

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202390704 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.05.15(51) Int. Cl. C07D 409/10 (2006.01)
A61P 9/12 (2006.01)
A61K 31/4178 (2006.01)(22) Дата подачи заявки
2021.09.01

(54) НОВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ, СВЯЗАННЫХ С АНГИОТЕНЗИНОМ II

(31) 2013721.2

(32) 2020.09.01

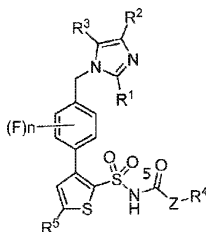
(33) GB

(86) PCT/GB2021/052254

(87) WO 2022/049372 2022.03.10

(71) Заявитель:
ВИКОР ФАРМА АБ (SE)(72) Изобретатель:
Фекс Томас, Олссон Бенгт (SE)(74) Представитель:
Суюндуков М.Ж. (KZ)

(57) Предложены новые фармацевтические соединения формулы I



где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , n и Z определены, как указано в настоящем документе, причем соединения применяют при лечении аутоиммунных и/или фиброзных заболеваний, включая интерстициальные заболевания легких, такие как идиопатический фиброз легких и саркоидоз.

202390704

A1

A1

202390704

НОВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ, СВЯЗАННЫХ С АНГИОТЕНЗИНОМ II

Область изобретения

Данное изобретение относится к новым фармацевтически полезным соединениям, в частности к соединениям, которые являются агонистами ангиотензина II (Ang II), в частности агонистами рецептора Ang II типа 2 (далее в этом документе — «рецептор AT2») и особенно агонистами, которые селективно связываются с указанным рецептором. Изобретение также относится к применению таких соединений в качестве лекарственных средств, к фармацевтическим композициям, содержащим их, и к синтетическим способам их получения.

Уровень техники

Ренин, представляющий собой протеазу, расщепляет свой единственный известный субстрат (ангиотензиноген) для образования ангиотензина I (Ang I), который, в свою очередь, служит субстратом для ангиотензин-превращающего фермента (АСЕ) для образования Ang II. Эндогенный гормон Ang II представляет собой линейный октапептид ($\text{Asp}^1\text{-Arg}^2\text{-Val}^3\text{-Tyr}^4\text{-Ile}^5\text{-His}^6\text{-Pro}^7\text{-Phe}^8$) и является активным компонентом ренин-ангиотензиновой системы (РАС). Рецептор ангиотензина II типа 1 (AT1) экспрессируется в большинстве органов и, как считается, отвечает за большинство патологических эффектов Ang II.

Несколько исследований на взрослых людях, по-видимому, демонстрируют, что при модуляции ответа после стимуляции рецептора Ang II активация рецептора AT2 имеет эффекты, противоположные тем, которые опосредованы рецептором AT1. Было также показано, что рецептор AT2 участвует в апоптозе и ингибировании пролиферации клеток (de Gasparo M *et al.*, *Pharmacol. Rev.* (2000); **52**, 415–472). Совсем недавно было показано, что агонисты рецептора AT2 могут быть полезны при лечении и/или профилактике нарушений пищеварительного тракта, таких как диспепсия и синдром раздраженного кишечника, а также полиорганной недостаточности (см. международную патентную заявку WO 99/43339). Ожидаемые фармакологические эффекты агонизма рецептора AT2 в целом описаны в источнике de Gasparo M *et al.*, см. выше.

Стимулирующие эффекты Ang II на тонус сосудов, рост клеток, воспаление и синтез внеклеточного матрикса в основном связаны с рецептором AT1 в любом органе, тогда как функция рецептора AT2, по-видимому, более распространена в поврежденной ткани и проявляет репаративные свойства и свойства, противоположные рецептору AT1. Например, было показано, что рецептор AT2 играет важную роль в уменьшении гипертрофии миоцитов и фиброза.

Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) представляют собой группу заболеваний легких, которые поражают интерстиций, и характеризуются тем, что ткань вокруг альвеол становится рубцовой и/или утолщенной, что препятствует процессу дыхания.

ИЗЛ отличаются от обструктивных заболеваний дыхательных путей (например, хронической обструктивной болезни дыхательных путей (ХОБЛ) и астмы), которые обычно характеризуются сужением (обструкцией) бронхов и/или бронхиол. Причиной ИЗЛ может быть поражение легких, инициирующее атипичную реакцию заживления, но в некоторых случаях причина развития таких заболеваний неизвестна. ИЗЛ могут быть вызваны химическими веществами (силикоз, асбестоз, некоторые лекарственные средства), инфекциями (например, пневмонией) или другими заболеваниями (например, ревматоидным артритом, системным склерозом, миозитом или системной красной волчанкой).

Наиболее распространенными ИЗЛ являются идиопатический фиброз легких (ИФЛ) и саркоидоз, оба из которых характеризуются хроническим воспалением и снижением функции легких.

Саркоидоз — это заболевание с неизвестной причиной, которое характеризуется скоплением воспалительных клеток, которые образуют узелки (гранулемы), с частой первичной локализацией в легких (а также в коже и/или лимфатических узлах, хотя поражаться может любой орган). Когда саркоидоз поражает легкие, симптомы включают кашель, хрипы, затруднение дыхания и/или боль в груди.

Лечение саркоидоза индивидуально для каждого пациента. В большинстве случаев возможно симптоматическое лечение нестероидными противовоспалительными лекарственными средствами (НПВП), но для пациентов с легочными симптомами часто

применяются глюкокортикоиды (например, преднизон или преднизолон), антиметаболиты и/или моноклональные антитела против фактора некроза опухоли.

ИФЛ представляет собой заболевание легких с неизвестной причиной, от которого страдают около 5 миллионов человек во всем мире. Данное заболевание не имеет вариантов радикального лечения, за исключением, в редких случаях, трансплантации легких, и приводит к хроническому, необратимому, прогрессирующему ухудшению функции легких и в большинстве случаев к смерти в течение от 2 до 5 лет (средняя выживаемость от 2,5 до 3,5 лет). Хотя общий прогноз при ИФЛ является плохим, трудно предсказать скорость его прогрессирования у отдельных пациентов. Факторы риска ИФЛ включают возраст, мужской пол, генетическую предрасположенность и курение сигарет в анамнезе. Ежегодная заболеваемость составляет от 5 до 16 случаев на 100 000 человек, при этом распространенность составляет от 13 до 20 случаев на 100 000 человек, резко увеличиваясь с возрастом (King Jr TE *et al.*, *Lancet* (2011); **378**, 1949–1961; Noble PW *et al.*, *J. Clin. Invest.* (2012) **122**, 2756–2762). ИФЛ ограничивается легкими и не поддается лечению, направленному на иммунную систему, что отличает его от фиброза легких, связанного с системными заболеваниями.

Пациенты с ИФЛ обычно обращаются за медицинской помощью из-за хронической и прогрессирующей одышки при физической нагрузке и кашля. Визуализация легкого классически выявляет тяговый бронхоэктаз, утолщенные междолевые перегородки и признаки субплевральных «пчелиных сот». При наличии всех трех проявлений и отсутствии признаков системного заболевания соединительной ткани или воздействия окружающей среды, диагноз ИФЛ является весьма вероятным. Точный диагноз обычно ставится при помощи биопсии легкого и требует многопрофильной группы специалистов, включая пульмонологов, радиологов и патологов, имеющих опыт лечения интерстициальных заболеваний легких.

ИФЛ демонстрирует разные фенотипы с различным прогнозом, определяемым как легкий, средний и тяжелый. В легких случаях наблюдается стабильное или медленно прогрессирующее течение, при этом иногда проходит несколько лет, прежде чем пациенты обращаются за медицинской помощью. Ускоренный ИФЛ характеризуется гораздо более быстрым прогрессированием с сокращенной выживаемостью и затрагивает подгруппу пациентов, обычно курящих мужчин. Выраженные обострения ИФЛ

определяют как быстрое ухудшение течения заболевания, при этом пациенты в такой подгруппе имеют очень плохие клинические исходы с высоким уровнем смертности в краткосрочной перспективе. Причина ИФЛ неизвестна, но, по-видимому, данное расстройство, вероятно, возникает в результате взаимодействия факторов окружающей среды и генетических факторов, приводящих к неуклонному ремоделированию ткани, управляемому фибробластами, а не к нормальному восстановлению; патогенез обусловлен прежде всего фиброзом, а не воспалением. Все больше данных свидетельствует о том, что указанное заболевание инициируется микротравмами альвеолярных эпителиальных клеток и апоптозом, активацией соседних эпителиальных клеток и привлечением стволовых клеток или клеток-предшественников, которые продуцируют факторы, ответственные за распространение популяций фибробластов и миофибробластов, таким же образом, как это происходит в опухолях. Фибробластные очаги секретируют чрезмерное количество внеклеточного матрикса, который разрушает паренхиму легких и в конечном итоге приводит к потере функции легких.

Среднегодовая скорость снижения функции легких (жизненная емкость легких) составляет от 0,13 до 0,21 литра. Симптомы предшествуют постановке диагноза на 1–2 года, при этом рентгенологические признаки могут предшествовать симптомам (Ley B *et al.*, *Am. Crit. Care Med.* (2011) **183**, 431–440).

На доклинических моделях и в клинических испытаниях были протестированы многочисленные подходы к лечению, такие как противовоспалительные, иммуномодулирующие, цитотоксические, общие противофиброзные, антиоксидантные, антикоагулянтные, антихемокиновые, антиангиогенные лекарственные средства, а также блокаторы РАС, антагонисты эндотелина и силденафил, которые все, как было показано, в основном имеют ограниченный эффект или не имеют никакого эффекта (Rafii R *et al.*, *J. Thorac. Dis.* (2013); **5**, 48–73).

Существующее лечение ИФЛ включает применение кислорода. Применяемые лекарственные препараты включают пирфенидон или нинтеданиб, но они характеризуются только ограниченной эффективностью в отношении замедления прогрессирования заболевания. Кроме того, оба указанных лекарственных средства обычно вызывают побочные эффекты (преимущественно со стороны желудочно-кишечного тракта).

Поскольку все вышеупомянутые лекарственные средства для лечения ИЗЛ (и ИФЛ) имеют недостатки, существует реальная клиническая потребность в более безопасных и/или более эффективных способах лечения.

В качестве терапевтического эффекта при ИФЛ очень желательным является восстановление альвеолярного эпителия, поэтому была также исследована терапия на основе стволовых клеток. Некоторые доклинические исследования показали перспективность применения плюрипотентных стволовых клеток, которые могут дифференцироваться в эпителиальные и эндотелиальные клетки легких, восстанавливая, тем самым, повреждение и фиброз легких.

В настоящее время трансплантация легкого является единственным вмешательством, которое существенно улучшает выживаемость пациентов с ИФЛ. Однако не редкостью являются такие осложнения, как инфекции и отторжение трансплантата.

Поэтому большое значение имеет разработка новых стратегий лечения ИФЛ. Таким образом, фундаментальной задачей на будущее является разработка соответствующих терапевтических подходов, которые позволят обратить вспять или остановить прогрессирование указанного заболевания.

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

Селективные агонисты рецептора AT₂ со сниженным ингибированием CYP 450 описаны в Mahalingam *et al.*, *Bioorg. Med. Chem.* (2010) **18**, 4570–4590.

Способы переэтерификации для синтеза лигандов рецептора AT₂ с улучшенной стабильностью в микросомах печени человека описаны в Wannberg *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* (2018) **28**, 519–522.

В частности, в международной заявке на патент WO 2002/096883 описано получение имидазолил-, триазолил- и тетразолилтиофенсульфонамидов и их производных в качестве агонистов рецептора AT₂. Одним из соединений, описанных в указанном документе (в

качестве примера 1), является соединение C21 (*N*-бутилоксикарбонил-3-(4-имидазол-1-илметифленил)-5-изобутилтиофен-2-сульфонамид). C21 был выбран для клинической разработки из группы примерно 20 родственных аналогов в качестве селективного агониста рецептора AT₂. В настоящее время он находится в стадии клинической разработки для лечения нарушений, связанных с рецептором AT₂, включая ИФЛ (см., например, международную патентную заявку WO 2016/139475).

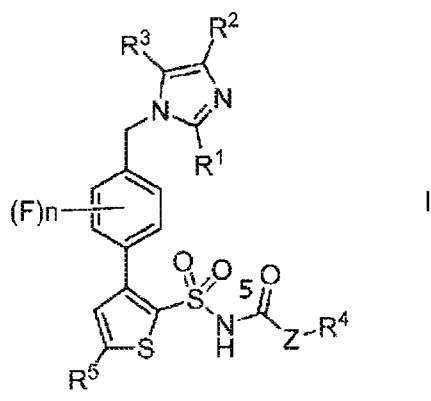
Также было показано, что C21 может быть использовано при лечении, среди прочего, инсульта, повреждения спинного мозга, серповидно-клеточной анемии, мышечной дистрофии, кардиотоксичности, связанной с лечением онкологического заболевания, периферической невропатии и системного склероза (см., например, 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).

Во время разработки было обнаружено, что C21 имеет определенный недостаток, заключающийся в том, что он является одновременно мощным ингибитором нескольких ферментов цитохрома P450 (CYP), особенно CYP 2C9 и CYP 3A4, потенциально влияющих на метаболизм других лекарственных средств, а также быстро гидролизует до неактивного сульфонамидного метаболита. Таким образом, фундаментальной задачей является разработка мощных и селективных агонистов AT₂, которые являются метаболически стабильными и/или проявляют меньшее ингибирование ферментов CYP.

Авторы настоящего изобретения неожиданно обнаружили, что некоторые химически модифицированные соединения, определенные далее в настоящем документе, являются не только селективными агонистами рецептора AT₂, но также более эффективны, имеют значительно улучшенную стабильность к метаболическому гидролизу и/или проявляют меньшее ингибирование ферментов CYP по сравнению с C21.

Описание изобретения

В первом аспекте настоящего изобретения предложено соединение формулы I,



где:

n составляет от 1 до 4;

Z представляет собой $-O-$ или прямую связь;

R^1 представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним или более атомами галогена;

R^2 и R^3 каждый независимо представляют собой H или C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним или более атомами галогена;

R^4 представляет собой C_{1-8} алкил, в котором алкильная группа необязательно замещена и/или оканчивается одним или более атомами галогена и/или OR^6 группами; или

R^4 представляет собой арил, C_{1-6} алкиларил, C_{1-3} алкениларил, гетероарил, C_{1-6} алкилгетероарил или

C_{1-3} алкенилгетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена, CF_3 , CF_3O , C_{1-6} алкила и C_{1-6} алкокси;

R^5 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси или C_{1-6} алкокси- C_{1-6} алкил, каждый из которых необязательно замещен одним или более атомами галогена;

R^6 представляет собой H , $-C(O)R^7$ или C_{1-6} алкил, арил, C_{1-6} алкиларил, C_{1-3} алкениларил, гетероарил, C_{1-6} алкилгетероарил или C_{1-3} алкенилгетероарил, в каждом из которых последние семь групп необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из галогена, CF_3 , CF_3O , C_{1-6} алкила и C_{1-6} алкокси; и

R^7 представляет собой C_{1-6} алкил,

или его фармацевтически приемлемая соль,

причем указанные соединения и соли в совокупности упоминаются далее в настоящем документе как «соединения согласно настоящему изобретению».

Соединения согласно настоящему изобретению, которые можно упомянуть, включают в себя соединения, заявленные выше и/или ниже в настоящем документе, но в которых, если R^4 представляет собой C_{1-8} алкил, необязательно замещенный и/или оканчивающийся одним или более атомами галогена и/или OR^6 группами, он представляет собой C_{2-8} алкил, таким образом необязательно замещенный и/или оканчивающийся.

Для целей толкования настоящего описания изобретения будут использоваться следующие определения и, когда это уместно, термины, используемые в единственном числе, также будут включать множественное число и наоборот.

Соединения названы в соответствии с номенклатурой IUPAC, созданной программой Chemdoodle 8.1.0.

Во избежание сомнений, специалист в данной области техники понимает, что ссылки в настоящем документе на соединения согласно конкретным аспектам настоящего изобретения (такие как любой аспект настоящего изобретения, относящийся к соединениям формулы I, как определено выше в настоящем документе) будут включать ссылки на все варианты реализации и конкретные признаки настоящего изобретения, и на то, какие варианты реализации и характерные признаки могут быть скомбинированы для того, чтобы сформировать дополнительные варианты реализации и признаки настоящего изобретения.

Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют то же значение, которое обычно подразумевается рядовым специалистом в той области, к которой относится настоящее изобретение.

Фармацевтически приемлемые соли включают соли присоединения кислот и соли присоединения оснований. Такие соли могут быть образованы обычными способами, например, реакцией формы свободной кислоты или свободного основания соединения согласно настоящему изобретению с одним или более эквивалентами подходящей кислоты или основания, необязательно в растворителе или в среде, в которой соль нерастворима, с последующим удалением указанного растворителя или указанной среды с использованием стандартных методик (например, под вакуумом, путем лиофилизации или фильтрации). Соли также могут быть получены с использованием технологий, известных специалистам в данной области техники, таких как обмен противоиона соединения согласно настоящему изобретению в форме соли на другой противоион, например, с использованием подходящей ионообменной смолы.

Конкретные соли присоединения кислоты, которые могут быть упомянуты, включают карбоксилатные соли, такие как формиат, ацетат, трифторацетат, бензоат, оксалат, фумарат, малеат и подобные, сульфонатные соли, такие как метансульфонат, этансульфонат, толуолсульфонат и подобные, галогенидные соли, такие как гидрохлорид, гидробромид и подобные, сульфатные и фосфатные соли, такие как сульфат или фосфат и подобные.

Конкретные аддитивные соли основания, которые могут быть упомянуты, включают соли, образованные со щелочными металлами (такие как соли Li, Na и K), со щелочноземельными металлами (такие как соли Mg и Ca) или с другими металлами (такие как соли Al и Zn), и соли аминных оснований (таких как аммиак, этилендиамин, этаноламин, диэтаноламин, триэтаноламин, трометамин). Более конкретно соли присоединения оснований, которые могут быть упомянуты, включают соли Mg, Ca и, наиболее конкретно, соли K и Na.

Соединения согласно настоящему изобретению могут существовать в виде твердых веществ и, таким образом, объем настоящего изобретения включает все их аморфные, кристаллические и частично кристаллические формы, и 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.

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 согласно настоящему изобретению могут существовать в форме их гидратов.

Соединения согласно настоящему 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 альтернативном варианте реализации желаемый энантиомер или диастереоизомер может быть получен из соответствующих оптически активных исходных материалов в условиях, не приводящих к рацемизации или эпимеризации (т. е. способом «хирального пула»), в результате реакции соответствующего исходного материала с «хиральным вспомогательным элементом», который впоследствии может быть удален на соответствующей стадии путем дериватизации (т. е. разделения, включая динамическое разделение, например с гомохиральной кислотой, и с последующим разделением диастереомерных производных обычными способами, такими как хроматография), или в результате реакции с соответствующим хиральным реагентом или хиральным катализатором, при этом все эти способы могут быть реализованы в условиях, известных специалисту в данной области.

Если не указано иное, все стереоизомеры и их смеси включены в объем данного изобретения.

Используемый в настоящем документе термин «галоген» включает фтор (F), хлор (Cl), бром (Br) и йод (I). Аналогичным образом термин «гало», если и когда он используется в настоящем документе, включает фтор, хлор, бром и йод.

Если не указано иное, C₁₋₆ алкильные группы (например, C₁₋₃ алкильные группы), C₂₋₈ алкильные группы и алкильные части C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ алкокси-C₁₋₆ алкильных, C₁₋₆ алкиларильных, C₁₋₃ алкениларильных, C₁₋₆ алкилгетероарильных и C₁₋₃ алкенилгетероарильных групп, определенных в настоящем документе, могут представлять собой линейную цепь или при наличии достаточного количества (т. е. минимум двух или трех, сообразно ситуации) атомов углерода могут быть разветвленными и/или циклическими (например, образуя C₃₋₆ или C₃₋₈ циклоалкильную группу). При наличии достаточного количества (т. е. минимум четырех) атомов углерода, такие группы также могут быть частично циклическими (например, образуя частично циклическую C₄₋₆ или C₄₋₈ алкильную группу). Например, циклоалкилоксигруппы, которые могут быть упомянуты, включают циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил. Аналогично, частично циклические алкильные группы (которые также могут называться «частично циклизированными алкильными» группами), которые могут быть упомянуты, включают циклопропилметил и циклогексилметил. При наличии достаточного количества атомов углерода, такие группы также могут быть полициклическими (например, бициклическими или трициклическими) и/или спироциклическими.

Алкильные группы и алкоксигруппы при наличии достаточного количества (т. е. минимум трех) атомов углерода могут быть ненасыщенными и тем самым включать двойную связь или тройную связь.

Конкретные алкильные группы, которые могут быть упомянуты, включают алкильные группы с линейной цепью (т. е. неразветвленные и/или циклические). Например, C₁₋₆ алкильные группы, C₁₋₈ алкильные группы и алкильные части C₁₋₆ алкоксигрупп, включают, без ограничений, *n*-бутил, *сек*-бутил, изобутил, *трет*-бутил, пропил, такой как *n*-пропил, 2-метилпропил или изопропил; этил; и метил.

Во избежание каких-либо сомнений точка присоединения C_{1-6} алкильных групп, C_{1-8} алкильных групп и алкильных частей C_{1-6} алкокси- C_{1-6} алкильных, C_{1-6} алкиларильных, C_{1-3} алкениларильных, C_{1-6} алкилгетероарильных и C_{1-3} алкенилгетероарильных групп проходит через алкильную часть таких групп.

Во избежание сомнений алкоксигруппы присоединены к остальной части молекулы через атом кислорода в указанной группе, а алкоксиалкильные группы присоединены к остальной части молекулы через алкильную часть указанной группы.

Если не указано иное, алкокси относится к О-алкильной группе, в которой термин «алкил» имеет значение (-я), указанное выше.

В контексте настоящего документа упоминание гетероатомов имеет обычное значение, подразумеваемое специалистами в данной области техники. Конкретные гетероатомы, которые могут быть упомянуты, включают фосфор, селен, кремний, бор, кислород, азот и серу (например, кислород, азот и серу, в частности, кислород и азот).

При использовании в настоящем документе, упоминания «гетероарильных» (которые также могут упоминаться как «гетероароматические») колец или групп могут относиться к гетероароматическим группам, содержащим один или более гетероатомов (например, один или более гетероатомов, выбранных из кислорода, азота и/или серы). Такие гетероарильные группы могут включать одно, два или три кольца, из которых по меньшей мере одно является ароматическим (причем ароматическое кольцо (кольца) может содержать или не содержать один или несколько гетероатомов). Заместители в гетероарильных/гетероароматических группах могут, если это уместно, находиться на любом подходящем атоме в системе колец, включая гетероатом (например, на подходящем атоме N).

Точкой присоединения гетероарильных/гетероароматических групп может быть любой атом кольцевой системы, включая (если это уместно) гетероатом. Бициклические гетероарильные/гетероароматические группы могут включать бензольное кольцо, конденсированное с одним или более дополнительными ароматическими или неароматическими гетероциклическими кольцами, в этих случаях точкой присоединения полициклической гетероарильной/гетероароматической группы может быть любое

кольцо, включая бензольное кольцо или гетероарильное/гетероароматическое или гетероциклическое кольцо.

Во избежание сомнений специалист в данной области техники понимает, что гетероарильные группы, которые могут быть частью соединений согласно настоящему изобретению, могут быть получены химическим путем, как известно специалистам в данной области техники. Различные гетероарильные группы, такие как пиридинил, пирролил, фуранил, тиофенил, оксадиазолил, тиадиазолил, тиазолил, оксазолил, пиазолил, триазолил, тетразолил, изоксазолил, изотиазолил, имидазолил, имидазопиримидинил, имидазотиазолил, тиенотиофенил, триазинил, пиримидинил, фуropyридинил, индолил, азаиндолил, пиазинил, пиазолопиримидинил, индазолил, пиримидинил, хинолинил, изохинолинил, хиназолинил, бензофуранил, бензотиофенил, бензоимидазолил, бензоксазолил, бензотиазолил, бензотриазолил и пуринил, хорошо известны специалистам в данной области.

Во избежание сомнений оксиды гетероарильных/гетероароматических групп также включены в объем настоящего изобретения (например, *N*-оксид).

Как указано выше, гетероарил включает полициклические (например, бициклические) группы, в которых одно кольцо является ароматическим (а другое может быть или не быть ароматическим). Таким образом, другие гетероарильные группы, которые могут быть упомянуты, включают такие группы, как бензо[1,3]диоксолил, бензо[1,4]диоксинил, дигидробензо[*d*]изотиазол, 3,4-дигидробенз[1,4]оксазинил, дигидробензотиофенил, индолинил, 5*H*, 6*H*, 7*H*-пирроло[1,2-*b*]пиримидинил, 1,2,3,4-тетрагидрохинолинил, тioxроманил и т. п.

Используемый в настоящем документе термин «арил» может относиться к C₆₋₁₄ (например, к C₆₋₁₀) ароматическим группам. Такие группы могут быть моноциклическими или бициклическими и, в случае бициклических групп, полностью или частично ароматическими. C₆₋₁₀-арильные группы, которые могут быть упомянуты, включают фенил, нафтил, 1,2,3,4-тетрагидронафтил, инданил и подобные (например, фенил, нафтил и подобные).

Ароматические группы могут быть показаны как циклические группы, содержащие подходящее число двойных связей для обеспечения ароматичности.

Как понятно квалифицированному специалисту, арильные группы, которые могут быть частью соединений согласно настоящему изобретению, могут быть получены химическим путем, как известно специалистам в данной области техники.

Во избежание сомнений укажем, что точкой присоединения заместителей в арильных группах может быть любой подходящий атом углерода системы колец.

Настоящее изобретение включает также меченые изотопами соединения согласно настоящему изобретению, которые идентичны перечисленным в настоящем документе, за исключением того, что один или более атомов заменены на атом, имеющий атомную массу или массовое число, отличное от атомной массы или массового числа, обычно встречающегося в природе (или наиболее распространенного в природе). Все изотопы любого конкретного атома или элемента, как указано в данном документе, входят в объем соединений по данному изобретению. Таким образом, соединения согласно настоящему изобретению также включают дейтерированные соединения, т. е. соединения согласно настоящему изобретению, в которых один или более атомов водорода замещены изотопом водорода дейтерием.

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.

Кроме того, если указано, что заместитель сам необязательно замещен одним или несколькими заместителями (например, бутил, необязательно замещенный одной или несколькими группами, независимо выбранными из галогена), указанные заместители, где

это возможно, могут быть расположены на одном и том же или на различных атомах. Такие необязательные заместители могут присутствовать в любом подходящем количестве (например, соответствующая группа может быть замещена одним или более такими заместителями, например, одним таким заместителем).

Когда группы упоминаются в настоящем документе как необязательно замещенные, конкретно предполагается, что такие необязательные заместители могут отсутствовать (т. е. ссылки на такие необязательные заместители могут быть удалены), и в этом случае необязательно замещенная группа может быть упомянута как незамещенная.

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

Во избежание сомнений, в тех случаях когда сущность двух или более заместителей в соединении формулы I может быть одинаковой, фактическая сущность соответствующих заместителей ни в коем случае не является взаимозависимой. Например, в ситуации, когда оба R^2 и R^3 представляют собой C_{1-6} алкил, рассматриваемые C_{1-6} алкильные группы могут быть одинаковыми или различными.

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.

Предпочтительные соединения согласно настоящему изобретению включают те, в которых:

n представляет собой 1 или 2;

Z представляет собой прямую связь или более предпочтительно $-O-$;

R^1 представляет собой C_{1-4} алкильную группу (такую как метил, этил, пропил (например, *n*-пропил) или бутил (например, *n*-бутил)), необязательно замещенную максимум тремя атомами галогена (например, $CH_2CHClCH_2CH_2F$ или CH_2CF_3);

R^2 и R^3 независимо представляют собой H или C_{1-4} алкильную группу (такую как метил, этил, пропил (например, *n*-пропил) или бутил (например, *n*-бутил)), необязательно замещенную максимум тремя атомами галогена (например, $CH_2CHClCH_2CH_2F$ или CH_2CF_3);

R^4 представляет собой C_{1-8} (или C_{2-8}) алкильную группу (такую как метил или, в частности, этил, пропил (например, *n*-пропил или изопропил), бутил (например, *трет*-бутил, изобутил или *n*-бутил)), циклогексилметил, циклогексилэтил, цикlopентилметил, циклобутилметил, циклобутилэтил, арил или C_{1-6} алкиларил, каждая из которых необязательно замещена или оканчивается максимум тремя атомами галогена (например, F) и/или OR^6 группами;

R^5 представляет собой C_{1-4} алкильную группу (такую как метил, этил, пропил (например, *n*-пропил) или бутил (например, изобутил));

R^6 представляет собой H, $-C(O)R^7$, C_{1-4} алкил (такой как метил, этил, пропил (например, *n*-пропил) или бутил (например, *n*-бутил)), арил (такой как фенил) или C_{1-6} алкиларил, причем последние три группы необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из галогена, CF_3 , CF_3O , C_{1-6} алкила и C_{1-6} алкокси; и

R^7 представляет собой C_{1-4} алкил (такой как метил, этил, пропил (например, *n*-пропил) или бутил (например, *n*-бутил)).

Более предпочтительные соединения согласно настоящему изобретению включают такие, в которых:

n представляет собой 1;

R^1 представляет собой метил, этил или изопропил;

R^2 и R^3 независимо представляют собой H или метил;

R^4 представляет собой метил, этил, циклогексилметил, цикlopентилметил, *n*-пропил, *n*-бутил или изобутил, каждый из которых необязательно замещен или оканчивается максимум тремя F группами и/или одной или более OR^6 группами; или C_{1-6} алкиларил (такой как бензил), более предпочтительно замещенный одной или более F группами;

R^5 представляет собой метил, этил, *n*-пропил, *n*-бутил или изобутил;

R⁶ представляет собой H, метил, этил, н-пропил, н-бутил или изобутил, необязательно замещенный или более предпочтительно оканчивающийся максимум тремя атомами фтора; -C(O)R⁷; или фенил; и

R⁷ представляет собой метил, этил или н-пропил.

Особенно предпочтительные соединения согласно настоящему включают такие, в которых:

когда n равно 1, атом F занимает мета- или предпочтительно орто-положение относительно метиленовой группы, которая также присоединена к определяющему имидазолильному кольцу в соединении формулы I;

R² и R³ оба представляют собой H;

R⁴ представляет собой этил или н-бутил, необязательно оканчивающийся максимум тремя F группами или OR⁶ группой, или бензил, необязательно замещенный одной или более F группами;

R⁵ представляет собой изобутил;

R⁶ представляет собой H, метил или фенил.

Таким образом, можно упомянуть конкретные предпочтительные соединения согласно настоящему изобретению, включая:

бутил (3-(3-фтор-4-((2-метил-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)-5-изобутилтиофен-2-ил)сульфонилкарбамат,

2-феноксиэтил (3-(3-фтор-4-((2-метил-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)-5-изобутилтиофен-2-ил)сульфонилкарбамат,

этил (3-(3-фтор-4-((2-метил-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)-5-изобутилтиофен-2-ил)сульфонилкарбамат,

2-метоксиэтил (3-(3-фтор-4-((2-метил-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)-5-изобутилтиофен-2-ил)сульфонилкарбамат,

2-гидроксиэтил (3-(3-фтор-4-((2-метил-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)-5-изобутилтиофен-2-ил)сульфонилкарбамат,

3,3,3-трифторпропил (3-(3-фтор-4-((2-этил-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)-5-изобутилтиофен-2-ил)сульфонилкарбамат,

4-фторбензил (3-(4-((2-этил-1H-имидазол-1-ил)метил)-3-фторфенил)-5-изобутилтиофен-2-ил)сульфонилкарбамат,

этил (3-(4-((2-этил-1Н-имидазол-1-ил)метил)-3-фторфенил)-5-изобутилтиофен-2-ил)сульфонилкарбамат,
 этил (3-(3-фтор-4-((2-изопропил-1Н-имидазол-1-ил)метил)фенил)-5-изобутилтиофен-2-ил)сульфонилкарбамат,
 2-гидроксиэтил (3-(4-((2-(трет-бутил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)-3-фторфенил)-5-изобутилтиофен-2-ил)сульфонилкарбамат,
 2-гидроксиэтил (3-(3,5-дифтор-4-((2-метил-1Н-имидазол-1-ил)метил)фенил)-5-изобутилтиофен-2-ил)сульфонилкарбамат,
 2-((((3-(3-фтор-4-((2-метил-1Н-имидазол-1-ил)метил)фенил)-5-изобутилтиофен-2-ил)сульфонил)карбамоил)окси)этилпивалат,
 метил (3-(4-((2-(трет-бутил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)-3-фторфенил)-5-изобутилтиофен-2-ил)сульфонилкарбамат,
 метил (3-(3-фтор-4-((2-метил-1Н-имидазол-1-ил)метил)фенил)-5-изобутилтиофен-2-ил)сульфонилкарбамат,
 N-((3-(3-фтор-4-((2-метил-1Н-имидазол-1-ил)метил)фенил)-5-изобутилтиофен-2-ил)сульфонил)пиваламид,
 2-гидрокси-2-метилпропил (3-(4-((2-(трет-бутил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)-3-фторфенил)-5-изобутилтиофен-2-ил)сульфонилкарбамат,
 2-гидроксиэтил (3-(4-((2-этил-1Н-имидазол-1-ил)метил)-3-фторфенил)-5-изобутилтиофен-2-ил)сульфонилкарбамат,
 метил (3-(4-((2-этил-1Н-имидазол-1-ил)метил)-3-фторфенил)-5-изобутилтиофен-2-ил)сульфонилкарбамат,
 N-((3-(4-((2-(трет-бутил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)-3-фторфенил)-5-изобутилтиофен-2-ил)сульфонил)бензамид,
 N-((3-(4-((2-(трет-бутил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)-3-фторфенил)-5-изобутилтиофен-2-ил)сульфонил)пиколинамид,
 2-гидроксиэтил (3-(3-фтор-4-((2-изопропилимидазол-1-ил)метил)фенил)-5-изобутил-2-тиенил)сульфонилкарбамат,
 метил N-[[3-[3-фтор-4-[(2-изопропилимидазол-1-ил)метил]фенил]-5-изобутил-2-тиенил]сульфонил]карбамат,
 N-[[3-[3-фтор-4-[(2-изопропилимидазол-1-ил)метил]фенил]-5-изобутил-2-тиенил]сульфонил]бензамид,
 N-[[3-[3-фтор-4-[(2-изопропилимидазол-1-ил)метил]фенил]-5-изобутил-2-тиенил]сульфонил]пиридин-2-карбоксамид,

N-[[3-[3-фтор-4-[(2-изопропилимидазол-1-ил)метил]фенил]-5-изобутил-2-тиенил]сульфонил]-3-(2-пиридил)пропанамид.

Можно упомянуть дополнительные соединения согласно настоящему изобретению, включая:

(1-гидроксициклопентил)метил-(3-(3-фтор-4-((2-метил-1Н-имидазол-1-ил)метил)-фенил)-5-изобутилтиофен-2-ил)сульфонилкарбамат,
(1-гидроксициклогексил)метил-(3-(3-фтор-4-((2-метил-1Н-имидазол-1-ил)метил)-фенил)-5-изобутилтиофен-2-ил)сульфонилкарбамат,
2-((((3-(3-фтор-4-((2-метил-1Н-имидазол-1-ил)метил)фенил)-5-изобутилтиофен-2-ил)сульфонил)карбамоил)окси)этилпропионат,
2-гидроксibuтил (3-(3-фтор-4-((2-метил-1Н-имидазол-1-ил)метил)фенил)-5-изобутилтиофен-2-ил)сульфонилкарбамат,
2-гидрокси-2-метилпропил (3-(3-фтор-4-((2-метил-1Н-имидазол-1-ил)метил)-фенил)-5-изобутилтиофен-2-ил)сульфонилкарбамат,
2-этоксиэтил (3-(3-фтор-4-((2-метил-1Н-имидазол-1-ил)метил)фенил)-5-изобутилтиофен-2-ил)сульфонилкарбамат,
(1-гидроксициклогексил)метил-(3-(3-фтор-4-((2-этил-1Н-имидазол-1-ил)метил)-фенил)-5-изобутилтиофен-2-ил)сульфонилкарбамат,
бутил (3-(2-фтор-4-((2-метил-1Н-имидазол-1-ил)метил)фенил)-5-изобутилтиофен-2-ил)сульфонилкарбамат.

Можно упомянуть особенно предпочтительные соединения согласно настоящему изобретению, включая:

этил (3-(3-фтор-4-((2-метил-1Н-имидазол-1-ил)метил)фенил)-5-изобутилтиофен-2-ил)сульфонилкарбамат,
метил (3-(3-фтор-4-((2-метил-1Н-имидазол-1-ил)метил)фенил)-5-изобутилтиофен-2-ил)сульфонилкарбамат,
метил (3-(4-((2-этил-1Н-имидазол-1-ил)метил)-3-фторфенил)-5-изобутилтиофен-2-ил)сульфонилкарбамат.

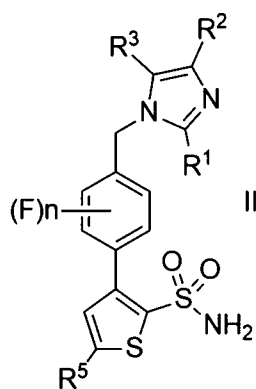
Названия IUPAC были сгенерированы из программы Chemdoodle 8.1.0.

Более предпочтительные соединения согласно настоящему изобретению включают соединения из примеров, описанных ниже.

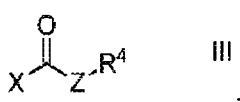
Соединения формулы I могут быть получены в соответствии со способами, хорошо известными специалистам в данной области техники, например, как описано ниже.

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения, предложен способ получения соединения формулы I, причем указанный способ включает:

- (i) Приведение во взаимодействие соединения формулы II,

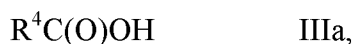


где R^1 , R^2 , R^3 , R^5 и n такие, как определено выше, с соединением формулы III,



где R^4 и Z такие, как описано выше, и X представляет собой приемлемую уходящую группу, такую как гало (например, хлор или бром), например при околокомнатной температуре или выше (например, до 60–70 °C) в присутствии приемлемого основания (например, пирролидинопиридина, пиридина, триэтиламина, трибутиламина, триметиламина, N-этилдиизопропиламина, диметиламинопиридина, диизопропиламина, 1,8-диазацикло[5.4.0]ундец-7-ена или их смесей) и приемлемого растворителя (например, пиридина, дихлорметана, хлороформа, тетрагидрофурана, диметилформамида или толуола).

(ii) Для соединений формулы I, в которых Z представляет собой связь, приведение во взаимодействие соединения формулы II, как определено выше, с соединением формулы IIIa,



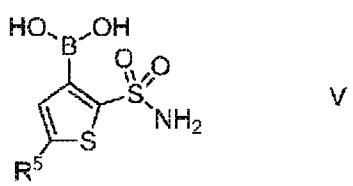
где R^4 соответствует описанному выше, например посредством стандартных условий связывания EDCI, например в присутствии активирующего карбоксильные группы агента (например, 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида).

(iii) Для соединений формулы I, где Z представляет собой $-O-$, приведение во взаимодействие соответствующего соединения формулы I, в котором R^4 представляет собой низшую алкильную группу (например, метил или этил) или необязательно замещенный арил (например, фенильную группу), со спиртом формулы IV,

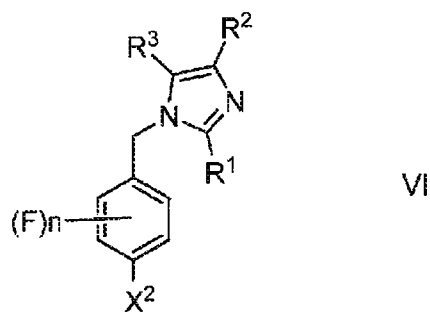


где $R^{4'}$ представляет собой группу R^4 , которая не является заменяемой. Указанную реакцию можно проводить в отсутствие растворителя и при температуре выше комнатной (например, при температуре кипения используемого спирта).

Соединения формулы II могут быть получены путем приведения во взаимодействие соединения формулы V,

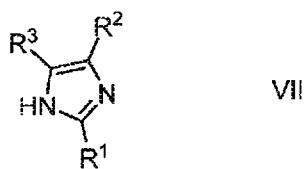


где R^5 соответствует описанному выше или представляет собой их *N*-защищенное производное, с соединением формулы VI,

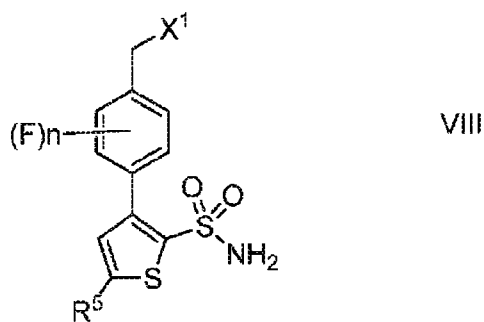


где X^2 представляет собой приемлемую уходящую группу, такую как триметилсульфонат или гало, например йод или бром, а R^1 , R^2 , R^3 и n являются такими, как описано выше, например в присутствии соответствующей связующей каталитической системы (например, палладиевого катализатора, такого как $Pd(PPh_3)_4$ или $Pd(OAc)_2$ / лиганд (где лиганд может представлять собой, например, PPh_3 , $P(o-Tol)_3$ или 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен)) и приемлемого основания (например, гидроксида натрия, карбоната натрия, карбоната калия, карбоната цезия, триэтиламина или диизопропиламина), а также приемлемой системы растворителей (например, толуола, этанола, диметоксиметана, диметилформамида, диметилового эфира гликоля, воды, диоксана или их смеси). Указанную реакцию можно проводить при температуре выше комнатной (например, при температуре кипения используемой системы растворителей). Если используется защищенный вариант соединения формулы V, за такой реакцией может следовать удаление защиты с SO_2NH -группы в стандартных условиях, например, как описано далее.

В качестве альтернативы, соединения формулы II могут быть получены путем приведения во взаимодействие соединения формулы VII

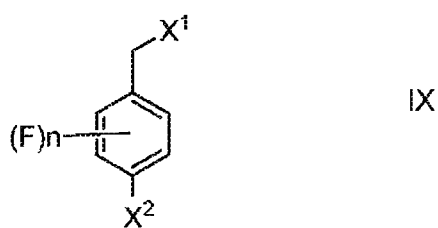


где R^1 , R^2 и R^3 такие, как определено выше, с соединением формулы VIII,



где R^5 и n являются такими, как описано выше, и X^1 представляет собой приемлемую уходящую группу, такую как гало (например, хлор или бром, в частности бром), или их *N*-защищенное производное, например при температуре около или ниже комнатной температуры в присутствии приемлемого основания (например, пиридина) и соответствующего органического растворителя (например, толуола). Если используется защищенный вариант соединения формулы VIII, за такой реакцией может следовать снятие защиты с SO_2NH -группы в стандартных условиях, например, как описано далее. Кроме того, соединения формулы II могут быть получены таким способом, например, согласно или аналогично процессам, описанным, среди прочего, в заявке на патент Великобритании GB 2281298.

Соединения формулы VI могут быть получены стандартными способами, например, путем приведения во взаимодействие соединения формулы VII, как определено выше, с соединением формулы IX,



где n , X^1 и X^2 такие, как определено выше, например в условиях, аналогичных описанным выше в отношении получения соединений формулы II.

Соединения формулы VIII известны в данной области. Например, они могут быть получены согласно или аналогично способам, описанным, в частности, в патенте США №

5312820, заявке на патент Великобритании GB 2281298 и/или международной заявке на патент WO 02/096883.

Соединения формулы V известны в данной области. Например, они могут быть получены согласно или аналогично способам, описанным, в частности, в международной патентной заявке WO 02/096883.

Соединения формул III, IIIa, IV, VII и IX либо коммерчески доступны, либо известны из литературных источников, либо могут быть получены или по аналогии со способами, описанными в настоящем документе, или с помощью стандартных способов синтеза в соответствии со стандартными методиками из доступных исходных материалов с использованием подходящих реагентов и условий реакции.

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, амина и альдегид. Подходящие защитные группы для сульфонамидо, амидо и амина 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 защиты 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 путем ссылки.

Медицинское и фармацевтическое применение

Как описано в настоящем документе, соединения согласно настоящему изобретению и, следовательно, композиции и наборы, включающие их, полезны, поскольку они обладают фармакологической активностью и/или метаболизируются в организме после перорального или парентерального введения для образования соединений, которые обладают фармакологической активностью.

Таким образом, в соответствии с дополнительным аспектом изобретения предложено соединение согласно настоящему изобретению, как определено выше, для применения в качестве фармацевтического средства (или для применения в медицине).

В частности, соединения согласно настоящему изобретению являются агонистами рецепторов AT₂. Таким образом, ожидается, что соединения согласно настоящему изобретению будут полезны в тех условиях, при которых эндогенная выработка Ang II недостаточна и/или когда желательно или требуется усиление активности рецепторов AT₂.

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.

Кроме того, ожидается, что соединения согласно настоящему изобретению будут полезны в тех условиях, в которых экспрессируются АТ₂-рецепторы, и их стимуляция является желательной или необходимой.

В этом отношении соединения согласно настоящему 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 тромбоксана. 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 (в том числе 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, гастропарез, повышенную кислотность, расстройства желчевыводящих путей, целиакию,

болезнь Крона, язвенный колит, диарею, запор, колики, дисфагию, рвоту, тошноту, расстройство пищеварения 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 овulatoryную дисфункцию.

Сердечно-сосудистые заболевания, которые можно упомянуть, включают гипертонию, гипертрофию сердца, сердечную недостаточность (включая сердечную недостаточность с сохраненной фракцией выброса), артеросклероз, 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 согласно настоящему изобретению также могут быть полезны 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, рака поджелудочной железы, гематологических злокачественных опухолей и т. д.), апоптоза, опухолей (в целом) и гипертрофии, диабета, поражения нейронов и отторжения органов.

Соединения по данному изобретению также полезны при лечении инсульта, повреждения спинного мозга, серповидно-клеточной анемии, мышечной дистрофии, кардиотоксичности, связанной с лечением рака, периферической невропатии и, в частности, системного склероза.

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 полезны при лечении фиброза легких, в частности, ИФЛ.

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения предложен способ лечения легочного фиброза и, в частности, ИФЛ, причем указанный способ включает введение терапевтически эффективного количества соединения согласно настоящему 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. Наконец, соединения согласно настоящему изобретению могут демонстрировать противовоспалительное действие, действие против фактора роста (например, трансформирующего фактора роста бета) и/или антицитокиновое действие.

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, указанные состояния могут быть результатом сепсиса или септического шока, вызванного вирусной, бактериальной или грибковой инфекцией (например, вирусной инфекцией дыхательных путей). 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 вирусиндуцированной пневмонии, нарушению функции легких, респираторной дисфункции, дисстрессу и/или отказу. 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 согласно настоящему изобретению особенно полезны при лечении заболевания или состояния, при которых желательна или необходима активация

рецепторов AT₂, но при которых ингибирование одного или более ферментов CYP нежелательно.

В альтернативном варианте реализации изобретения предложено применение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для применения при лечении заболевания или состояния, при котором желательна или необходима активация рецепторов AT₂, но при котором ингибирование ферментов CYP нежелательно.

Под «заболеванием или состоянием, при котором желательна или необходима активация рецепторов AT₂, но при котором ингибирование ферментов CYP нежелательно», авторы настоящего изобретения подразумевают заболевания или состояния, которые, как известно, поддаются лечению путем активации рецепторов AT₂, такие как упомянутые далее, но при этом существующие методы лечения таких состояний могут включать введение других терапевтических агентов, которые метаболизируются CYP. Такие заболевания или состояния могут, таким образом, включать состояния, при которых ингибирование по меньшей мере одного фермента CYP не является требуемым, предпочтительным и/или желательным или при которых такое ингибирование является или могло бы быть вредным для пациента.

Конкретными заболеваниями или состояниями, при которых желательна или необходима активация рецепторов AT₂, но при которых ингибирование ферментов CYP 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 согласно настоящему изобретению особенно полезны при лечении интерстициальных легочных заболеваний, таких как ИФЛ; аутоиммунных заболеваний, таких как ревматоидный артрит; хронических заболеваний почек, таких как диабетическая нейропатия; легочной гипертензии, включая легочную артериальную гипертензию; и/или инфаркта, например инфаркта миокарда.

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения предложен способ лечения заболевания или состояния, при котором желательна или необходима активация рецепторов АТ₂, но при котором ингибирование ферментов СYP нежелательно (например, фиброз легких, в частности ИФЛ), причем указанный способ включает введение терапевтически эффективного количества соединения согласно настоящему изобретению человеку, страдающему от соответствующего состояния.

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 согласно настоящему 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, внутриартериальное, внутримышечное, внутрибрюшинное, интрапортальное, внутрикожное, эпидуральное, интратекальное введение или любую их комбинацию.

В некоторых вариантах реализации соединения согласно настоящему 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 согласно настоящему изобретению осуществляют комбинацией путей введения, по отдельности (например, с интервалом примерно 2 или более часов друг от друга), последовательно (например, в пределах примерно 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.

В некоторых вариантах реализации предложен способ лечения заболевания или состояния, при котором желательна или необходима активация рецепторов AT₂ (и таких заболеваний или состояний, при которых ингибирование ферментов СУР нежелательно), включая фиброз легких, и, в частности, ИФЛ, причем указанный способ включает введение терапевтически эффективного количества соединения согласно настоящему изобретению посредством комбинации путей введения, 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 комбинации путей введения, предпочтительно путем ингаляции и перорально, могут быть представлены в виде отдельных составов соединения согласно настоящему изобретению, которые оптимизированы для каждого пути введения.

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

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения, таким образом, предложен фармацевтический состав, содержащий соединение согласно настоящему изобретению в смеси с фармацевтически приемлемым адъювантом, разбавителем или носителем.

Соединения согласно настоящему можно вводить в комбинации с другими агонистами AT₂, известными в данной области, такими как C21, а также в комбинации с антагонистами рецепторов AT₁, которые известны в данной области, и/или в комбинации с ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). Неограничивающие, но иллюстративные примеры антагонистов AT₁ рецептора, которые можно применять

согласно вариантам реализации настоящего изобретения, включают азилсартан, кандесартан, эпросартан, фимасартан, ирбесартан, лозартан, милфасартан, олмесартан, помисартан, пратосартан, рипиасартан, саприсартан, тазосартан, телмисартан, валсартан и/или их комбинации. Неограничивающие, но иллюстративные примеры ингибиторов АПФ, которые можно применять согласно вариантам реализации настоящего изобретения, включают каптоприл, зофеноприл, эналаприл, рамиприл, хинаприл, периндоприл, лизиноприл, беназеприл, имидаприл, трандолаприл, фозиноприл, моэксиприл, цилазаприл, спираприл, темокаприл, алацеприл, церонаприл, делеприл, мовелтиприл и/или их комбинации.

Другие активные ингредиенты, которые можно вводить в комбинации с соединениями согласно настоящему изобретению, включают в себя динатрия кромогликат; антагонисты эндотелиновых рецепторов, такие как бозентан, амбризентан, ситаксентан и мацитентан; ингибиторы PDE5, такие как силденафил и тадалафил: простаглицлин (эпопростенол) и их аналоги, такие как илопрост и трепростинил; другие биологические препараты, включая интерферон гамма-1b, этанерцепт, инфликсимаб и адалимумаб; и метотрексат. Дополнительные разрабатываемые активные ингредиенты, которые можно вводить совместно с соединениями согласно настоящему изобретению, включают в себя памревлумаб (анти-CTGF, фиброген); 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).

В дополнительном аспекте изобретения соединения согласно настоящему изобретению находят особое применение в комбинации с другими терапевтическими агентами в комбинированной терапии для лечения различных состояний, в том числе упомянутых выше в настоящем документе. Поскольку соединения по данному изобретению проявляют

минимальное ингибирование фермента СУР, такие комбинации являются особенно предпочтительными, когда другие терапевтические агенты, которые применяют в соответствующем состоянии, сами метаболизируются ферментами СУР.

Таким образом, когда состояние, подлежащее лечению, представляет собой интерстициальное заболевание легких, такое как ИФЛ, системный склероз или фиброзные заболевания, которые известны в данной области, соединения согласно настоящему изобретению предпочтительно вводят в сочетании с ингибитором Галектина-3, антагонистом рецептора 1 лизофосфатидиновой кислоты (LPA1), ингибитором аутотаксина (АТХ), 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 СУР, такими как СУР1А.

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 СУР, такими как СУР2С9.

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 СУР, такими как СУР3А4.

Когда состояние, подлежащее лечению или предотвращению, представляет собой инфаркт миокарда и/или заболевание, связанное с инсультом, соединения согласно настоящему 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 согласно настоящему изобретению предпочтительно вводят в комбинации с одним или более другими лекарственными средствами, которые также применяют при таком лечении, включая, без ограничений, нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (НПВС), 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 приемлемую соль, которые, как известно, метаболизируются ферментами CYP, такими как CYP1A, CYP2C9, CYP2C19 и/или CYP3A4.

Таким образом, соединения согласно настоящему изобретению особенно полезны при лечении заболевания 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 настоящем 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 могут быть использованы в сочетании с соединениями согласно настоящему изобретению, включают в себя по-разному применяемые 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 (Kevzara; Regeneron Pharma) и октагам (Octapharma)), противовирусные лекарственные препараты (например, осельтагивир, ремдесивир, фавилавир, молнупиравир, симепревир, даклатасвир, софосбувир, рибавирин, умифеновир, лопинавир, ритонавир, лопинавир/ритонавир (Kaletra; AbbVie Deutschland GmbH Co. KG), тейкопланин, барицитиниб (Olumiant; Eli Lilly), руксолитиниб (Jakavi; Novartis), тофацитиниб (Xeljanz; Pfizer), камостат ингибитор 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 агенты (например, НПВС, такие как ибупрофен, кеторолак, напроксен и т. п.), хлорохин, гидроксихлорохин, интерфероны (например, интерферон бета-1а), тоцилизумаб (Actemra), леналидомид, помалидомид и талидомид), анальгетики (например, парацетамол или опиоиды), противокашлевые агенты (например, декстрометорфан), вакцины (например, INO-4800 компаний Inovio Pharmaceuticals и Beijing Advaccine Biotechnology, при наличии), реконвалесцентную плазму COVID-19 (ССР) и/или пассивную терапию антителами с антителами из крови людей, выздоровевших от инфекции SARS-CoV или SARS-CoV-2.

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

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

Природные кортикостероиды, которые можно упомянуть, включают кортизол (гидрокортизон), альдостерон, кортикостерон, кортизон, прегненолон, прогестерон, а также природные предшественники и промежуточные продукты биосинтеза кортикостероидов, и другие производные природных кортикостероидов, такие как 11-дезоксикортизол, 21-дезоксикортизол, 11-дегидрокортикостерон, 11-дезоксикортикостерон, 18-гидрокси-11-дезоксикортикостерон, 18-гидроксикортикостерон, 21-дезоксикортизон, 11 β -гидроксипрегненолон, 11 β ,17 α ,21-тригидроксипрегненолон,

17 α ,21-дигидроксипрегненолон, 17 α -гидроксипрегненолон, 21-гидроксипрегненолон, 11-кетопрогестерон, 11 β -гидроксипрогестерон, 17 α -гидроксипрогестерон и 18-гидроксипрогестерон.

Синтетические кортикостероиды, которые могут быть упомянуты, включают кортикостероиды типа гидрокортизона (группа А), такие как ацетат кортизона, ацепонат гидрокортизона, ацетат гидрокортизона, битепрат 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, циклезонид, дефлазакорт, формокортал, флудрокортид, флунизолон и флуоцинолона ацетонид, вещества типа (бета)метазона (группа С), такие как беклометазон, бетаметазон, бетаметазона дипропионат и бетаметазона валерат, дексаметазон, флуоокртолон, галометазон, мометазон и мометазона фуруат, алклометазон и алклометазона дипропионат, клобетазол и клобетазола пропионат, клобетазон и клобетазона бутират, клокортолон, дезоксиметазон, дифлоразон, дифлуокртонол, флуклоролон, флуметазон, флуокортин, флупредниден и флупредниденацетат, флутиказон, флутиказона фуруат и флутиказона пропионат, мепреднизон, параметазон, преднилиден, римексолон и улобетазол; кортикостероиды типа прогестерона, такие как флугестон, фторметолон, медризон и ацетат пребедиолона и производные прогестерона (прогестины), такие как ацетат хлормадинона, ацетат ципротерона, медрогестон, ацетат медроксипрогестерона, ацетат мегестрола и ацетат сегестерона; а также 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, в частности, дексаметазон.

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

Блокаторы H₂-рецепторов, которые можно упомянуть, включают фамотидин. Можно упомянуть антикоагулянты, включая 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 средства, включая необратимые ингибиторы циклооксигеназы (например, аспирин и трифлузал); ингибиторы рецепторов аденозиндифосфата (например, кангрелор, клопидогрел, прасугрел, тикагрелор и тиклопидин); ингибиторы фосфодиэстеразы (например, цилостазол); антагонистов активируемого протеазой рецептора-1 (например, ворапаксар); ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa (например, абциксимаб, эптифибатид и тирофибан); ингибиторы обратного захвата аденозина (например, дипиридамола); и ингибиторы тромбксана (например, терутробан, раматробан, сератродаст и пикотамид). Статины, которые можно упомянуть, включают аторвастатин, симвастатин и розувастатин. Противомикробные средства, которые можно упомянуть, включают азитромицин, цефтриаксон, цефуроксим, доксициклин, флуконазол, пиперациллин, тазобактам и тейкопланин. Противоаллергические/противоастматические средства, которые можно упомянуть, включают 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 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).

Таким образом, дополнительно предложены:

(1) фармацевтический состав, содержащий соединение согласно настоящему изобретению; терапевтический агент, выбранный из описанных выше (например, тот, который, как известно, метаболизируется ферментом СУР); и фармацевтически приемлемый эксципиент (например, адъювант, разбавитель или носитель), который далее называется «комбинированным препаратом»; и

(2) набор, содержащий следующие компоненты:

(А) фармацевтический состав, содержащий соединение согласно настоящему изобретению в смеси с фармацевтически приемлемым адъювантом, разбавителем или носителем; и

(В) фармацевтический состав, содержащий терапевтический агент, выбранный из описанных выше (например, тот, который, как известно, метаболизируется ферментом СУР), 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.

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 компонентов, определение которого приведено выше, под «объединением» двух компонентов друг с другом понимают, что два компонента набора могут быть:

- (i) представлены в виде отдельных 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 предложен набор компонентов, включающий:

- (I) один из компонентов (А) и (В), определенных в настоящем документе, вместе с
- (II) инструкциями 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).

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 типовыми для среднего случая; конечно, могут быть отдельные случаи, когда будут оправданы более высокие или более низкие диапазоны доз, и такие случаи входят в объем данного изобретения.

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

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

В отношении наборов компонентов, описанных в настоящем документе, «введение в сочетании» включает последовательное, раздельное и/или одновременное введение соответствующих составов, содержащих соединение согласно настоящему изобретению и другой противовоспалительный агент, в течение курса лечения рассматриваемого состояния.

Так, в отношении комбинированного продукта согласно настоящему изобретению, термин «введение в сочетании» включает введение двух компонентов комбинированного продукта (соединения согласно настоящему 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 состава, содержащего соединение согласно настоящему изобретению, 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 компонентов согласно настоящему изобретению термин «в сочетании с» включает возможность введения (необязательно многократного) одного или другого из двух 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 согласно настоящему изобретению и другого противовоспалительного агента в пределах 48 часов (например, 24 часов) относительно друг друга.

Фармацевтические композиции/составы, комбинированные продукты и наборы, описанные в настоящем документе, можно получать в соответствии со стандартной и/или принятой фармацевтической практикой.

Таким образом, в дополнительном аспекте настоящего изобретения предложен способ получения фармацевтической композиции/состава, как было определено выше, причем указанный способ включает объединение конкретных соединений согласно настоящему изобретению, как определено выше, с одним или более фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами (например, адъювантом, разбавителем и/или носителем).

В дополнительных аспектах настоящего изобретения предложен способ получения комбинированного продукта или набора компонентов, как определено выше, причем указанный способ включает объединение конкретных соединений согласно настоящему

изобретению, как определено выше, с другим терапевтическим агентом, полезным при лечении соответствующего заболевания или нарушения, и по крайней мере одним фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом.

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

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.

Соединения согласно настоящему изобретению обладают тем преимуществом, что они более эффективны, чем метаболический гидролиз, и/или устойчивы к метаболическому гидролизу, и/или не ингибируют ферменты CYP, упомянутые выше.

Соединения согласно настоящему 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 ИФЛ или иным образом. Такие эффекты могут быть оценены клинически, объективно и/или субъективно медицинским работником, субъектом лечения или наблюдателем.

Примеры

Настоящее изобретение будет далее описано со ссылкой на следующие примеры, которые не должны ограничивать объем изобретения.

В случае несоответствий между номенклатурой и любыми графическими изображениями соединений, решающее значение имеют последние (если это не противоречит каким-либо деталям эксперимента, которые могут быть приведены, или если это не ясно из контекста).

Экспериментальные методики

Исходные материалы и промежуточные соединения, используемые в синтезе соединений, описанных в настоящем документе, являются коммерчески доступными или могут быть получены способами, описанными в настоящем документе, или способами, известными в данной области техники.

Эксперименты обычно проводились в инертной атмосфере (азот или аргон), особенно в тех случаях, когда использовались реагенты или промежуточные соединения, чувствительные к кислороду или влаге.

Данные масс-спектрометрии получены с помощью жидкостной хроматографии — масс-спектрометрии (ЖХ-МС). Химические сдвиги для данных ЯМР выражены в миллионных долях (ppm, δ) относительно остаточных пиков используемого дейтерированного растворителя.

Для синтезов, содержащих ссылки на общие методики, условия реакции (такие как продолжительность реакции или температура) могут варьировать. Обычно по завершении реакций проводили тонкослойную хроматографию или ЖХ-МС, при необходимости — с последующим выделением продукта реакции. Способы очистки могут различаться в зависимости от эксперимента: как правило, растворители и соотношения растворителей, используемые для элюентов/градиентов, выбирали таким образом, чтобы обеспечить подходящие значения R_f и/или времени удерживания. Некоторые продукты очищали с помощью сверхкритической флюидной хроматографии, например на колонке для обращенно-фазовой хроматографии, используя комбинации растворителей с подвижной фазой А; CO_2 и В: $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}/\text{NH}_3$ -. Некоторые соединения очищали с использованием

препаративной ВЭЖХ, колоночной флэш-хроматографии или ручной обращенно-фазной колонки C18 с полярностью H₂O/MeCN.

Примеры

Пример 1

Этил (3-(3-фтор-4-((2-метил-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)-5-изобутилтиофен-2-ил)сульфонилкарбамат трифторуксусная кислота

(a) 1-[(4-бром-2-фторфенил)метил]-2-метил-1H-имидазол

4-бром-1-(бромметил)-2-фторбензол (16,1 г, 60 ммоль), 2-метил-1H-имидазол (14,8 г, 180 ммоль) и карбонат калия (24,9 г, 180 ммоль) перемешивали в DMF (80 мл) при 50 °C в течение 3 часов. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды. Добавляли воду (150 мл), и реакционную смесь экстрагировали диэтиловым эфиром (2 x 250 мл). Объединенную органическую фазу промывали водой (3 x 200 мл), соевым раствором (200 мл) и высушивали (Na₂SO₄). В результате выпаривания получали масло, которое затвердевало до белого твердого вещества при добавлении н-гептана. Выделенное соединение, указанное в подзаголовке, составило 11,8 г (73%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,60 (дд, J = 9,8, 1,8 Гц, 1H), 7,42 (дд, J = 8,2, 1,7 Гц, 1H), 7,06 (с, уш., 1H), 6,96 (т, J = 8,2 Гц, 1H), 6,76 (с, уш., 1H), 5,16 (с, 2H), 2,24 (с, 3H).

(b) N-трет-Бутил-3-{3-фтор-4-[(2-метил-1H-имидазол-1-ил)метил]фенил}-5-изобутилтиофен-2-сульфонамид

Во флаконе с навинчивающейся крышкой (40 мл) смешивали [2-(трет-бутилсульфамид)-5-(2-метилпропил)тиофен-3-ил]бороновую кислоту (2,24 г, 7,0 ммоль), указанные в подзаголовке соединения со стадии (a) выше (1,70 г, 6,3 ммоль), карбонат калия (2,91 г, 21,0 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (513 мг, 0,70 ммоль) в 1,4-диоксане (25 мл) и воде (8 мл). Реакционную смесь тщательно дегазировали (посредством барботирования Ar через перемешиваемую суспензию). Реакционную смесь в герметичном флаконе энергично перемешивали и нагревали при 80 °C в течение 2 часов. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры

добавляли воду и EtOAc, фазы разделяли и органическую фазу фильтровали через целит. Фильтрат промывали солевым раствором, высушивали (MgSO_4) и выпаривали до сухости. Неочищенный продукт очищали на силикагеле (Autoflash, Biotage Sfär Silica, 60 мкм, 25 г). Подвижными фазами являлись ДХМ и ДХМ/MeOH/ NH_3 (28%) = 100/10/1. Градиент последней подвижной фазы составлял: 5–60%. Полученное соединение, указанное в подзаголовке, составило 3,00 г (92%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,45 (м, 2H), 7,37 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,09 (с, 1H), 7,05 (т, $J = 8,0$ Гц, 1H), 6,97 (с, 1H), 6,77 (с, 1H), 5,22 (с, 2H), 2,68 (д, $J = 7,0$ Гц, 2H), 2,26 (с, 3H), 1,87 (дп, $J = 13,6$, 6,8 Гц, 1H), 0,96 (с, 9H), 0,92 (д, $J = 6,6$ Гц, 6H).

(с) 3-[3-фтор-4-[(2-метилимидазол-1-ил)метил]фенил]-5-изобутилтиофен-2-сульфонамид

Во флаконе с навинчивающейся крышкой указанное в подзаголовке соединение со стадии (b) выше (1,0 г, 2,1 ммоль) растворяли в ДХМ (10 мл). Добавляли триэтилсилан (1,5 мл) и TFA (10 мл). Реакционную смесь выдерживали при температуре 43 °С в течение ночи. Реакционную смесь выпаривали с получением коричневого масла, которое распределяли между EtOAc (250 мл) и NaHCO_3 (водн., насыщ., 25 мл). После разделения фаз органическую фазу промывали солевым раствором, высушивали (MgSO_4) и выпаривали с получением коричневого масла (920 мг). Очистку проводили на силикагеле (Autoflash, Biotage Sfär Silica, 60 мкм, 25 г). Подвижными фазами являлись ДХМ и ДХМ/MeOH/ NH_3 (28%) = 100/10/1. Градиент последней подвижной фазы составлял: 5–50%. Выделенное соединение, указанное в подзаголовке, составило 720 мг (82%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,67 (с, 2H), 7,51 (с, 1H), 7,39 (д, $J = 9,1$ Гц, 1H), 7,11 (с, 1H), 7,03 (т, $J = 8,0$ Гц, 1H), 6,96 (с, 1H), 6,78 (с, 1H), 5,22 (с, 2H), 2,68 (д, $J = 7,0$ Гц, 2H), 2,28 (с, 3H), 1,89 (дт, $J = 13,3$, 6,5 Гц, 1H), 0,93 (д, $J = 6,6$ Гц, 6H).

(d) Этил N-[(3-{3-фтор-4-[(2-метил-1H-имидазол-1-ил)метил]фенил}-5-изобутилтиофен-2-ил)сульфонил]карбамат трифторуксусная кислота

Указанное в подзаголовке соединение со стадии (с) выше (41 мг, 100 мкмоль), этилхлорформиат (16 мг, 150 мкмоль) и триэтиламин (31 мг, 300 мкмоль) смешивали в

4 мл ДХМ при 0 °С и перемешивали в течение 1 часа в закрытом флаконе. Растворители удаляли в условиях пониженного давления. Смесь разбавляли водой и ацетонитрилом, подкисляли с помощью TFA и очищали обращенно-фазной хроматографией (Gemini NX-C18, 21 * 150 мм, вода (0,1% TFA) / ацетонитрил, градиент в течение 12 минут, 25 мл/мин). Чистые фракции объединяли и сушили сублимацией. Выделенное соединение, указанное в заголовке, составило 22 мг (37%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,64 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,62 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,49–7,34 (м, 3H), 6,99 (с, 1H), 5,50 (с, 2H), 3,97 (к, J = 7,1 Гц, 2H), 2,73 (д, J = 7,0 Гц, 2H), 2,61 (с, 3H), 1,89 (дп, J = 13,1, 6,5 Гц, 1H), 1,05 (т, J = 7,1 Гц, 3H), 0,93 (д, J = 6,6 Гц, 6H). Чистота по ВЭЖХ (220 нм): > 95%. ЖХМС (ИЭР +): m/z [M + H]⁺ расчетн.: 480, определено: 480.

Пример 2

Бутил (3-(3-фтор-4-((2-метил-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)-5-изобутилтиофен-2-ил)сульфонилкарбамат трифторуксусная кислота

Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 1, за исключением дополнительной конечной стадии (е), на которой этил (3-(3-фтор-4-((2-метил-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)-5-изобутилтиофен-2-ил)сульфонилкарбамат (36 мг, 75 мкмоль; см. пример 1 выше) и бутанол (200 мкл) тщательно смешивали и перемешивали при 90 °С в течение 1 часа в закрытом флаконе.

Реакционную смесь разбавляли водой и ацетонитрилом, подкисляли с помощью TFA и очищали обращенно-фазной хроматографией (Gemini NX-C18, 21 * 150 мм, вода (0,1% TFA) / ацетонитрил, градиент в течение 12 минут, 25 мл/мин). Чистые фракции объединяли и сушили сублимацией. Выделенное соединение, указанное в заголовке, составило 27 мг (58%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,63 (д, J = 5,2 Гц, 2H), 7,47–7,41 (м, 2H), 7,36 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 7,01 (с, 1H), 5,50 (с, 2H), 3,95 (т, J = 6,5 Гц, 2H), 2,73 (д, J = 7,0 Гц, 2H), 2,61 (с, 3H), 1,89 (дп, J = 13,8, 6,9 Гц, 1H), 1,40 (п, J = 6,6 Гц, 2H), 1,17 (г, J = 7,4 Гц, 2H), 0,94 (д, J = 6,6 Гц, 6H), 0,81 (т, J = 7,4 Гц, 3H). Чистота по ВЭЖХ (220 нм): > 95%. ЖХМС (ИЭР +): m/z [M + H]⁺ расчетн.: 508, определено: 508.

Пример 3

2-Метоксиэтил (3-(3-фтор-4-((2-метил-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)-5-изобутилтиофен-2-ил)сульфонилкарбамат трифторуксусная кислота

Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 2, за исключением того, что на конечной стадии использовали метоксиэтанол. Выделенное соединение, указанное в заголовке, составило 27 мг (58%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,68–7,59 (м, 2H), 7,49–7,36 (м, 3H), 6,98 (с, 1H), 5,49 (с, 2H), 4,10–4,04 (м, 2H), 3,19 (с, 3H), 2,73 (д, J = 7,0 Гц, 2H), 2,61 (с, 3H), 1,89 (дп, J = 13,1, 6,4 Гц, 1H), 0,94 (д, J = 6,6 Гц, 6H). Один –CH₂– под пиком воды. Чистота по ВЭЖХ (220 нм): > 95%. ЖХМС (ИЭР +): m/z [M + H]⁺ расчетн.: 510, определено: 510.

Пример 4

2-Гидроксиэтил (3-(3-фтор-4-((2-метил-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)-5-изобутилтиофен-2-ил)сульфонилкарбамат трифторуксусная кислота

Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 2, за исключением того, что на конечной стадии использовали этиленгликоль. Выделенное соединение, указанное в заголовке, составило 16 мг (52%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,66–7,60 (м, 2H), 7,47 (д, J = 11,1 Гц, 1H), 7,44–7,35 (м, 2H), 6,98 (с, 1H), 5,49 (с, 2H), 3,97 (т, J = 4,9 Гц, 2H), 3,49–3,43 (м, 2H), 2,73 (д, J = 7,0 Гц, 2H), 2,61 (с, 3H), 1,90 (дк, J = 13,6, 6,7 Гц, 1H), 0,94 (д, J = 6,6 Гц, 6H). Чистота по ВЭЖХ (220 нм): > 90%. ЖХМС (ИЭР +): m/z [M + H]⁺ расчетн.: 496, определено: 496.

Пример 5

3,3,3-Трифторпропил (3-(4-((2-этил-1H-имидазол-1-ил)метил)-3-фторфенил)-5-изобутилтиофен-2-ил)сульфонилкарбамат трифторуксусная кислота

Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 2, за исключением того, что использовали этил(3-(4-((2-этил-1H-имидазол-1-ил)метил)-3-фторфенил)-5-изобутилтиофен-2-ил)сульфонилкарбамат, на конечной стадии использовали 3,3,3-трифторпропанол, и реакционную смесь перемешивали при 90 °С в

течение ночи, а не в течение 1 ч. Выделенное соединение, указанное в заголовке, составило 21 мг (41%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,70–7,63 (м, 2H), 7,47 (д, $J = 11,1$ Гц, 1H), 7,42–7,36 (м, 2H), 6,99 (с, 1H), 5,52 (с, 2H), 4,18 (т, $J = 5,8$ Гц, 2H), 3,01 (к, $J = 7,5$ Гц, 2H), 2,72 (д, $J = 7,0$ Гц, 2H), 2,60–2,52 (м, 2H), 1,89 (дп, $J = 13,3$, 6,6 Гц, H), 1,24 (т, $J = 7,5$ Гц, 3H), 0,93 (д, $J = 6,6$ Гц, 6H). Чистота по ВЭЖХ (220 нм): > 95%. ЖХМС (ИЭР +): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ расчетн.: 562, определено: 562.

Пример 6

4-Фторбензил (3-(4-((2-этил-1H-имидазол-1-ил)метил)-3-фторфенил)-5-изобутилтио-фен-2-ил)сульфонилкарбамат трифторуксусная кислота

Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 2, за исключением того, что использовали этил (3-(4-((2-этил-1H-имидазол-1-ил)метил)-3-фторфенил)-5-изобутилтиофен-2-ил)сульфонилкарбамат, на конечной стадии использовали 4-фторбензиловый спирт и реакционную смесь перемешивали при 90 °C в течение ночи, а не в течение 1 часа. Выделенное соединение, указанное в заголовке, составило 33 мг (64%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,66–7,61 (м, 2H), 7,45 (д, $J = 11,1$ Гц, 1H), 7,40–7,33 (м, 2H), 7,29–7,25 (м, 2H), 7,20–7,14 (м, 2H), 6,97 (с, 1H), 5,51 (с, 2H), 4,99 (с, 2H), 2,98 (к, $J = 7,5$ Гц, 2H), 2,70 (д, $J = 7,0$ Гц, 2H), 1,86 (дп, $J = 13,2$, 6,5 Гц, 1H), 1,22 (т, $J = 7,5$ Гц, 3H), 0,92 (д, $J = 6,6$ Гц, 6H). Чистота по ВЭЖХ (220 нм): > 95%. ЖХМС (ИЭР +): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ расчетн.: 574, определено: 574.

Пример 7

Этил (3-(4-((2-этил-1H-имидазол-1-ил)метил)-3-фторфенил)-5-изобутилтиофен-2-ил)сульфонилкарбамат трифторуксусная кислота

Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 1, за исключением того, что использовали 2-этил-1H-имидазол. Выделенное соединение, указанное в подзаголовке, составило 29 мг (64%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,69–7,64 (м, 2H), 7,47–7,33 (м, 3H), 7,00 (с, 1H), 5,53 (с, 2H), 3,99 (к, $J = 7,1$ Гц, 2H), 3,00 (к, $J = 7,5$ Гц, 2H), 2,73 (д, $J = 7,0$ Гц, 2H), 1,89 (дп, $J = 13,5, 6,7$ Гц, 1H), 1,24 (т, $J = 7,5$ Гц, 3H), 1,06 (т, $J = 7,1$ Гц, 3H), 0,93 (д, $J = 6,6$ Гц, 6H). Чистота по ВЭЖХ (220 нм): $> 95\%$. ЖХМС (ИЭР +): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ расчетн.: 494, определено: 494.

Пример 8

Этил (3-(3-фтор-4-((2-изопропил-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)-5-изобутилтиофен-2-ил)сульфонилкарбамат трифторуксусная кислота

Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 1, за исключением того, что использовали 2-изопропил-1H-имидазол. Выделенное соединение, указанное в заголовке, составило 42 мг (90%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,72 (д, $J = 1,9$ Гц, 1H), 7,64 (д, $J = 1,8$ Гц, 1H), 7,45 (д, $J = 10,9$ Гц, 1H), 7,43–7,35 (м, 2H), 7,00 (с, 1H), 5,59 (с, 2H), 4,00 (к, $J = 7,1$ Гц, 2H), 3,59–3,53 (м, 1H, перекрытие с пиком воды), 2,73 (д, $J = 7,0$ Гц, 2H), 1,89 (дп, $J = 13,4, 6,7$ Гц, 1H), 1,26 (д, $J = 6,9$ Гц, 6H), 1,07 (т, $J = 7,1$ Гц, 3H), 0,93 (д, $J = 6,6$ Гц, 6H). Чистота по ВЭЖХ (220 нм): $> 95\%$. ЖХМС (ИЭР +): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ расчетн.: 508, определено: 508.

Пример 9

2-Феноксизтил (3-(3-фтор-4-((2-метилимидазол-1-ил)метил)фенил)-5-изобутил-2-тиенил)сульфонилкарбамат

Бутил (3-(3-фтор-4-((2-метил-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)-5-изобутилтиофен-2-ил)сульфонилкарбамат (90 мг, 177 мкмоль; приготовленный в соответствии с примером 2 выше) и 2-феноксизтанол (245 мг, 1773 мкмоль) добавляли к диоксану (10 мл). Смесь нагревали в обратном холодильнике в течение ночи, а затем выпаривали растворитель. Неочищенный материал растворяли в ацетонитриле и очищали с помощью сверхкритической флюидной хроматографии. Выделенное соединение, указанное в заголовке, составило 10 мг (10%).

¹H ЯМР (CDCl₃): 0,96 (6H, д), 1,90 (1H, м), 2,62 (3H, с), 2,63 (2H, д), 3,97 (2H, т), 4,26 (2H, т), 4,89 (2H, с), 6,54 (1H, с), 6,68 (1H, с), 6,78 (2H, д), 6,88 (1H, с), 6,94 (2H, т), 7,24 (2H, м), 7,34 (1H, д), 7,63 (1H, д).

Пример 10

(1-Гидроксициклопентил)метил-(3-(3-фтор-4-((2-метил-1H-имидазол-1-ил)метил)-фенил)-5-изобутилтиофен-2-ил)сульфонилкарбамат

Указанное в заголовке соединение получают способом, аналогичным описанному в примере 2, за исключением того, что на конечной стадии используют 1-(гидроксиметил)циклопентанол.

Пример 11

(1-Гидроксициклогексил)метил-(3-(3-фтор-4-((2-метил-1H-имидазол-1-ил)метил)-фенил)-5-изобутилтиофен-2-ил)сульфонилкарбамат

Указанное в заголовке соединение получают способом, аналогичным описанному в примере 2, за исключением того, что на конечной стадии используют 1-(гидроксиметил)циклогексанол.

Пример 12

2-((((3-(3-Фтор-4-((2-метил-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)-5-изобутилтиофен-2-ил)сульфонил)карбамоил)окси)этилпропионат

Указанное в заголовке соединение получают способом, аналогичным описанному в примере 2, за исключением того, что на конечной стадии используют 2-гидроксиэтилпропионат.

Пример 13

2-Гидроксibuтил (3-(3-фтор-4-((2-метил-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)-5-изобутилтиофен-2-ил)сульфонилкарбамат

Указанное в заголовке соединение получают способом, аналогичным описанному в примере 2, за исключением того, что на конечной стадии используют бутан-1,2-диол.

Пример 14

2-Гидрокси-2-метилпропил (3-(3-фтор-4-((2-метил-1H-имидазол-1-ил)метил)-фенил)-5-изобутилтиофен-2-ил)сульфонилкарбамат

Указанное в заголовке соединение получают способом, аналогичным описанному в примере 2, за исключением того, что на конечной стадии используют 2-метилпропан-1,2-диол.

Пример 15

2-Этоксипропан-2-ил (3-(3-фтор-4-((2-метил-1H-имидазол-1-ил)метил)-фенил)-5-изобутилтиофен-2-ил)сульфонилкарбамат

Указанное в заголовке соединение получают способом, аналогичным описанному в примере 2, за исключением того, что на конечной стадии используют 2-этоксипропан-2-ол.

Пример 16

(1-Гидроксициклогексил)метил-(3-(3-фтор-4-((2-этил-1H-имидазол-1-ил)метил)-фенил)-5-изобутилтиофен-2-ил)сульфонилкарбамат

Указанное в заголовке соединение получают способом, аналогичным описанному в примере 2, за исключением того, что используют 2-этил-1H-имидазол и на конечной стадии используют 1-(гидроксиметил)циклогексанол.

Пример 17

2-Гидроксиэтил (3-(4-((2-(*tert*-бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-3-фторфенил)-5-изобутилтиофен-2-ил)сульфонилкарбамат

(а) 1-(4-Бром-2-фторбензил)-2-(*tert*-бутил)-1H-имидазол

NaN (0,460 г, 12,0 ммоль, 1,5 экв.) добавляли к перемешиваемому раствору 2-*tert*-бутил-1H-имидазола (1,02 г, 8,21 ммоль, 1 экв.) в DMF (0,27 М) при 0 °С. Через 20 мин добавляли 4-бром-1-(бромметил)-2-фторбензол (2,20 г, 8,21 ммоль, 1 экв.). Полученной смеси давали нагреться до температуры окружающей среды и перемешивали в течение

ночи, затем гасили водой (15 мл). Неочищенный продукт был очищен с помощью FCC (30% EtOAc в изогексане) для получения продукта в виде соломенно-желтого аморфного твердого вещества (2,56 г, выход 39%).

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,24 (дд, $J = 9,5, 1,9$ Гц, 1H), 7,21–7,16 (м, 1H), 6,93 (д, $J = 1,4$ Гц, 1H), 6,67 (д, $J = 1,4$ Гц, 1H), 6,55 (т, $J = 8,1$ Гц, 1H), 5,25 (с, 2H), 1,35 (с, 9H). ^{19}F -ЯМР (376 МГц, хлороформ-*d*) δ -115,61 (т, $J = 8,7$ Гц).

(b) N-трет-Бутил-3-[4-[(2-трет-бутилимидазол-1-ил)метил]-3-фторфенил]-5-изобутилтиофен-2-сульфонамид

Указанное в подзаголовке соединение со стадии (a) выше (3,1 г, 10 ммоль), N-трет-бутил-5-изобутилтиофен-2-сульфонамид (3,2 г, 10 ммоль), K_2CO_3 (4,1 г, 30 ммоль) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (289 мг, 250 мкмоль) добавляли к диоксану (100 мл) и воде (10 мл). Реакционную смесь подогревали до 95 °C в течение ночи в атмосфере азота. Большая часть растворителя испарялась. Добавляли воду (50 мл), и продукт экстрагировали диэтиловым эфиром (2 × 50 мл). Хроматография из диэтилового эфира. Выделенное соединение, указанное в подзаголовке, составило 4,6 г (95%).

^1H ЯМР (CDCl_3): 0,97 (д, 6H), 1,04 (с, 9H), 1,41 (с, 9H), 1,91 (м, 1H), 2,68 (д, 2H), 5,38 (с, 2H), 6,72 (с, 1H), 6,73 (с, 1H), 6,78 (т, 1H), 6,97 (с, 1H), 7,32 (д, 1H), 7,43 (д, 1H).

(c) 3-[4-[(2-трет-Бутилимидазол-1-ил)метил]-3-фторфенил]-5-изобутилтиофен-2-сульфонамид

Указанное в подзаголовке соединение со стадии (a) выше (3,5 г, 6,9 ммоль) растворяли в ДХМ (45 мл). Добавляли трихлорид бора (21 мл, 1 М в ДХМ) и раствор перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре. Добавляли Na_2CO_3 (насыщ., 20 мл) и продукт экстрагировали диэтиловым эфиром (40 мл). Хроматография из ДХМ : MeOH (90 : 10). Выделенное соединение, указанное в подзаголовке, составило 2,8 г (90%).

^1H ЯМР (CDCl_3): 0,98 (д, 6H), 1,40 (с, 9H), 1,91 (м, 1H), 2,67 (д, 2H), 5,37 (с, 2H), 6,72–6,80 (м, 3H), 6,95 (с, 1H), 7,30 (д, 1H), 7,39 (д, 1H).

(d) 2-Гидроксиэтил-N-[[3-[4-[(2-*трет*-бутилимидазол-1-ил)метил]-3-фторфенил]-5-изобутил-2-тиенил]сульфонил]карбамат

Указанное в подзаголовке соединение со стадии (с) выше (450 мг, 330 мкмоль), дифенилкарбонат (106 мг, 495 мкмоль) и K_2CO_3 (91 мг, 660 мкмоль) растворяли в ацетонитриле (15 мл) и реакционную смесь подогревали до 60 °С в течение ночи в атмосфере азота. Твердые вещества отфильтровывали и растворитель испаряли. Неочищенный материал и этиленгликоль (62 мг, 1 ммоль) растворяли в диоксане (10 мл). Реакционную смесь подогревали до 60 °С в течение ночи. Растворитель выпаривали, а неочищенный продукт очищали с использованием ВЭЖХ в количестве 70 мг и выделяли в виде CF_3COOH -соли.

1H ЯМР (CD_3OD): 0,98 (д, 6H), 1,62 (с, 9H), 1,93 (м, 1H), 2,70 (д, 2H), 3,62 (т, 2H), 3,98 (т, 2H), 5,48 (с, 2H), 6,75 (с, 1H), 7,07 (с, 1H), 7,20–7,25 (б, 2H), 7,30–7,38 (б, 2H). МС (М + Н): 538,0, расчетное 538,2.

Пример 18

2-Гидроксиэтил (3-(3,5-дифтор-4-((2-метил-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)-5-изобутилтиофен-2-ил)сульфонилкарбамат

Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 17, за исключением использования 4-бром-1-(бромметил)-3,5-фторбензола (1 экв.) на стадии (а). Конечный продукт выделяли в количестве 36 мг.

1H ЯМР ($CDCl_3$): 0,97 (д, 6H), 1,92 (м, 1H), 2,69 (д, 2H), 2,71 (с, 3H), 3,62 (т, 2H), 4,03 (т, 2H), 5,28 (с, 2H), 6,72 (с, 1H), 7,15 (с, 1H), 7,18 (с, 1H), 7,21 (с, 2H). МС (М + Н): 466,1, расчетное 466,1.

Пример 19

2-((((3-(3-Фтор-4-((2-метил-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)-5-изобутилтиофен-2-ил)сульфонил)карбамоил)окси)этилпивалат

2-Гидроксиэтил(3-(3-фтор-4-((2-метилимидазол-1-ил)метил)фенил)-5-изобутил-2-тиенил)сульфонилкарбамат (62 мг, 125 мкмоль, приготовленный, как описано в примере

4) и N-этилдиизопропиламин (32 мг, 250 мкмоль) растворяли в ДХМ (25 мл). К раствору добавляли пивалоилхлорид (23 мг, 188 мкмоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 4 часов при комнатной температуре. Затем растворитель выпаривали, а неочищенный продукт очищали с использованием ВЭЖХ в количестве 25 мг.

^1H ЯМР (CDCl_3): 1,00 (д, 6H), 1,17 (с, 9H), 1,95 (м, 1H), 2,72 (д, 2H), 2,84 (с, 3H), 4,21 (т, 2H), 4,31 (т, 2H), 5,25 (с, 2H), 6,74 (с, 1H), 7,10 (с, 1H), 7,20–7,45 (м, 4H). МС (М + Н): 580,2, расчетное 580,2.

Пример 20

Метил (3-(4-((2-(*трет*-бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-3-фторфенил)-5-изобутилтиофен-2-ил)сульфонилкарбамат

3-(4-((2-*трет*-Бутилимидазол-1-ил)метил)-3-фторфенил)-5-изобутилтиофен-2-сульфонамид (116 мг, 258 мкмоль, полученный, как описано в примере 17) и N-этилдиизопропиламин (180 мкл, 1032 мкмоль) растворяли в ДХМ (15 мл). К раствору добавляли метилхлорформиат (60 мкл, 774 мкмоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре. Затем растворитель выпаривали, а неочищенный продукт очищали с использованием ВЭЖХ в количестве 53 мг и выделяли в виде CF_3COOH -соли.

^1H ЯМР (CDCl_3): 0,99 (д, 6H), 1,66 (с, 9H), 1,97 (м, 1H), 2,73 (д, 2H), 3,70 (с, 3H), 5,49 (с, 2H), 6,76 (с, 1H), 6,96 (с, 1H), 7,05 (т, 1H), 7,36 (м, 2H), 7,50 (с, 1H). МС (М + Н): 508,0, расчетное 508,2.

Пример 21

Метил (3-(3-фтор-4-((2-метил-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)-5-изобутилтиофен-2-ил)сульфонилкарбамат

Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 20, за исключением того, что в качестве альтернативы использовали 3-[3-фтор-4-[(2-метилимидазол-1-ил)метил]фенил]-5-изобутилтиофен-2-сульфонамид (246 мг, полученный, как описано в примере 1). Конечный продукт получали в количестве 67 мг.

^1H ЯМР (CDCl_3): 1,00 (д, 6H), 1,97 (м, 1H), 2,73 (д, 2H), 2,84 (с, 3H), 3,71 (с, 3H), 5,29 (с, 2H), 6,74 (с, 1H), 7,09 (т, 1H), 7,26–7,40 (м, 4H). МС ($\text{M} + \text{H}$): 466,1, расчетное 466,1.

Пример 22

N-((3-(3-Фтор-4-((2-метил-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)-5-изобутилтиофен-2-ил)сульфонил)пиваламид

Использовали ту же процедуру, что и в примере 20, за исключением того, что в качестве альтернативы использовали 3-[3-фтор-4-[(2-метилимидазол-1-ил)метил]фенил]-5-изобутилтиофен-2-сульфонамид (155 мг полученный, как описано в примере 1) и ангидрид пивалиновой кислоты (117 мг). Конечный продукт получали в количестве 36 мг.

^1H ЯМР (CDCl_3): 0,88 (с, 9H), 0,90 (д, 6H), 1,87 (м, 1H), 2,44 (с, 3H), 2,64 (д, 2H), 5,12 (с, 2H), 6,66 (с, 1H), 6,92 (с, 1H), 6,97 (с, 1H), 7,25–7,31 (м, 2H). МС ($\text{M} + \text{H}$): 492,2, расчетное 492,2.

Пример 23

2-Гидрокси-2-метилпропил(3-(4-((2-(трет-бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-3-фторфенил)-5-изобутилтиофен-2-ил)сульфонилкарбамат

Использовали ту же процедуру, что и в примере 17, за исключением того, что в качестве альтернативы использовали 2-метил-1,2-пропандиол (90 мг, 1000 мкмоль). Конечный продукт выделяли в виде CF_3COOH -соли в количестве 35 мг.

^1H ЯМР (CDCl_3): 0,99 (д, 6H), 1,14 (с, 6H), 1,61 (с, 9H), 1,94 (м, 1H), 2,72 (д, 2H), 3,89 (с, 2H), 5,50 (с, 2H), 6,77 (с, 1H), 7,11 (м, 2H), 7,30–7,40 (б, 3H). МС ($\text{M} + \text{H}$): 566,0, расчетное 566,2.

Пример 24

2-Гидроксиэтил (3-(4-((2-этил-1H-имидазол-1-ил)метил)-3-фторфенил)-5-изобутилтиофен-2-ил)сульфонилкарбамат

(а) N-трет-Бутил-3-[4-[(2-этилимидазол-1-ил)метил]-3-фторфенил]-5-изобутилтиофен-2-сульфонамид

Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 17, за исключением того, что использовали 1-[(4-бром-2-фтор-фенил)метил]-2-этилимидазол (2,5 г) на стадии (b). Указанный в подзаголовке продукт выделяли с выходом 88%.

¹H ЯМР (CDCl₃): 0,93 (д, 6H), 1,09 (с, 9H), 1,32 (т, 3H), 1,92 (м, 1H), 2,65–2,70 (м, 4H), 5,13 (с, 2H), 6,71 (с, 1H), 6,82 (с, 1H), 6,88 (т, 1H), 7,03 (с, 1H), 7,31 (д, 1H), 7,38 (д, 1H).

(b) 3-[4-[(2-Этилимидазол-1-ил)метил]-3-фторфенил]-5-изобутилтиофен-2-сульфонамид

Указанное в подзаголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 17, за исключением того, что в качестве альтернативы использовали указанное в подзаголовке соединение (3,7 г) со стадии (a) выше. Указанный в подзаголовке продукт выделяли с выходом 77%.

¹H ЯМР (CDCl₃): 0,98 (д, 6H), 1,35 (т, 3H), 1,91 (м, 1H), 2,67 (д, 2H), 2,83 (к, 2H), 5,18 (с, 2H), 6,74 (с, 1H), 6,96 (с, 1H), 7,01 (т, 1H), 7,06 (с, 1H), 7,38 (д, 1H), 7,46 (д, 1H).

(с) 2-Гидроксиэтил (3-(4-((2-этил-1H-имидазол-1-ил)метил)-3-фторфенил)-5-изобутилтиофен-2-ил)сульфонилкарбамат

Соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 17, за исключением того, что в качестве альтернативы использовали указанное в подзаголовке соединение (211 мг) со стадии (b) выше и этиленгликоль (93 мг). Конечный продукт выделяли в виде CF₃COOH-соли в количестве 11 мг.

¹H ЯМР (CDCl₃): 0,99 (д, 6H), 1,42 (т, 3H), 1,94 (м, 1H), 2,71 (д, 2H), 3,10 (к, 2H), 3,67 (т, 2H), 4,05 (т, 2H), 5,30 (с, 2H), 6,75 (с, 1H), 7,20–7,40 (м, 5H). МС (М + Н): 510,0, расчетное 510,2.

Пример 25

Метил (3-(4-((2-этил-1H-имидазол-1-ил)метил)-3-фторфенил)-5-изобутилтиофен-2-ил)сульфонилкарбамат

Использовали ту же процедуру, что и в примере 20, за исключением того, что в качестве альтернативы использовали 3-[4-[(2-этилимидазол-1-ил)метил]-3-фторфенил]-5-изобутилтиофен-2-сульфонамид (118 мг, полученный, как описано в примере 24). Конечный продукт получали в количестве 34 мг.

^1H ЯМР (CDCl_3): 0,99 (д, 6H), 1,41 (т, 3H), 1,96 (м, 1H), 2,72 (д, 2H), 3,09 (к, 2H), 3,69 (с, 3H), 5,28 (с, 2H), 6,74 (с, 1H), 7,13 (с, 1H), 7,19 (т, 1H), 7,26–7,35 (м, 3H).
МС (М + Н): 480,0, расчетное 480,1.

Пример 26

N-((3-(4-((2-(*трет*-Бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-3-фторфенил)-5-изобутилтиофен-2-ил)сульфонил)бензамид

3-(4-((2-трет-Бутилимидазол-1-ил)метил)-3-фторфенил)-5-изобутилтиофен-2-сульфонамид (135 мг, 0,3 ммоль, полученный, как описано в примере 17), бензойную кислоту (46 мг, 0,38 ммоль), 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид гидрохлорид (86 мг, 0,45 ммоль) и N,N-диметиламинопиридин (44 мг, 0,36 ммоль) растворяли в ДХМ (10 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. Добавляли HCl (1 М, 10 мл) и оставляли реакционную смесь перемешиваться в течение 2 часов. Органический слой промывали водой (10 мл), HCL (1 М, 10 мл) и водой (10 мл). Органический слой высушивали, фильтровали и выпаривали растворитель. Конечный продукт очищали с использованием ВЭЖХ и выделяли в виде CF_3COOH -соли в количестве 11 мг.

^1H ЯМР (CDCl_3): 1,00 (д, 6H), 1,56 и 1,64 (с, 9H, два пика из-за затрудненного вращения), 1,97 (м, 1H), 2,73 (д, 2H), 5,46 и 5,56 (с, 2H, затрудненное вращение), 6,66 (с, 1H), 6,74 (м, 2H), 7,30–7,70 (м, 9H). МС (М + Н): 553,9, расчетное 554,2.

Пример 27

N-((3-(4-((2-(*трет*-Бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-3-фторфенил)-5-изобутилтиофен-2-ил)сульфонил)пиколинамид

Использовали такую же процедуру, как описано в примере 26, за исключением того, что в качестве альтернативы использовали пиколиновую кислоту (46 мг, 1,3 экв.). Продукт выделяли в количестве 26 мг.

^1H ЯМР (CDCl_3): 1,00 (д, 6H), 1,65 (с, 9H), 1,96 (м, 1H), 2,72 (д, 2H), 5,47 (с, 2H), 6,75 (с, 1H), 6,88 (с, 1H), 7,05 (т, 1H), 7,37 (м, 2H), 7,49 (с, 1H), 7,56 (м, 1H), 7,91 (т, 1H), 8,12 (д, 1H), 8,53 (д, 1H). МС (М + Н): 555,0, расчетное 555,2.

Пример 28

Бутил (3-(2-фтор-4-((2-метил-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)-5-изобутилтиофен-2-ил)сульфонилкарбамат

Указанное в заголовке соединение получают способом, аналогичным описанному выше в примере 2, за исключением того, что в качестве альтернативы используют 1-бром-4-(бромметил)-2-фторбензол.

Пример 29

2-Гидроксиэтил (3-(3-фтор-4-((2-изопропилимидазол-1-ил)метил)фенил)-5-изобутил-2-тиенил)сульфонилкарбамат

(а) N-трет-Бутил-3-[3-фтор-4-[(2-изопропилимидазол-1-ил)метил]фенил]-5-изобутилтиофен-2-сульфонамид

Указанное в подзаголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 17, стадия (b) выше, за исключением того, что в качестве альтернативы использовали 1-[(4-бром-2-фторфенил)метил]-2-изопропилимидазол (2,6 г, 1 экв.). Указанное в подзаголовке соединение выделяли с выходом 99%.

^1H ЯМР (CDCl_3): 0,96 (д, 6H), 1,03 (с, 9H), 1,29 (д, 6H), 1,90 (м, 1H), 2,66 (д, 2H), 2,99 (м, 1H), 5,16 (с, 2H), 6,71 (с, 1H), 6,82 (с, 1H), 6,89 (т, 1H), 7,02 (с, 1H), 7,32 (д, 1H), 7,40 (д, 1H).

(b) 3-[3-Фтор-4-[(2-изопропилимидазол-1-ил)метил]фенил]-5-изобутилтиофен-2-сульфонамид

Указанное в подзаголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 17, стадия (с) выше, за исключением того, что в качестве альтернативы использовали соединение (4,3 г), указанное в подзаголовке со стадии (а) выше. Указанное в подзаголовке соединение выделяли с выходом 89%.

¹H ЯМР (CDCl₃): 0,98 (д, 6H), 1,29 (д, 6H), 1,91 (м, 1H), 2,67 (д, 2H), 3,01 (м, 1H), 5,20 (с, 2H), 6,74 (с, 1H), 6,83 (с, 1H), 6,88 (т, 1H), 6,99 (с, 1H), 7,32 (д, 1H), 7,38 (д, 1H).

(с) 2-Гидроксиэтил (3-(3-фтор-4-((2-изопропилимидазол-1-ил)метил)фенил)-5-изобутил-2-тиенил)сульфонилкарбамат

Указанное в подзаголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 17, стадия (d) выше, за исключением того, что на конечной стадии в качестве альтернативы использовали указанное в подзаголовке соединение (218 мг) со стадии (b) выше и этиленгликоль (93 мг). Конечный продукт выделяли в виде CF₃COOH-соли в количестве 109 мг.

¹H ЯМР (CDCl₃): 0,98 (д, 6H), 1,42 (д, 6H), 1,93 (м, 1H), 2,70 (д, 2H), 3,41 (м, 1H), 3,63 (т, 2H), 4,01 (т, 2H), 5,32 (с, 2H), 6,74 (с, 1H), 7,17 (с, 1H), 7,20–7,40 (б, 4H). МС (М + Н): 523,9, расчетное 524,2.

Пример 30

Метил (3-(3-фтор-4-((2-изопропилимидазол-1-ил)метил)фенил)-5-изобутил-2-тиенил)сульфонилкарбамат

Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 20, за исключением того, что использовали 3-[3-фтор-4-[(2-изопропилимидазол-1-ил)метил]фенил]-5-изобутилтиофен-2-сульфонамид (110 мг) и метилхлорформиат (72 мг). Продукт выделяли в количестве 8 мг.

¹H ЯМР (CDCl₃): 1,02 (д, 6H), 1,57 (д, 6H), 1,98 (м, 1H), 2,75 (д, 2H), 3,42 (м, 1H), 3,74 (с, 3H), 5,34 (с, 2H), 6,76 (с, 1H), 7,11 (с, 1H), 7,20 (т, 1H), 7,32–7,39 (м, 2H), 7,45 (с, 1H). МС (М + Н): 493,9, расчетное 494,2.

Пример 31

N-[[3-[3-Фтор-4-[(2-изопропилимидазол-1-ил)метил]фенил]-5-изобутил-2-тиенил]сульфонил]бензамид

Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 26, за исключением того, что использовали 3-[3-фтор-4-[(2-изопропилимидазол-1-ил)метил]фенил]-5-изобутилтиофен-2-сульфонамид (87 мг). Конечный продукт выделяли в количестве 38 мг.

¹H ЯМР (CDCl₃): 1,03 (д, 6H), 1,52 (д, 6H), 1,99 (м, 1H), 2,76 (д, 2H), 3,37 (м, 1H), 5,30 (с, 2H), 6,74 (с, 1H), 7,04 (т, 1H), 7,10 (с, 1H), 7,17 (д, 1H), 7,22 (д, 1H), 7,43–7,49 (м, 3H), 7,64 (т, 1H), 7,68–7,74 (м, 2H), 8,53. МС (М + Н): 540,0, расчетное 540,2.

Пример 32

N-[[3-[3-Фтор-4-[(2-изопропилимидазол-1-ил)метил]фенил]-5-изобутил-2-тиенил]сульфонил]пиридин-2-карбоксамид

Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 26, за исключением того, что в качестве альтернативы использовали 3-[3-фтор-4-[(2-изопропилимидазол-1-ил)метил]фенил]-5-изобутилтиофен-2-сульфонамид (131 мг) и пиколиновую кислоту (46 мг). Конечный продукт выделяли в количестве 26 мг.

¹H ЯМР (CDCl₃): 1,00 (д, 6H), 1,51 (д, 6H), 1,95 (м, 1H), 2,75 (д, 2H), 3,35 (м, 1H), 5,30 (с, 2H), 6,75 (с, 1H), 7,02 (с, 1H), 7,32–7,43 (м, 3H), 7,50 (с, 1H), 7,60 (м, 1H), 7,93 (м, 1H), 8,15 (д, 1H), 8,55 (дд, 1H). МС (М + Н): 541,0, расчетное 541,2.

Пример 33

N-[[3-[3-Фтор-4-[(2-изопропилимидазол-1-ил)метил]фенил]-5-изобутил-2-тиенил-]сульфонил]-3-(2-пиридил)пропанамид

Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 26, за исключением того, что в качестве альтернативы использовали 3-[3-фтор-4-[(2-изопропилимидазол-1-ил)метил]фенил]-5-изобутилтиофен-2-сульфонамид (131 мг, полученный, как описано в примере 29) и 3-(2-пиридил)пропионовую кислоту (57 мг). Конечный продукт выделяли в количестве 20 мг.

¹H ЯМР (CDCl₃): 0,98 (д, 6H), 1,44 (д, 6H), 1,93 (м, 1H), 2,70 (д, 2H), 2,74 (т, 2H), 3,26 (т, 2H), 3,42 (м, 1H), 5,33 (с, 2H), 6,73 (с, 1H), 7,21–7,37 (м, 5H), 7,76 (м, 2H), 8,28 (т, 1H), 8,6 (д, 1H). МС (М + Н): 569,0, расчетное 569,2.

Биологические анализы

Биологическую активность примеров соединений, описанных выше в настоящем документе, оценивали (и сравнивали с C21) с использованием следующих биологических анализов.

Метаболическая стабильность

Объединенные микросомы печени человека в фосфатно-солевом буферном растворе (PBS) в концентрации 0,5 мг/мл инкубировали с 1 мМ никотинамидадениндинуклеотидфосфата (НАДФ) или без него в течение 70 мин при 37 °С. Тестируемое соединение добавляли через 10 минут до конечной концентрации 1 мкМ. Образцы отбирали через 0, 5, 15 и 60 минут и добавляли в пробирки, содержащие ацетонитрил, чтобы остановить реакцию, и терфенадин, используемый в качестве внутреннего стандарта. После центрифугирования при 10000 x g в течение 5 минут супернатант разбавляли 1 : 1 1% муравьиной кислотой. Образцы разделяли на колонке с обращенной фазой и детектировали с помощью тройных квадрупольных МСМ (модель Agilent 6540). Концентрацию исходного соединения в различные моменты времени измеряли с помощью кривой внешнего стандарта с использованием терфенадина в качестве внутреннего стандарта и рассчитывали исходную скорость метаболизма в присутствии или в отсутствие НАДФ.

	T _{1/2} , без НАДФ [мин]	T _{1/2} , + НАДФ [мин]
Пример 1	60	50

Пример 3	> 60	> 60
Пример 4	> 60	> 60
Пример 5	55	18
Пример 6	50	7
Пример 7	40	40
Пример 8	53	46
Пример 18	> 60	4
Пример 19	12	1
Пример 21	> 60	> 60
Пример 22	44	29
Пример 24	> 60	> 60
Пример 25	> 60	> 60
Пример 27	4	4
C21	31	35

Связывание с рецепторами AT1 и AT2

Соединения оценивали на связывание с человеческими рекомбинантными рецепторами AT2 и AT1 в соответствии с протоколом Eurofins ITEM26 и ITEM24 с использованием радиометрического сцинтилляционного анализа.

Вкратце рекомбинантный белок инкубировали в течение 2–4 часов при 37 °С с тестируемыми соединениями в концентрации 1,10,100 и 1000 нМ для рецептора AT2 и 1 и 10 мкМ для рецептора AT1. ¹²⁵I (sar1,Pe8)-AT-II использовали в качестве лиганда для рецептора AT1, а ¹²⁵ICGP 42112A использовали в качестве лиганда для рецептора AT2. Процент ингибирования контрольного специфического связывания рассчитывали по формуле $100 - (\text{измеренное специфическое связывание} / \text{контрольное специфическое связывание}) \times 100$.

	IC ₅₀ AT2 [нМ]	IC ₅₀ AT1 [нМ]
Пример 1	2,4	> 1000
Пример 2	0,28	> 1000
Пример 3	3,5	> 1000
Пример 4	2,4	> 1000

Пример 5	5,3	> 1000
Пример 6	1,8	> 1000
Пример 7	1,8	> 1000
Пример 8	3,5	> 1000
Пример 9	3,4	> 1000
Пример 18	0,87	16 000
Пример 19	4,1	9000
Пример 21	0,15	15 000
Пример 22	7,5	30 000
Пример 24	0,0976	5500
Пример 25	0,109	4400
Пример 27	1,8202	2300
C21	5,1	> 1000

Ингибирование CYP

Соединения оценивали в концентрации 10 мкМ на ингибирование основных изоформ цитохрома P450 (CYP1A, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 и CYP3A4&5) с использованием специфичных для изоформ субстратов, инкубированных с микросомами печени человека (протокол Eurofins ITEMG232). Использовали следующие субстраты: фенацетин CYP1A, бупропион CYP2B6, паклитаксел и амодиахин CYP2C8, диклофенак CYP2C9, омепразол CYP2C19, декстрометорфан CYP2D6, мидазолам CYP3A и тестостерон.

В конце инкубации за образованием метаболита следили с помощью ВЭЖХ-МС/МС по площади пика ответа.

	CYP1A % инг.	CYP2B6% инг.	CYP2C19% инг.	CYP2C8% инг.	CYP2C9% инг.	CYP2D6% инг.
Пример 1	37	39	37	37	64	45
Пример 2	19	41	55	80	70	22
Пример 3	-13	36	39	26	58	44
Пример 4	27	55	31	54	58	54
Пример 5	35	37	63	64	71	49

Пример 6	35	30	52	55	72	50
Пример 7	21	26	41	66	64	39
Пример 8	-13	36	39	26	58	44
Пример 17	29,9	33,8	53,1	78,6	36,8	73,4
Пример 18	15,2	33,3	5,9	56,1	77,0	48,8
Пример 19	84,3	26,9	54,1	83,2	62,3	31,3
Пример 20	46,0	32,6	45,6	90,5	57,9	22,3
Пример 21	58,7	16,6	13,8	44,2	51,4	16,3
Пример 22	-15,3	1,6	45,9	53,9	23,3	18,9
Пример 23	16,7	16,8	51,2	74,7	47,0	5,8
Пример 25	23,5	20,0	0,5	21,9	50,4	17,1
Пример 27	29,0	25,0	43,2	65,7	58,4	20,1
C21	91	49	96	80	99	81

	СУР3А4 мидазолам, % инг.	СУР3А4 и тестостерон 5, % инг.
Пример 1	-42	-2
Пример 2	-15	21
Пример 3	-52	-20
Пример 4	-66	22
Пример 5	-24	5
Пример 6	-39	13
Пример 7	-31	18
Пример 8	-52	-20
Пример 17	-20,6	3,7
Пример 18	-35,6	1,7
Пример 19	43,4	20,7
Пример 20	-56,9	-4,8
Пример 21	-48,0	8,0
Пример 22	51,7	23,8
Пример 23	-14,1	12,5
Пример 25	-28,7	26,6

Пример 27	7,3	27,4
C21	95	94

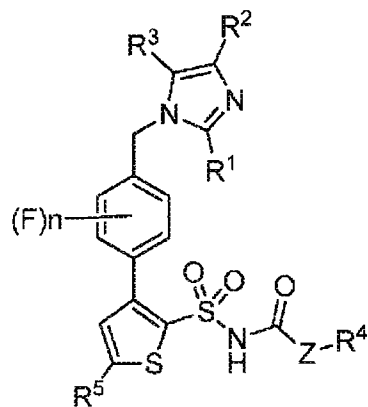
Сокращения

В настоящем документе могут быть использованы следующие сокращения.

DCM	дихлорметан
DMF	диметилформамид
DMSO	диметилсульфоксид
EtOAc	этилацетат
MeOH	метанол
ЯМР	ядерный магнитный резонанс
комн. темп.	комнатная температура
TFA	трифторуксусная кислота

Формула изобретения

1. Соединение Формулы I,



где:

n составляет от 1 до 4;

Z представляет собой –O– или прямую связь;

R¹ представляет собой C₁₋₆ алкил, необязательно замещенный одним или более атомами галогена;

R² и R³ каждый независимо представляют собой H или C₁₋₆ алкил, необязательно замещенный одним или более атомами галогена;

R⁴ представляет собой C₁₋₈ алкил, в котором алкильная группа необязательно замещена и/или оканчивается одним или более атомами галогена и/или OR⁶ группами; или R⁴ представляет собой арил, C₁₋₆ алкиларил, C₁₋₃ алкениларил, гетероарил, C₁₋₆ алкилгетероарил или C₁₋₃ алкенилгетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена, CF₃, CF₃O, C₁₋₆ алкила и C₁₋₆ алкокси;

R⁵ представляет собой C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ алкокси или C₁₋₆ алкокси–C₁₋₆ алкил, каждый из которых необязательно замещен одним или более атомами галогена;

R⁶ представляет собой H, –C(O)R⁷ или C₁₋₆ алкил, арил, C₁₋₆ алкиларил, C₁₋₃ алкениларил, гетероарил, C₁₋₆ алкилгетероарил или C₁₋₃ алкенилгетероарил, в каждом из которых последние семь групп необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из галогена, CF₃, CF₃O, C₁₋₆ алкила и C₁₋₆ алкокси; и

R⁷ представляет собой C₁₋₆ алкил,

или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п. 1, в котором n представляет собой 1.
3. Соединение по п. 1, в котором, когда n равно 1, атом F занимает орто-положение относительно метиленовой группы, которая также присоединена к имидазолильному кольцу.
4. Соединение по любому из предшествующих пунктов, в котором Z представляет собой $-O-$.
5. Соединение по любому из предшествующих пунктов, в котором R^1 представляет собой метил, этил или изопропил.
6. Соединение по любому из предшествующих пунктов, в котором R^2 и R^3 независимо представляют собой H или метил.
7. Соединение по любому из предшествующих пунктов, в котором R^4 представляет собой метил, этил, циклогексилметил, цикlopентилметил, n -пропил, n -бутил или изобутил, каждый из которых необязательно замещен или оканчивается максимум тремя F группами и/или одной или более OR^6 группами; или C_{1-6} алкиларил (такой как бензил), необязательно замещенный одной или более F группами.
8. Соединение по любому из предшествующих пунктов, в котором R^5 представляет собой метил, этил, n -пропил, n -бутил или изобутил.
9. Соединение по любому из предшествующих пунктов, в котором R^6 представляет собой H, метил, этил, n -пропил, n -бутил, необязательно замещенный или более предпочтительно оканчивающийся максимум тремя атомами фтора; $-C(O)R^7$; или фенил.
10. Соединение по любому из предшествующих пунктов, в котором R^7 представляет собой метил, этил или n -пропил.
11. Соединение по любому из предшествующих пунктов, которое представляет собой:

бутил (3-(3-фтор-4-((2-метил-1Н-имидазол-1-ил)метил)фенил)-5-изобутилтиофен-2-ил)сульфонилкарбамат,
 2-феноксиэтил (3-(3-фтор-4-((2-метил-1Н-имидазол-1-ил)метил)фенил)-5-изобутилтиофен-2-ил)сульфонилкарбамат,
 этил (3-(3-фтор-4-((2-метил-1Н-имидазол-1-ил)метил)фенил)-5-изобутилтиофен-2-ил)сульфонилкарбамат,
 2-метоксиэтил (3-(3-фтор-4-((2-метил-1Н-имидазол-1-ил)метил)фенил)-5-изобутилтиофен-2-ил)сульфонилкарбамат,
 2-гидроксиэтил (3-(3-фтор-4-((2-метил-1Н-имидазол-1-ил)метил)фенил)-5-изобутилтиофен-2-ил)сульфонилкарбамат,
 3,3,3-трифторпропил (3-(3-фтор-4-((2-этил-1Н-имидазол-1-ил)метил)фенил)-5-изобутилтиофен-2-ил)сульфонилкарбамат,
 4-фторбензил (3-(4-((2-этил-1Н-имидазол-1-ил)метил)-3-фторфенил)-5-изобутилтиофен-2-ил)сульфонилкарбамат,
 этил (3-(4-((2-этил-1Н-имидазол-1-ил)метил)-3-фторфенил)-5-изобутилтиофен-2-ил)сульфонилкарбамат,
 этил (3-(3-фтор-4-((2-изопропил-1Н-имидазол-1-ил)метил)фенил)-5-изобутилтиофен-2-ил)сульфонилкарбамат,
 2-гидроксиэтил (3-(3,5-дифтор-4-((2-метил-1Н-имидазол-1-ил)метил)фенил)-5-изобутилтиофен-2-ил)сульфонилкарбамат,
 метил (3-(3-фтор-4-((2-метил-1Н-имидазол-1-ил)метил)фенил)-5-изобутилтиофен-2-ил)сульфонилкарбамат,
 2-((((3-(3-фтор-4-((2-метил-1Н-имидазол-1-ил)метил)фенил)-5-изобутилтиофен-2-ил)сульфонил)карбамоил)окси)этилпивалат,
 N-((3-(3-фтор-4-((2-метил-1Н-имидазол-1-ил)метил)фенил)-5-изобутилтиофен-2-ил)сульфонил)пиваламид,
 метил (3-(4-((2-(трет-бутил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)-3-фторфенил)-5-изобутилтиофен-2-ил)сульфонилкарбамат,
 2-гидроксиэтил (3-(4-((2-(трет-бутил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)-3-фторфенил)-5-изобутилтиофен-2-ил)сульфонилкарбамат,
 2-гидрокси-2-метилпропил (3-(4-((2-(трет-бутил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)-3-фторфенил)-5-изобутилтиофен-2-ил)сульфонилкарбамат,
 метил (3-(4-((2-этил-1Н-имидазол-1-ил)метил)-3-фторфенил)-5-изобутилтиофен-2-ил)сульфонилкарбамат,

2-гидроксиэтил (3-(4-((2-этил-1H-имидазол-1-ил)метил)-3-фторфенил)-5-изобутилтиофен-2-ил)сульфонилкарбамат,
 N-((3-(4-((2-(трет-бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-3-фторфенил)-5-изобутилтиофен-2-ил)сульфонил)бензамид,
 N-((3-(4-((2-(трет-бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-3-фторфенил)-5-изобутилтиофен-2-ил)сульфонил)пиколинамид,
 2-гидроксиэтил (3-(3-фтор-4-((2-изопропилимидазол-1-ил)метил)фенил)-5-изобутил-2-тиенил)сульфонилкарбамат,
 метил (3-(3-фтор-4-((2-изопропилимидазол-1-ил)метил)фенил)-5-изобутил-2-тиенил)сульфонилкарбамат,
 N-[[3-[3-фтор-4-((2-изопропилимидазол-1-ил)метил)фенил]-5-изобутил-2-тиенил]сульфонил]бензамид,
 N-[[3-[3-фтор-4-((2-изопропилимидазол-1-ил)метил)фенил]-5-изобутил-2-тиенил]сульфонил]пиридин-2-карбоксамид,
 N-[[3-[3-фтор-4-((2-изопропилимидазол-1-ил)метил)фенил]-5-изобутил-2-тиенил]сульфонил]-3-(2-пиридил)пропанамид.

12. Соединение по любому из пп. 1–11 представляющее собой фармацевтическое средство.

13. Фармацевтический состав, содержащий соединение по любому из пп. 1–11 в смеси с фармацевтически приемлемым, адъювантом, разбавителем или носителем.

14. Соединение по любому из пп. 1–11 для лечения аутоиммунного заболевания, фиброзного заболевания, хронического заболевания почек, легочной гипертензии, сердечной недостаточности и/или инфаркта миокарда.

15. Применение соединения по любому из пп. 1–11 для получения лекарственного средства для лечения аутоиммунного заболевания, фиброзного заболевания, хронического заболевания почек, легочной гипертензии, сердечной недостаточности и/или инфаркта миокарда.

16. Способ лечения аутоиммунного заболевания, фиброзного заболевания, хронического заболевания почек, легочной гипертензии, сердечной недостаточности

и/или инфаркта миокарда, включающий введение соединения по любому из пп. 1–11 пациенту, нуждающемуся в таком лечении.

17. Соединение по п. 14, применение по п. 15 или способ лечения по п. 16, причем заболевание представляет собой интерстициальное заболевание легких.

18. Соединение по п. 14, применение по п. 15 или способ лечения по п. 17, причем интерстициальное заболевание легких представляет собой идиопатический легочный фиброз или саркоидоз.

19. Соединение по п. 14, применение по п. 15 или способ лечения по п. 16, причем аутоиммунное заболевание представляет собой ревматоидный артрит или системный склероз.

20. Соединение по п. 14, применение по п. 15 или способ лечения по п. 16, причем хроническое заболевание почек представляет собой диабетическую нейропатию.

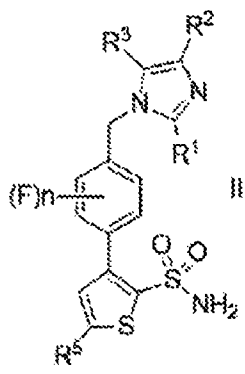
21. Соединение по п. 14, применение по п. 15 или способ лечения по п. 16, причем легочная гипертензия представляет собой легочную артериальную гипертензию.

22. Соединение по п. 14, применение по п. 15 или способ лечения по п. 16, причем сердечная недостаточность представляет собой сердечную недостаточность с сохраненной фракцией выброса.

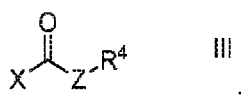
23. Соединение по п. 14, применение по п. 15 или способ лечения по п. 16, причем вирусная инфекция дыхательных путей приводит к вирусиндуцированной пневмонии.

24. Способ получения соединения Формулы I по любому из предшествующих пунктов, включающий:

(i) приведение во взаимодействие соединения Формулы II,



где R^1 , R^2 , R^3 и n определены, как указано в соответствующих предшествующих пунктах, с соединением Формулы III,



где X представляет собой приемлемую уходящую группу, и R^4 и R^5 определены, как указано в соответствующих предшествующих пунктах;

(ii) для соединений Формулы I, в которых Z представляет собой связь, приведение во взаимодействие соединения Формулы II, как определено выше, с соединением Формулы IIIa,



где R^4 определен, как указано в соответствующих предшествующих пунктах; или

(iii) для соединений Формулы I, в которых Z представляет собой $-O-$, приведение во взаимодействие соответствующего соединения Формулы I, в котором R^4 представляет собой низшую алкильную группу или необязательно замещенную арильную группу, с соединением Формулы IV,



где $R^{4'}$ представляет собой группу R^4 , отличную от заменяемой.