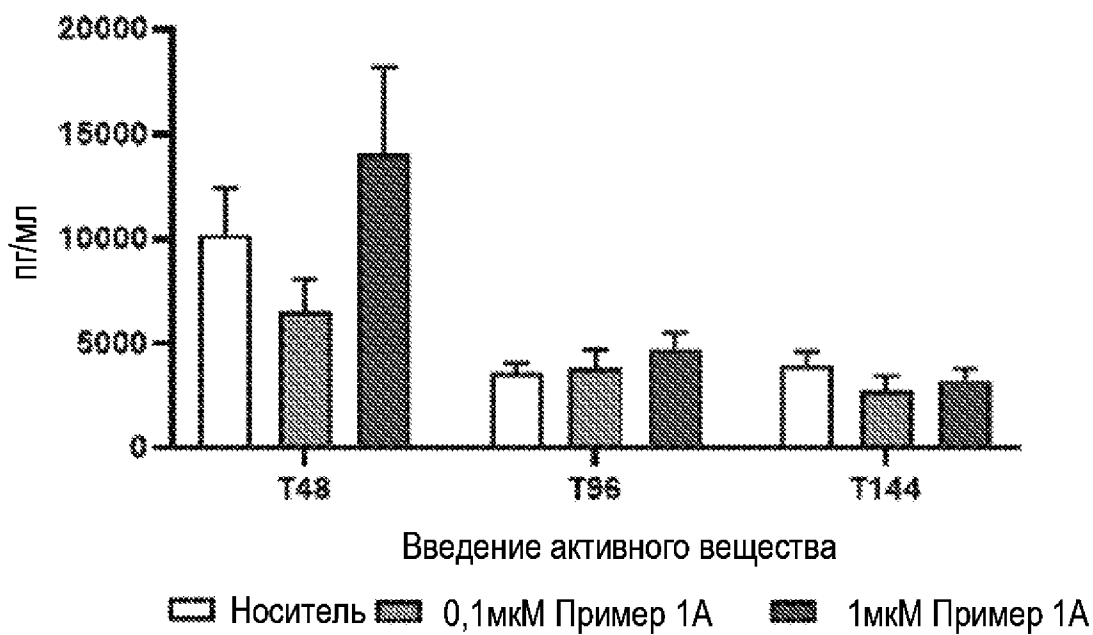
Фиг. 1



2/10

Фиг. 2

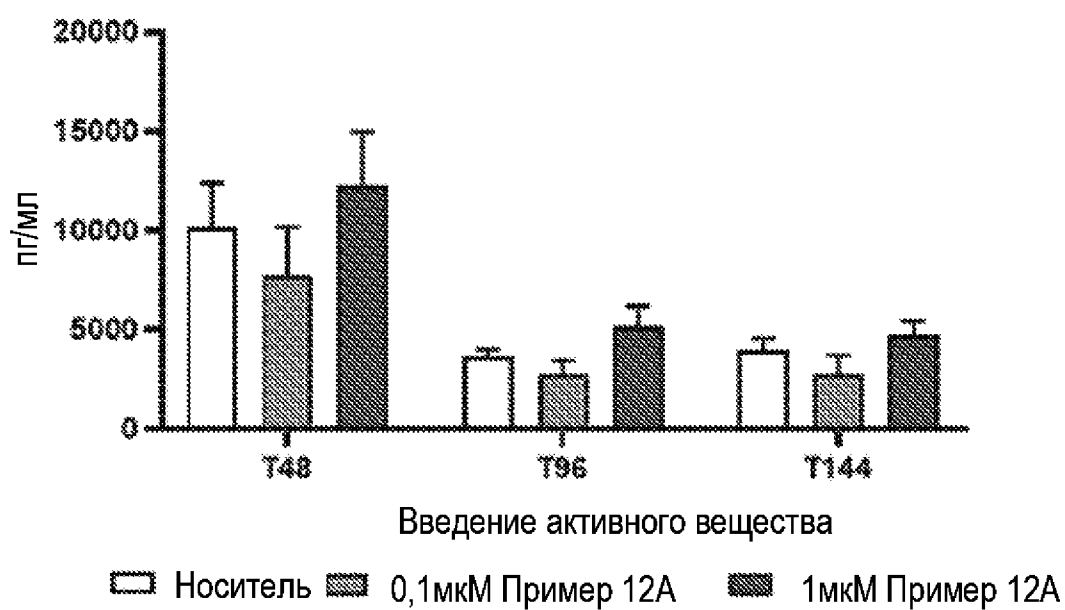
Колаген 1a1



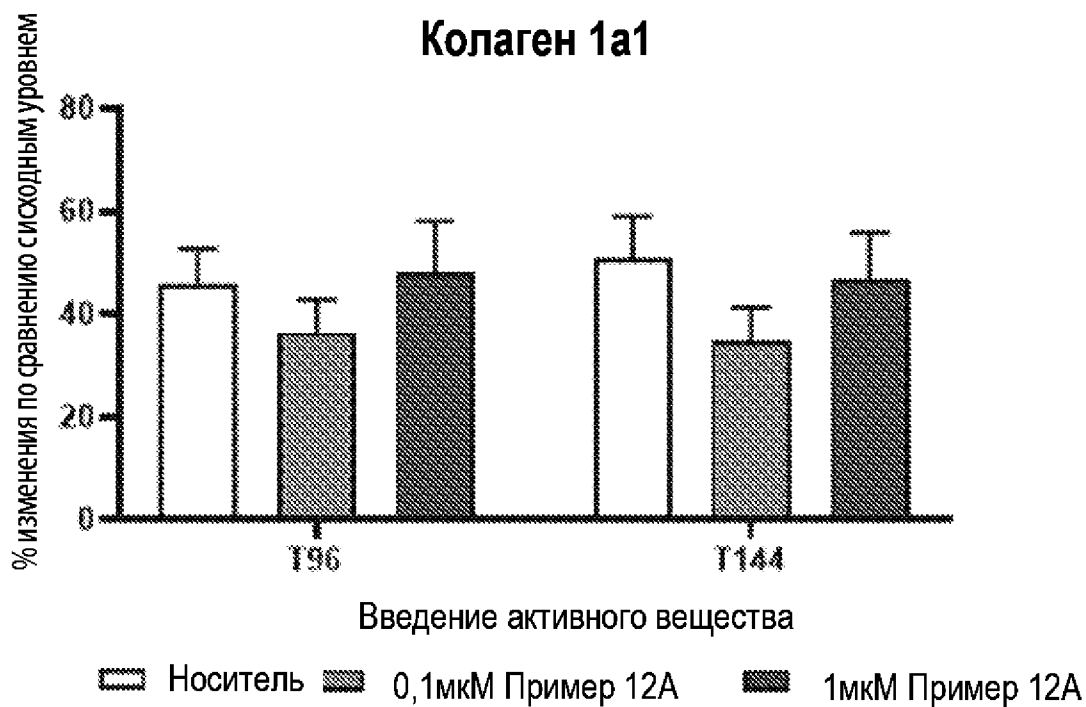
3/10

Фиг. 3

Колаген 1a1



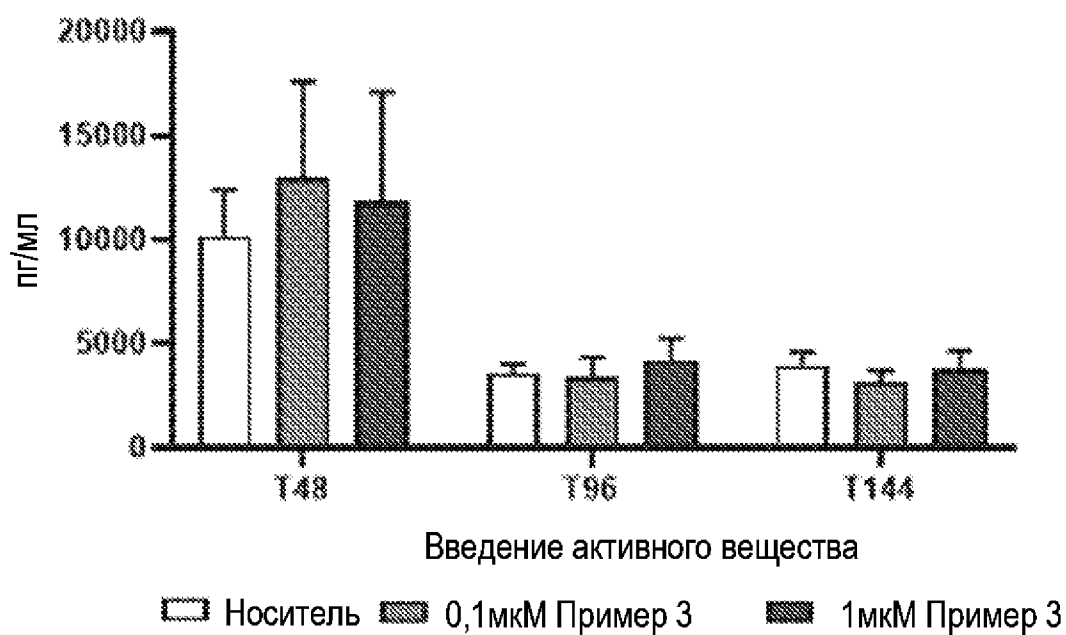
Колаген 1a1



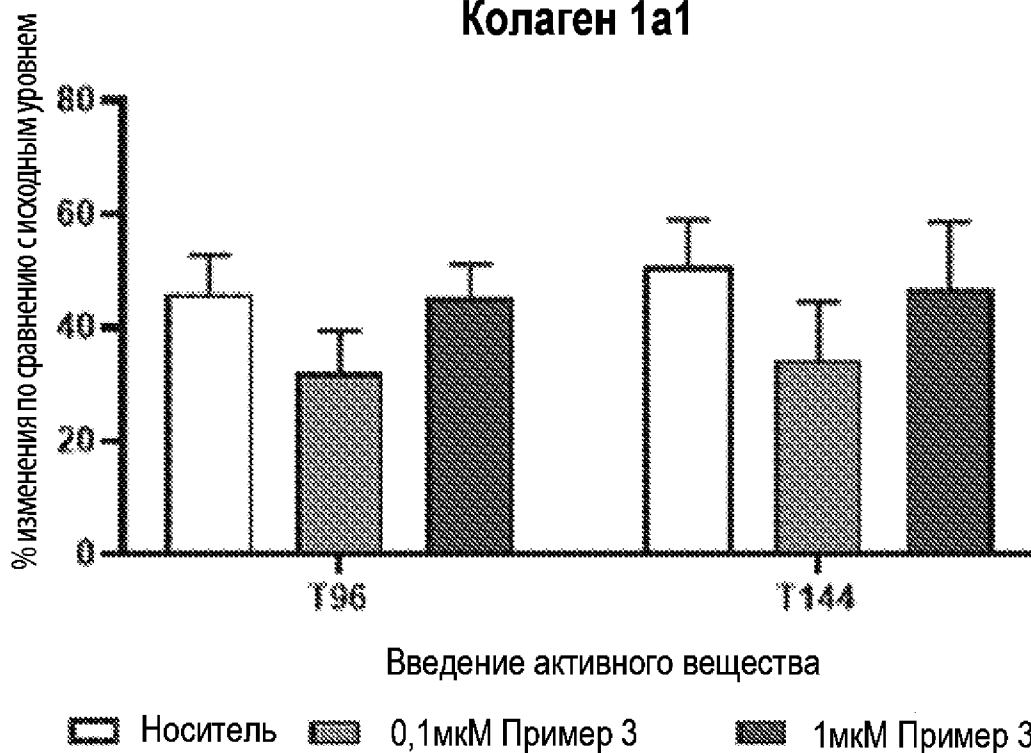
4/10

Фиг. 4

Колаген 1a1

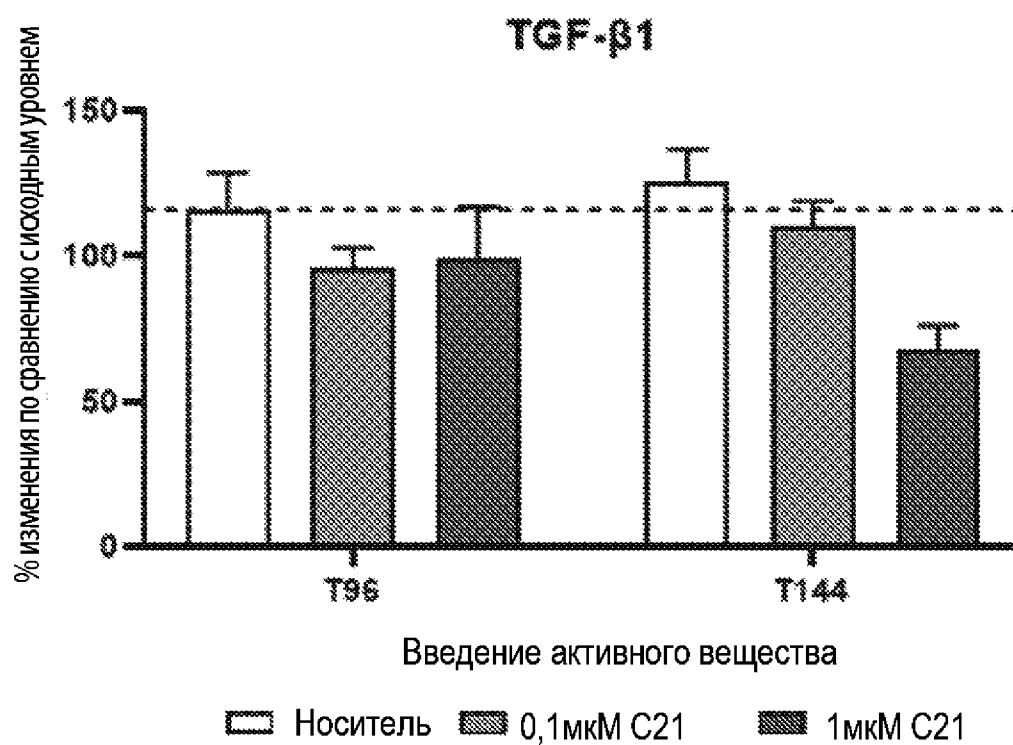
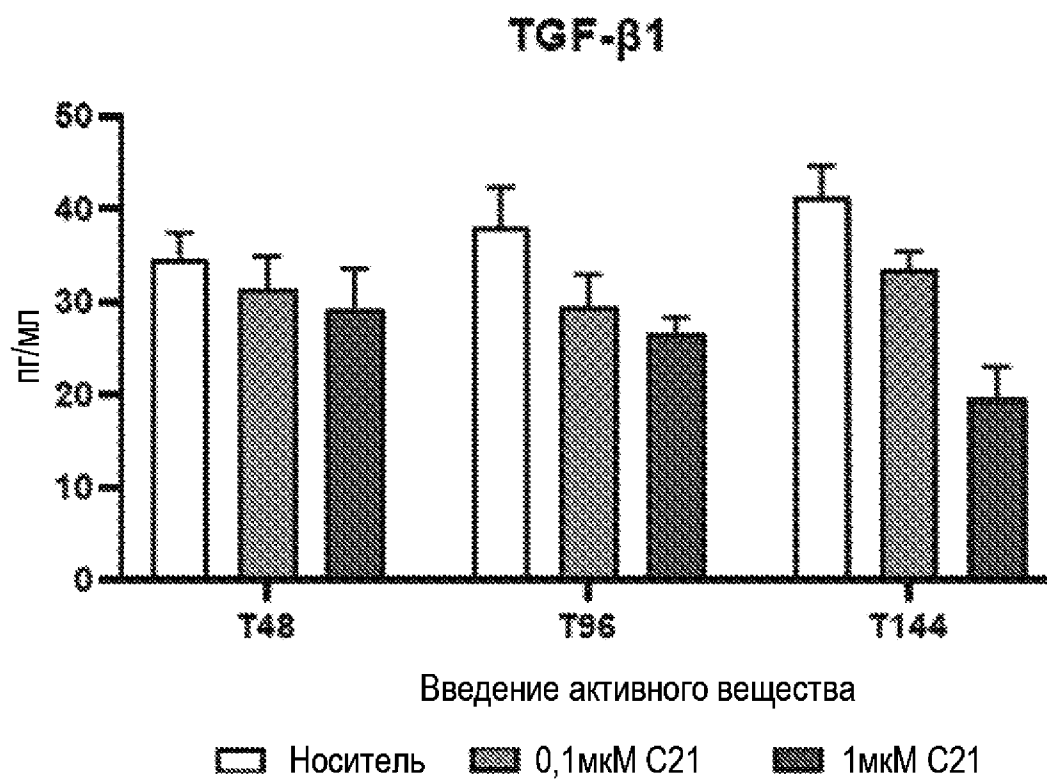


Колаген 1a1



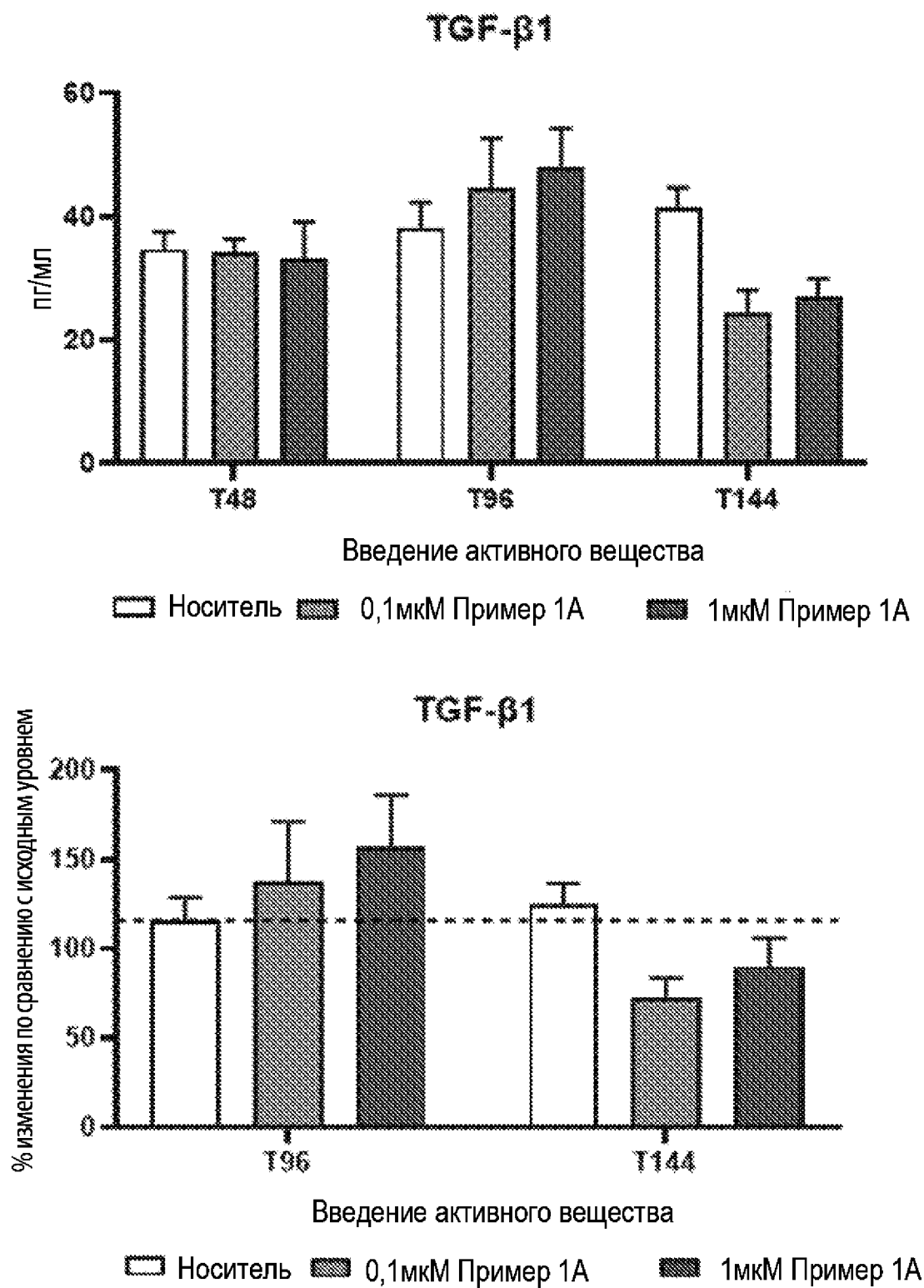
5/10

Фиг. 5



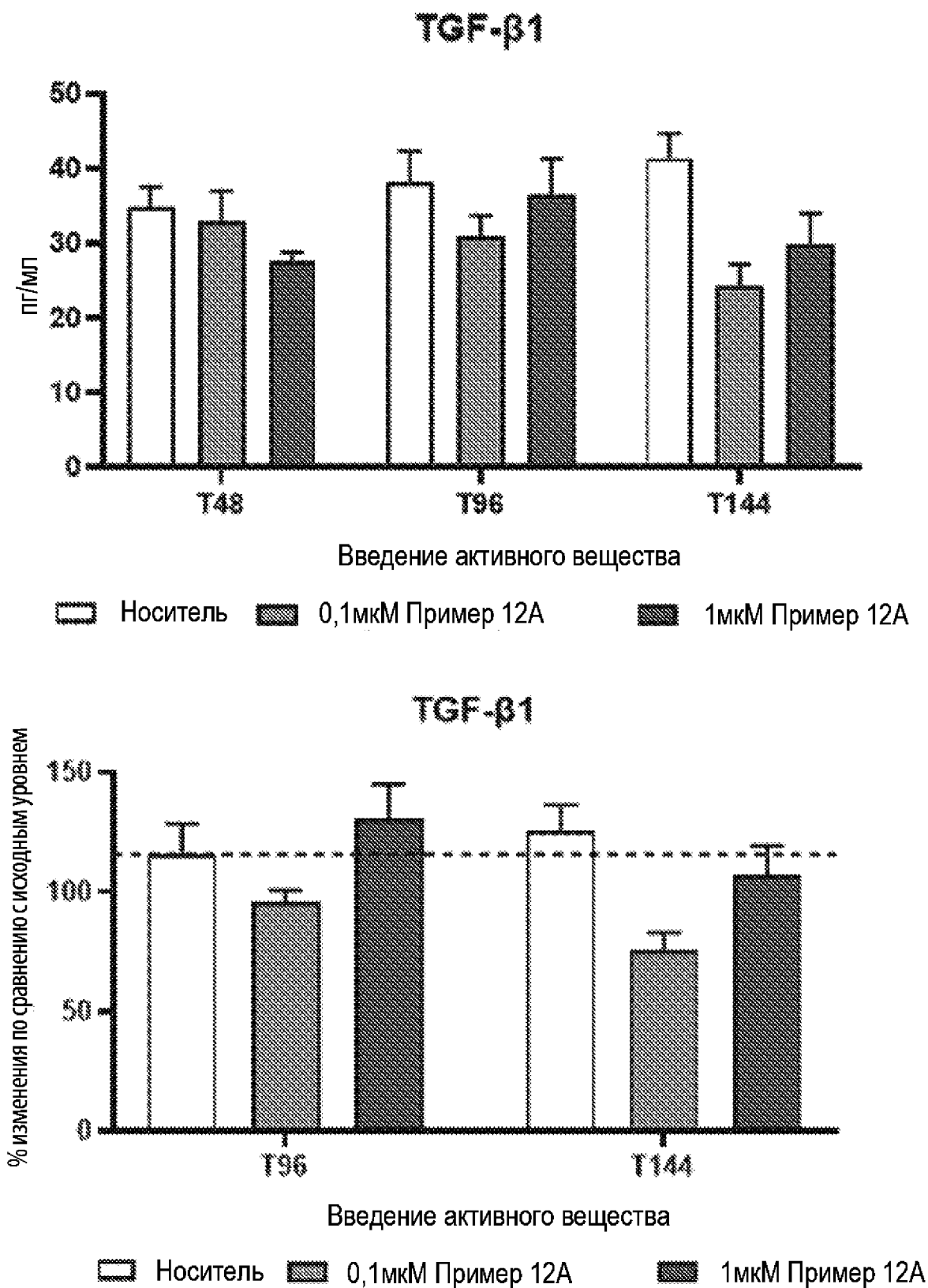
6/10

Фиг. 6



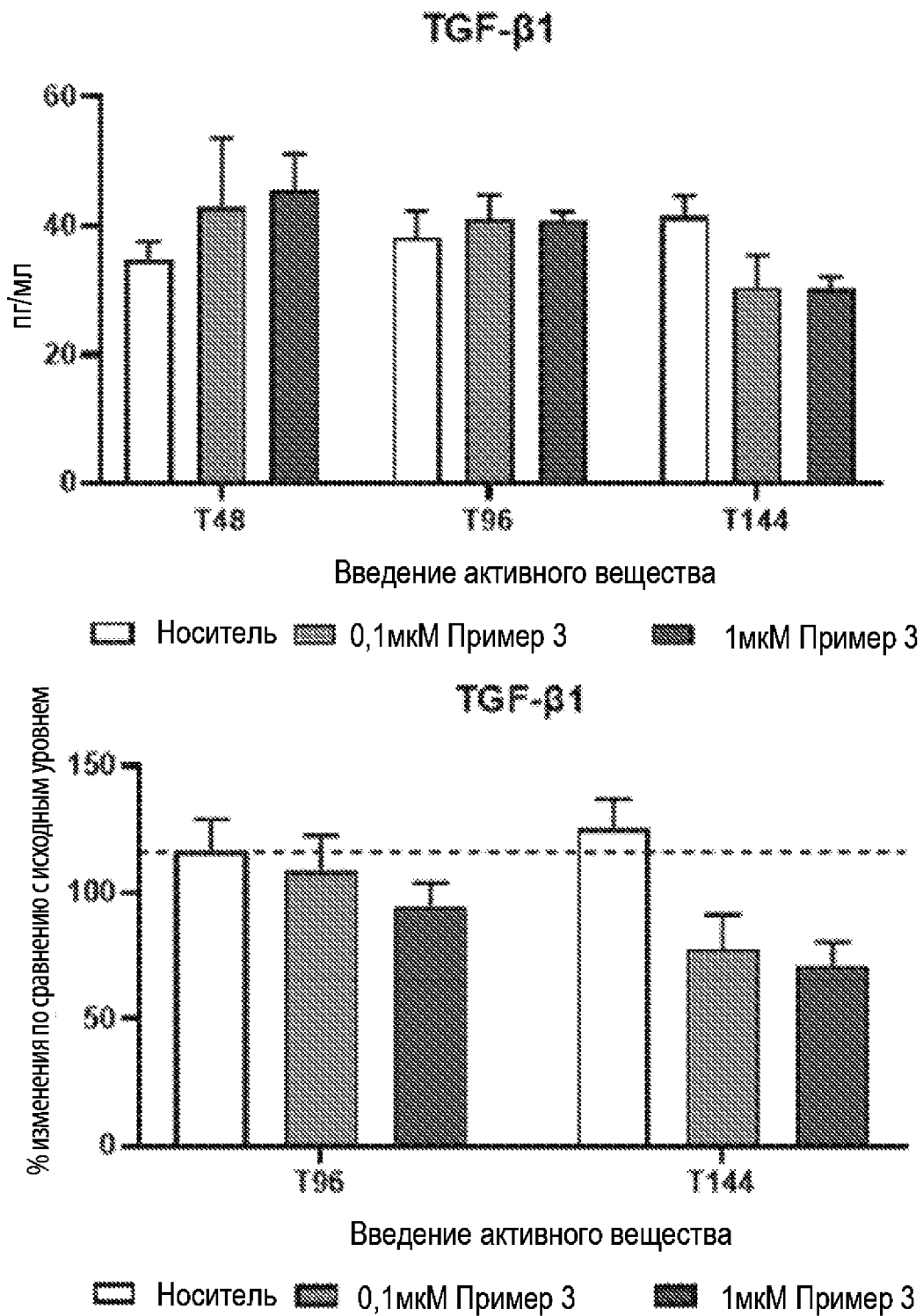
7/10

Фиг. 7



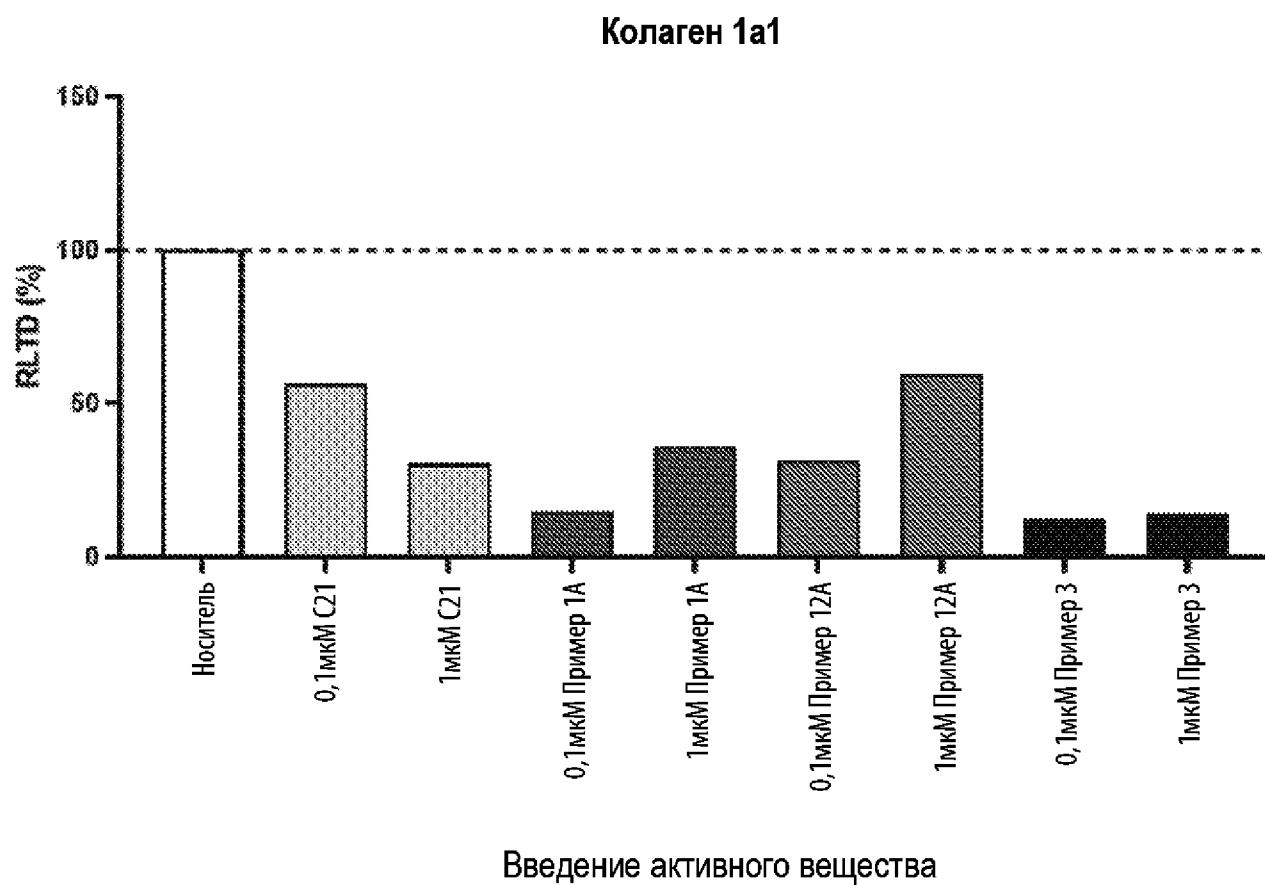
8/10

Фиг. 8



9/10

Фиг. 9



10/10

Фиг. 10

