



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

C07D 249/04 (2006.01)

C07D 249/10 (2006.01)

C07D 249/18 (2006.01)

C07D 261/12 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

C07C 233/46 (2006.01)

C07C 233/47 (2006.01)

C07D 249/12 (2006.01)

C07D 231/14 (2006.01)

C07D 231/18 (2006.01)

C07D 231/20 (2006.01)

C07D 233/70 (2006.01)

C07D 233/90 (2006.01)

C07D 235/08 (2006.01)

C07D 237/14 (2006.01)

C07D 239/34 (2006.01)

C07D 263/18 (2006.01)

C07D 295/10 (2006.01)

(см. прод.)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2013142258/04, 16.02.2012

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
16.02.2012

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
17.02.2011 US 61/443,827

(43) Дата публикации заявки: 10.04.2015 Бюл. № 10

(45) Опубликовано: 10.12.2016 Бюл. № 34

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: WO 2010/136474 A2, 02.12.2010. WO
2010/136493 A1, 02.12.2010. KSANDER G. M. et
al., Dicarboxylic acid dipeptide neutral
endopeptidase inhibitors, JOURNAL OF
MEDICINAL CHEMISTRY, 1995, vol.38, no.10,
p.1689-1700. RU 2005119167 A, 20.01.2006.(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 17.09.2013(86) Заявка РСТ:
US 2012/025365 (16.02.2012)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2012/112742 (23.08.2012)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, строение 3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры"

(72) Автор(ы):

ФЛЕРИ Мелисса (US),
ГЕНДРОН Роланд (US),
ХЬЮЗ Адам Д. (US)

(73) Патентообладатель(и):

ТЕРЕВАНС БАЙОФАРМА Ар энд Ди
АйПи,ЭлЭлСи (US)(54) ЗАМЕЩЕННЫЕ АМИНОМАСЛЯНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ
НЕПРИЛИЗИНА

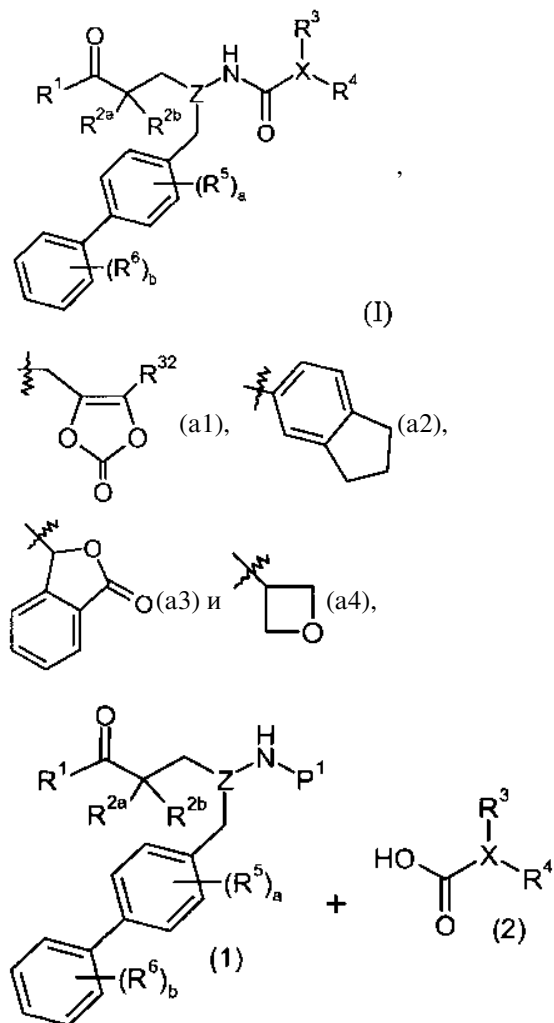
(57) Реферат:

Изобретение относится к соединению
формулы I, где R¹ обозначает -OR⁷; R^{2a} выбран
из -CH₂OH, -CH₂OP(O)(OH)₂ и -CH₂OC(O)
CH(R³⁷)NH₂; или R^{2a} вместе с R⁷ образует -CH₂O-
CR¹⁸R¹⁹-, R^{2b} выбран из H и -CH₃; Z обозначает
-CH-; X выбран из пиразола, имидазола, триазола,

бензотриазола, оксазола, изоксазола,
пиримидина, пиридазина, бензидазола, пирана
и триазоло[4,5-b]пиридина; R³ отсутствует или
выбран из H; галогена; -C₀₋₅алкилен-OH; -C₁₋₆
алкила; -C(O)R²⁰; -C₀₋₁алкилен-COOR²¹; -C(O)
NR²²R²³; =O; фенила, в случае необходимости

замещенного одной или двумя группами, независимо выбранными из галогена; и пиридинила; R^4 отсутствует или выбран из H; -OH; галогена; $-C_{1-6}$ алкила; $-CH_2OC(O)CH(R^{36})NH_2$; $-CH[CH(CH_3)_2]NHC(O)O-C_{1-6}$ алкила; и фенила или бензила; $a=0$; $b=0$ или целое число от 1 до 3; каждый R^6 независимо выбран из галогена; R^7 выбран из H, $-C_{1-8}$ алкила, $-C_{1-3}$ алкилен- C_{6-10} арила, $[(CH_2)_2O]_{1-3}CH_3$, $-C_{1-6}$ алкилен- $OC(O)R^{10}$, $-C_{1-6}$ алкилен- $NR^{12}R^{13}$, $-C_{1-6}$ алкилен- $C(O)R^{31}$, $-C_{0-6}$ алкиленморфолина, $-C_{1-6}$ алкилен- SO_2-C_{1-6} алкила; структурных формул (a1), (a2), (a3) и (a4); R^{10} выбран из $-C_{1-6}$ алкила, $-O-C_{1-6}$ алкила, $-C_{3-7}$ циклоалкила, $-O-C_{3-7}$ циклоалкила и $-CH[CH(CH_3)_2]NH_2$; и R^{12} и R^{13} независимо выбраны из H, $-C_{1-6}$ алкила и бензила, или R^{12} и R^{13} вместе образуют $-(CH_2)_5-$ или $-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$; R^{31} выбран из $-O$ -бензила и $-NR^{12}R^{13}$; и R^{32} обозначает $-C_{1-6}$ алкил; R^{18} и R^{19} независимо выбраны из H и $-C_{1-6}$ алкила; R^{20} выбран из H и $-C_{1-6}$ алкила; R^{21} обозначает H; R^{22} и R^{23} независимо выбраны из H, $-C_{1-6}$ алкила, $-(CH_2)_2OCH_3$ и $-C_{0-1}$ алкилен- C_{3-7} циклоалкила; или R^{22} и R^{23} вместе образуют насыщенный $-C_{3-5}$ гетероцикл, выбранный из азетидина или пирролидина; и в случае необходимости содержащий атом кислорода в кольце; R^{36} выбран из H, $-CH(CH_3)_2$, фенила и бензила; и R^{37} выбран из H и $-CH(CH_3)_2$; и где метиленовый линкер на бифениле может быть замещен одной или двумя $-C_{1-6}$ алкильными группами; или его фармацевтически приемлемой соли. Изобретение относится к способу получения соединения формулы 1 за счет сочетания соединения формулы 1 с соединением формулы 2. Также изобретение

относится к промежуточному соединению формулы 1, предназначенному для использования в синтезе соединения формулы I, где P^1 обозначает H или трет-бутоксикарбонил; или его соли HCl. Соединения формулы I предназначены для изготовления фармацевтической композиции, обладающей ингибирующей активностью в отношении неприлизина (NEP). Технический результат - аминокислотные производные для применения в качестве ингибитора неприлизина (NEP), для лечения гипертензии, сердечной недостаточности или заболевания почек. 6 н. и 11 з.п. ф-лы, 20 пр.



(51) МПК (продолжение)
C07D 309/40 (2006.01)
C07D 319/06 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 403/06 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07C 229/34 (2006.01)
C07C 271/22 (2006.01)
A61K 31/405 (2006.01)
A61K 31/415 (2006.01)
A61K 31/4164 (2006.01)
A61K 31/4192 (2006.01)

A61K 31/4196 (2006.01)
A61K 31/4155 (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01)
A61K 31/42 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/50 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)
A61K 31/56 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61P 13/00 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)

R U 2 6 0 4 5 2 2 C 2

R U 2 6 0 4 5 2 2 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(19) **RU** (11) **2 604 522** (13) **C2**

(51) Int. Cl.

<i>C07D 249/04</i> (2006.01)	<i>C07D 231/18</i> (2006.01)
<i>C07D 249/10</i> (2006.01)	<i>C07D 231/20</i> (2006.01)
<i>C07D 249/18</i> (2006.01)	<i>C07D 233/70</i> (2006.01)
<i>C07D 261/12</i> (2006.01)	<i>C07D 233/90</i> (2006.01)
<i>C07D 471/04</i> (2006.01)	<i>C07D 235/08</i> (2006.01)
<i>C07C 233/46</i> (2006.01)	<i>C07D 237/14</i> (2006.01)
<i>C07C 233/47</i> (2006.01)	<i>C07D 239/34</i> (2006.01)
<i>C07D 249/12</i> (2006.01)	<i>C07D 263/18</i> (2006.01)
<i>C07D 231/14</i> (2006.01)	<i>C07D 295/10</i> (2006.01)

(to be continued)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: 2013142258/04, 16.02.2012

(24) Effective date for property rights:
16.02.2012

Priority:

(30) Convention priority:
17.02.2011 US 61/443,827

(43) Application published: 10.04.2015 Bull. № 10

(45) Date of publication: 10.12.2016 Bull. № 34

(85) Commencement of national phase: 17.09.2013

(86) PCT application:
US 2012/025365 (16.02.2012)

(87) PCT publication:
WO 2012/112742 (23.08.2012)

Mail address:

129090, Moskva, ul. B. Spasskaja, 25, stroenie 3,
OOO "Juridicheskaja firma Gorodisskij i Partnery"

(72) Inventor(s):

FLERI Melissa (US),
GENDRON Roland (US),
KHJUZ Adam D. (US)

(73) Proprietor(s):

TEREVANS BAJOFARMA Ar end Di
AjPi,EIEISi (US)

(54) SUBSTITUTED AMINO BUTYRIC DERIVATIVES AS NEPRILYSIN INHIBITORS

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to a compound of formula I, where R^1 denotes $-OR^7$; R^{2a} is selected from $-CH_2OH$, $-CH_2OP(O)(OH)_2$ and $-CH_2OC(O)CH(R^{37})NH_2$; or R^{2a} together with R^7 forms $-CH_2O-CR^{18}R^{19}$; R^{2b} is selected from H and $-CH_3$; Z denotes $-CH-$; X is selected from a pyrazole, imidazole, triazole, benzotriazole, oxazole, isoxazole, pyrimidine, pyridazine, benzimidazole, pyran and triazolo[4,5-b]pyridine; R^3 is absent or is selected from H; halogen; $-C_{0-5}alkylene-OH$; $-C_{1-6}alkyl$; $-C(O)R^{20}$; $-C_{0-1}alkylene-COOR^{21}$; $-C(O)NR^{22}R^{23}$; $=O$; phenyl, optionally substituted with one or two groups, independently selected from halogen; and pyridinyl;

R^4 is absent or is selected from H; $-OH$; halogen; $-C_{1-6}alkyl$; $-CH_2OC(O)CH(R^{36})NH_2$; $-CH[CH(CH_3)_2]-NHC(O)O-C_{1-6}alkyl$; and phenyl or benzyl; $a = 0$; $b = 0$ or an integer from 1 to 3; each R^6 is independently selected from halogen; R^7 is selected from H, $-C_{1-8}alkyl$, $-C_{1-3}alkylene-C_{6-10}aryl$, $[(CH_2)_2O]_{1-3}CH_3$, $-C_{1-6}alkylene-OC(O)R^{10}$, $-C_{1-6}alkylene-NR^{12}R^{13}$, $-C_{1-6}alkylene-C(O)R^{31}$, $-C_{0-6}alkylenemorpholinyl$, $-C_{1-6}alkylene-SO_2-C_{1-6}alkyl$; structural formulae (a1), (a2), (a3) and (a4); R^{10} is selected from $-C_{1-6}alkyl$, $-O-C_{1-6}alkyl$, $-C_{3-7}cycloalkyl$, $-O-C_{3-7}cycloalkyl$ and $-CH[CH(CH_3)_2]-NH_2$; and R^{12} and R^{13} are independently selected from

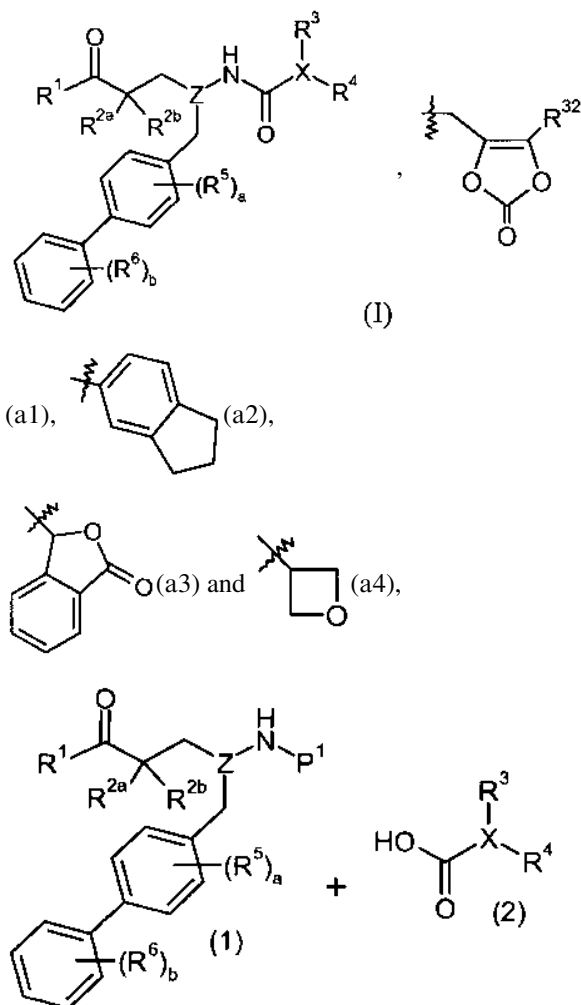
H, -C₁₋₆alkyl and benzyl, or R¹² and R¹³ together form -(CH₂)₅- or -(CH₂)₂O(CH₂)₂-; R³¹ is selected from -O-benzyl and -NR¹²R¹³; and R³² denotes -C₁₋₆alkyl; R¹⁸ and R¹⁹ are independently selected from H and -C₁₋₆alkyl; R²⁰ is selected from H and -C₁₋₆alkyl; R²¹ denotes H; R²² and R²³ are independently selected from H, -C₁₋₆alkyl, -(CH₂)₂OCH₃ and -C₀₋₁alkylene-C₃₋₇cycloalkyl; or R²² and R²³ together form a saturated -C₃₋₅ heterocycle, selected from azetidine or pyrrolidine; and optionally containing an oxygen atom in ring; R³⁶ is selected from H, -CH(CH₃)₂, phenyl and benzyl; and R³⁷ is selected from H and -CH(CH₃)₂; and where methylene linker on biphenyl can be substituted with one or two -C₁₋₆alkyl groups; or a pharmaceutically acceptable salt thereof. Invention relates to a method of producing a compound of formula I by combining a compound of formula 1 with a compound of formula 2. Invention also relates to an intermediate compound of formula 1, intended for use in synthesis of compound of formula I, where P¹ denotes H or tert-butoxycarbonyl; or HCl salt thereof. Compounds of formula I are intended for preparing a pharmaceutical composition, possessing inhibitory activity on neprilysin (NEP).

EFFECT: technical result is aminobutyric derivatives as neprilysin (NEP) inhibitor, for treating hypertension, cardiac failure or kidney disease.

(51) Int. Cl.

C07D 309/40 (2006.01)
C07D 319/06 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 403/06 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07C 229/34 (2006.01)
C07C 271/22 (2006.01)
A61K 31/405 (2006.01)
A61K 31/415 (2006.01)
A61K 31/4164 (2006.01)
A61K 31/4192 (2006.01)
A61K 31/4196 (2006.01)
A61K 31/4155 (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01)
A61K 31/42 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/50 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)
A61K 31/56 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61P 13/00 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)

17 cl, 20 ex



ОБЛАСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к новым соединениям, имеющим неприлизин-ингибирующую активность. Изобретение также относится к фармацевтическим композициям, включающим такие соединения, способам и промежуточным соединениям для получения таких соединений и к способам применения таких соединений для лечения таких заболеваний, как гипертензия, сердечная недостаточность, легочная гипертензия и заболевание почек.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

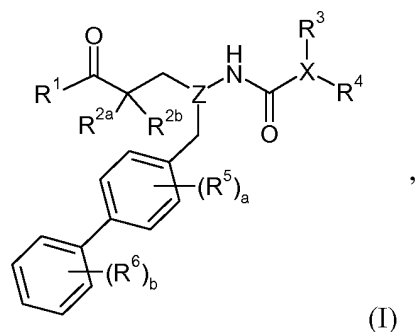
Неприлизин (нейтральная эндопептидаза, ЕС 3.4.24.11) (NEP) является эндотелиальной мембраносвязанной Zn^{2+} -металлопептидазой, обнаруживаемой во многих органах и тканях, включая мозг, почки, легкие, желудочно-кишечный тракт, сердце и периферическую сосудистую сеть. NEP разлагает и инактивирует множество эндогенных пептидов, таких как энкефалины, циркулирующий брадикинин, пептиды ангиотензина и натрийуретические пептиды, последние из которых имеют несколько действий, включая, например, сосудорасширение и натрийурез/диурез, а также ингибирование гипертрофии сердечной мышцы и желудочкового фиброза. Таким образом, NEP играет важную роль в гомеостазе кровяного давления и здоровье сердечно-сосудистой системы.

Ингибиторы NEP, такие как тиорфан, кандоксатрил и кандоксатрилат, были изучены как потенциальные терапевтические средства. Соединения, которые ингибируют как NEP, так и ангиотензин-1 превращающий фермент (ACE), также известны и включают омапатрилат, гемпатрилат и сампатрилат. Названные ингибиторами вазопептидазы, этот последний класс соединений описан в Robl et al. (1999) Exp. Opin. Ther. Patents 9(12): 1665-1677.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к новым соединениям, которые, как было обнаружено, обладают ингибирующей активностью в отношении фермента неприлизина (NEP). Соответственно, соединения по изобретению, как ожидают, будут полезны и выгодны как терапевтические средства для лечения таких состояний, как гипертензия и сердечная недостаточность.

Один аспект изобретения относится к соединению формулы I:



где:

R^1 выбран из $-OR^7$ и $-NR^8R^9$;

R^{2a} выбран из $-CH_2OH$, $-CH_2OP(O)(OH)_2$ и $-CH_2OC(O)CH(R^{37})NH_2$; или R^{2a} вместе с

R^7 образует $-CH_2O-CR^{18}R^{19}-$ или вместе с R^8 образует $-CH_2O-C(O)-$;

R^{2b} выбран из H и $-CH_3$ или вместе с R^{2a} образует $-CH_2-O-CH_2-$;

Z выбран из $-CH-$ и $-N-$;

X обозначает $-C_{1-9}$ гетероарил;

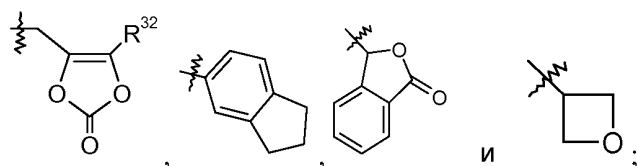
R^3 отсутствует или выбран из H; галогена; $-C_{0-5}$ алкилен-ОН; $-NH_2$; $-C_{1-6}$ алкила; $-CF_3$; $-C_{3-7}$ циклоалкила; $-C_{0-2}$ алкилен-О- $-C_{1-6}$ алкила; $-C(O)R^{20}$; $-C_{0-1}$ алкилен- $COOR^{21}$; $-C(O)NR^{22}R^{23}$; $-NHC(O)R^{24}$; $=O$; $-NO_2$; $-C(CH_3)=N(OH)$; фенила, в случае необходимости замещенного одной или двумя группами, независимо выбранными из галогена, $-OH$, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-NHC(O)CH_3$ и фенила; нафталинила; пиридинила; пиразинила; пиразолила, в случае необходимости замещенного метилом; тиофенила, в случае необходимости замещенного метилом или галогеном; фуранила; и $-CH_2$ -морфолинила; и R^3 , в случае его присутствия, присоединен к атому углерода;

R^4 отсутствует или выбран из H; $-OH$; $-C_{1-6}$ алкила; $-C_{1-2}$ алкилен- $COOR^{35}$; $-CH_2OC(O)CH(R^{36})NH_2$; $-OCH_2OC(O)CH(R^{36})NH_2$; $-OCH_2OC(O)CH_3$; $-CH_2OP(O)(OH)_2$; $-CH_2CH(OH)CH_2OH$; $-CH[CH(CH_3)_2]-NHC(O)O-C_{1-6}$ алкила; пиридинила; и фенила или бензила, в случае необходимости замещенного одной или более группами, выбранными из галогена, $-COOR^{35}$, $-OCH_3$, $-OCF_3$ и $-SCF_3$; и R^4 , в случае его присутствия, присоединен к атому углерода или азота;

или R^3 и R^4 вместе образуют -фенилен-О- $(CH_2)_{1-3}$ - или -фенилен-О- $CH_2-CH(OH)-CH_2-$; $a=0$ или 1; R^5 выбран из галогена, $-CH_3$, $-CF_3$ и $-CN$;

$b=0$ или целому числу от 1 до 3; каждый R^6 независимо выбран из галогена, $-OH$, $-CH_3$, $-OCH_3$ и $-CF_3$;

R^7 выбран из H, $-C_{1-8}$ алкила, $-C_{1-3}$ алкилен- C_{6-10} арила, $-C_{1-3}$ алкилен- C_{1-9} гетероарила, $-C_{3-7}$ циклоалкила, $-[(CH_2)_2O]_{1-3}CH_3$, $-C_{1-6}$ алкилен- $OC(O)R^{10}$, $-C_{1-6}$ алкилен- $NR^{12}R^{13}$, $-C_{1-6}$ алкилен- $C(O)R^{31}$, $-C_{0-6}$ алкиленморфолинила, $-C_{1-6}$ алкилен- SO_2-C_{1-6} алкила;



R^{10} выбран из $-C_{1-6}$ алкила, $-O-C_{1-6}$ алкила, $-C_{3-7}$ циклоалкила, $-O-C_{3-7}$ циклоалкила, фенила, $-O$ -фенила, $-NR^{12}R^{13}$, $-CH[CH(CH_3)_2]-NH_2$, $-CH[CH(CH_3)_2]-NHC(O)O-C_{1-6}$ алкила и $-CH(NH_2)CH_2COOCH_3$; и R^{12} и R^{13} независимо выбраны из H, $-C_{1-6}$ алкила и бензила, или R^{12} и R^{13} вместе образуют $-(CH_2)_{3-6}-$, $-C(O)-(CH_2)_3-$ или $-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$; R^{31} выбран из $-O-C_{1-6}$ алкила, $-O$ -бензила и $-NR^{12}R^{13}$; и R^{32} обозначает $-C_{1-6}$ алкил или $-C_{0-6}$ алкилен- C_{6-10} арил;

R^8 выбран из H, $-OH$, $-OC(O)R^{14}$, $-CH_2COOH$, $-O$ -бензила, $-$ пиридила и $-OC(S)NR^{15}R^{16}$;

R^{14} выбран из H, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{6-10}$ арила, $-OCH_2-C_{6-10}$ арила, $-CH_2O-C_{6-10}$ арила и $-NR^{15}R^{16}$; и R^{15} и R^{16} независимо выбраны из H и $-C_{1-4}$ алкила;

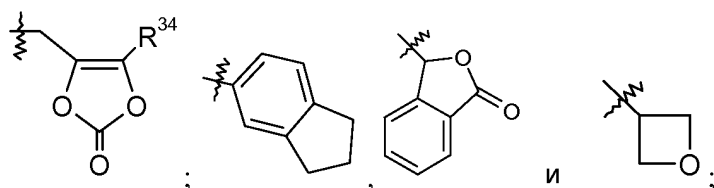
R^9 выбран из H, $-C_{1-6}$ алкила и $-C(O)-R^{17}$; и R^{17} выбран из H, $-C_{1-6}$ алкила,

-C₃₋₇циклоалкила, -C₆₋₁₀арила и -C₁₋₉гетероарила;

R¹⁸ и R¹⁹ независимо выбраны из H, -C₁₋₆алкила и -O-C₃₋₇циклоалкила, или R¹⁸ и R¹⁹ вместе образуют =O;

R²⁰ выбран из H и -C₁₋₆алкила;

R²¹ и R³⁵ независимо выбраны из H, -C₁₋₆алкила, -C₁₋₃алкилен-C₆₋₁₀арила, -C₁₋₃алкилен-C₁₋₉гетероарила, -C₃₋₇циклоалкила, -[(CH₂)₂O]₁₋₃CH₃, -C₁₋₆алкилен-OC(O)R²⁵, -C₁₋₆алкилен-NR²⁷R²⁸, -C₁₋₆алкилен-C(O)R³³, -C₀₋₆алкиленморфолина, -C₁₋₆алкилен-SO₂-C₁₋₆алкила,



R²⁵ выбран из -C₁₋₆алкила, -O-C₁₋₆алкила, -C₃₋₇циклоалкила, -O-C₃₋₇циклоалкила, фенила, -O-фенила, -NR²⁷R²⁸, -CH[CH(CH₃)₂]-NH₂, -CH[CH(CH₃)₂]-NHC(O)O-C₁₋₆алкила и -CH(NH₂)CH₂COOCH₃; R²⁷ и R²⁸ независимо выбраны из H, -C₁₋₆алкила и бензила; или R²⁷ и R²⁸ вместе образуют -(CH₂)₃₋₆-, -C(O)-(CH₂)₃- или -(CH₂)₂O(CH₂)₂-; R³³ выбран из -O-C₁₋₆алкила, -O-бензила и -NR²⁷R²⁸; и R³⁴ обозначает -C₁₋₆алкил или -C₀₋₆алкилен-C₆₋₁₀арил;

R²² и R²³ независимо выбраны из H, -C₁₋₆алкила, -CH₂COOH, -(CH₂)₂OH; -(CH₂)₂OCH₃, -(CH₂)₂SO₂NH₂, -(CH₂)₂N(CH₃)₂, -C₀₋₁алкилен-C₃₋₇циклоалкила и -(CH₂)₂-имидазолила; или R²² и R²³ вместе образуют насыщенный или частично ненасыщенный -C₃₋₅ гетероцикл, в случае необходимости замещенный галогеном, -OH, -COOH или -CONH₂; и в случае необходимости содержащий атом кислорода в кольце;

R²⁴ выбран из -C₁₋₆алкила; -C₀₋₁алкилен-O-C₁₋₆алкила; фенила, в случае необходимости замещенного галогеном или -OCH₃; и -C₁₋₉гетероарила;

R³⁶ выбран из H, -CH(CH₃)₂, фенила и бензила; и

R³⁷ выбран из H, -CH(CH₃)₂, фенила и бензила;

где каждая алкильная группа в R¹, R³ и R⁴ может быть замещена 1-8 атомами фтора;

и где метиленовый линкер на бифениле может быть замещен одной или двумя -C₁₋₆алкильными группами или циклопропилом;

или к его фармацевтически приемлемой соли.

Другой аспект изобретения относится к фармацевтическим композициям, включающим фармацевтически приемлемый носитель и соединение по изобретению. Такие композиции могут в случае необходимости содержать другие терапевтические средства. Соответственно, в еще одном аспекте изобретения, фармацевтическая композиция включает соединение по изобретению в качестве первого терапевтического

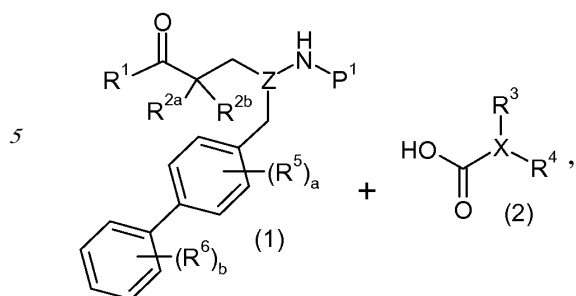
средства, одно или более вторичных терапевтических средств и фармацевтически приемлемый носитель. Другой аспект изобретения относится к комбинации активных средств, включающей соединение по изобретению и второе терапевтическое средство. Соединение по изобретению может быть составлено вместе с дополнительным(и) средством(ами) или отдельно от него (них). Когда оно составлено отдельно, фармацевтически приемлемый носитель может быть включен с дополнительным средством(ами). Таким образом, еще один аспект изобретения относится к комбинации фармацевтических композиций, включающей: первую фармацевтическую композицию, включающую соединение по изобретению и первый фармацевтически приемлемый носитель; и вторую фармацевтическую композицию, включающую второе терапевтическое средство и второй фармацевтически приемлемый носитель. В другом аспекте изобретения относится к набору, содержащему такие фармацевтические композиции, например, где первая и вторая фармацевтические композиции представляют собой отдельные фармацевтические композиции.

Соединения по изобретению обладают ингибирующей активностью в отношении фермента NEP и поэтому, как ожидается, будут полезны в качестве терапевтических средств для лечения пациентов, страдающих заболеванием или нарушением, которое может быть вылечено ингибированием фермента NEP или повышением уровней его пептидных субстратов. Таким образом, один аспект изобретения относится к способу лечения пациентов, страдающих заболеванием или нарушением, которое может быть вылечено ингибированием фермента NEP, включающему введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по изобретению. Другой аспект изобретения относится к способу лечения гипертензии, сердечной недостаточности или заболевания почек, включающему введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по изобретению. Другой аспект изобретения относится к способу ингибирования фермента NEP у млекопитающего, включающему введение млекопитающему ингибирующего фермент NEP количества соединения по изобретению.

Так как соединения по изобретению обладают ингибирующей активностью в отношении NEP, они также могут быть использованы как инструментальные средства для исследования. Соответственно, один аспект изобретения относится к способу применения соединения по изобретению в качестве инструмента для исследования, включающему проведение биологического теста с использованием соединения по изобретению. Соединения по изобретению могут также использоваться для оценки новых химических соединений. Таким образом, другой аспект изобретения относится к способу оценки тестируемого соединения в биологическом тесте, включающему: (а) проведение биологического теста с тестируемым соединением с получением первого тестового значения; (b) проведение биологического теста с соединением по изобретению с получением второго тестового значения; причем стадия (а) проводится перед, после или одновременно со стадией (b); и (с) сравнение первого тестового значения со стадией (а) со вторым тестовым значением со стадии (b). Примеры биологических тестов включают тест ингибирования фермента NEP. Другой аспект изобретения относится к способу изучения биологической системы или образца, включающего фермент NEP, включающему: (а) контактирование биологической системы или образца с соединением по изобретению; и (b) определение эффектов, вызванных соединением на биологической системе или образце.

Еще один аспект изобретения относится к способам и промежуточным соединениям, пригодным для получения соединений по изобретению. Соответственно, другой аспект изобретения относится к способу получения соединений формулы I, включающему

стадию сочетания соединения формулы 1 с соединением формулы 2:



10 с получением соединения формулы I; где P^1 обозначает H или защитную группу для аминогруппы, выбранную из трет-бутоксикарбонила, тритила, бензилоксикарбонила, 9-флуоренилметоксикарбонила, формила, триметилсилила и трет-бутилдиметилсилила; и где способ дополнительно включает удаление защитной группы соединения формулы 1, когда P^1 обозначает защитную группу для аминогруппы; и где R^1 - R^6 , a, b, Z и X имеют значения, определенные для формулы I. Другой аспект изобретения относится к способу получения фармацевтически приемлемой соли соединения формулы I, включающему контактирование соединения формулы I в форме свободной кислоты или основания с фармацевтически приемлемым основанием или кислотой. В других аспектах изобретение относится к продуктам, полученным любым из способов, описанных здесь, а также к новым промежуточным соединениям, используемым в таком способе. В одном аспекте изобретения новые промежуточные соединения имеют формулу 1, 9, 10, 11, 12, или их соль, как определено здесь.

25 Еще один аспект изобретения относится к применению соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства, особенно для получения лекарственного средства, пригодного для лечения гипертензии, сердечной недостаточности или заболевания почек. Другой аспект изобретения относится к применению соединения по изобретению для ингибирования фермента NEP у млекопитающего. Другой аспект изобретения относится к применению соединения по изобретению в качестве инструмента для исследования. Другие аспекты и варианты осуществления изобретения раскрыты здесь.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Определения

35 При описании соединений, композиций, способов и процессов по изобретению, следующие термины имеют следующие значения, если не указано иное. Дополнительно, в рамках изобретения формы единственного числа включают соответствующие формы множественного числа, если из контекста использования ясно не следует иное. Термины "содержащий", "включающий" и "имеющий" являются включительными и означают, что кроме перечисленных элементов могут быть дополнительные элементы. Все числа, выражающие количества ингредиентов, свойства, такие как молекулярная масса, условия реакции и т.д., используемые здесь, должны быть поняты как модифицируемые во всех случаях термином "приблизительно", если не указано иное. Соответственно, числа, сформулированные здесь, представляют собой приближения, которые могут варьировать в зависимости от желаемых свойств, которые требуется получить в соответствии с настоящим изобретением. По крайней мере, и не как попытка ограничить применение доктрины эквивалентов к объему формулы изобретения, каждое число должно по крайней мере быть рассмотрено в свете приведенных числовых значений и с использованием обычных методик округления.

45 Термин "алкил" означает моновалентную насыщенную углеводородную группу,

которая может быть прямой или разветвленной. Если не указано иное, такие алкильные группы обычно содержат от 1 до 10 атомов углерода и включают, например, -C₁₋₄алкил, -C₁₋₅алкил, -C₂₋₅алкил, -C₁₋₆алкил, -C₁₋₈алкил и -C₁₋₁₀алкил. Репрезентативные алкильные группы включают, например, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, изобутил, трет-бутил, н-пентил, н-гексил, н-гептил, н-октил, н-нонил, н-децил и т.п.

Когда определенное число атомов углерода указано для конкретного термина, используемого здесь, число атомов углерода показано перед этим термином как приписка. Например, термин "-C₁₋₆алкил" означает алкильную группу, имеющую от 1 до 6 атомов углерода, и термин "-C₃₋₇циклоалкил" означает циклоалкильную группу, имеющую от 3 до 7 атомов углерода, соответственно, где атомы углерода находятся в любой приемлемой конфигурации.

Термин "алкилен" означает двухвалентную насыщенную углеводородную группу, которая может быть прямой или разветвленной. Если не указано иное, такие алкиленовые группы обычно содержат от 0 до 10 атомов углерода и включают, например, -C₀₋₁алкилен-, -C₀₋₆алкилен-, -C₁₋₃алкилен- и -C₁₋₆алкилен-. Репрезентативные алкиленовые группы включают, например, метилен, этан-1,2-диил ("этилен"), пропан-1,2-диил, пропан-1,3-диил, бутан-1,4-диил, пентан-1,5-диил и т.п. Следует понимать, что, когда термин «алкилен» включает ноль атомов углерода, такой как -C₀₋₁алкилен-, такие термины включают отсутствие атомов углерода, то есть алкиленовая группа не присутствует за исключением ковалентной связи, соединяющей группы, разделенные термином «алкилен».

Термин "арил" означает моновалентный ароматический углеводород, имеющий единственное кольцо (то есть, фенил) или одно или более конденсированных колец. Конденсированные кольцевые системы включают такие, которые являются полностью ненасыщенными (например, нафталин), а также такие, которые являются частично ненасыщенными (например, 1,2,3,4-тетрагидронафталин). Если не указано иное, такие арильные группы обычно содержат от 6 до 10 кольцевых атомов углерода и включают, например, -C₆₋₁₀арил. Репрезентативные арильные группы включают, например, фенил и нафталин-1-ил, нафталин-2-ил и т.п.

Термин "циклоалкил" означает моновалентную насыщенную карбоциклическую углеводородную группу. Если не указано иное, такие циклоалкильные группы обычно содержат от 3 до 10 атомов углерода и включают, например, -C₃₋₅циклоалкил, -C₃₋₆циклоалкил и -C₃₋₇циклоалкил. Репрезентативные циклоалкильные группы включают, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и т.п.

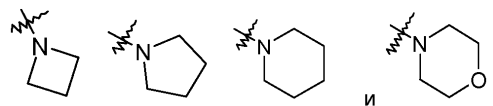
Термин "галоген" означает фтор, хлор, бром и йод.

Термин "гетероцикл" включает моновалентные ненасыщенные (ароматические) гетероциклы, имеющие единственное кольцо или два конденсированных кольца, а также моновалентные насыщенные и частично ненасыщенные группы, имеющие единственное кольцо или множество конденсированных колец. Гетероциклическое кольцо может содержать от 3 до 15 полных кольцевых атомов, из которых 1-14 являются кольцевыми атомами углерода, и 1-4 представляют собой кольцевые гетероатомы, выбранные из азота, кислорода или серы. Как правило, однако, гетероциклическое кольцо содержит от 3 до 10 полных кольцевых атомов, из которых 1-9 являются кольцевыми атомами углерода, и 1-4 представляют собой кольцевые гетероатомы. Место присоединения находится на любом доступном кольцевом атоме углерода или азота. Примеры гетероциклов включают, например, -C₁₋₇гетероцикл, -C₃₋₅гетероцикл, -C₂₋₆гетероцикл,

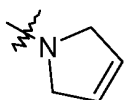
-C₃₋₁₂гетероцикл, -C₅₋₉гетероцикл, -C₁₋₉гетероцикл, -C₁₋₁₁гетероцикл и -C₁₋₁₄гетероцикл.

Моновалентные ненасыщенные гетероциклы также обычно упоминаются как "гетероарильные" группы. Если не указано иное, гетероарильные группы обычно содержат от 5 до 10 полных кольцевых атомов, из которых 1-9 являются кольцевыми атомами углерода, и 1-4 представляют собой кольцевые гетероатомы, и включают, например, -C₁₋₉гетероарил и -C₅₋₉гетероарил. Репрезентативные гетероарильные группы включают, например, пиррол (например, 3-пирролил и 2H-пиррол-3-ил), имидазол (например, 2-имидазолил), фуран (например, 2-фурил и 3-фурил), тиафен (например, 2-тиенил), триазол (например, 1,2,3-триазолил и 1,2,4-триазолил), пиразол (например, 1H-пиразол-3-ил), оксазол (например, 2-оксазолил), изоксазол (например, 3-изоксазолил), тиазол (например, 2-тиазолил и 4-тиазолил), и изотиазол (например, 3-изотиазолил), пиридин (например, 2-пиридил, 3-пиридил и 4-пиридил), пиридилимидазол, пиридилтриазол, пиазин, пиридазин (например, 3-пиридазинил), пиримидин (например, 2-пиримидинил), тетразол, триазин (например, 1,3,5-триазинил), индолил (например, 1H-индол-2-ил, 1H-индол-4-ил и 1H-индол-5-ил), бензофуран (например, бензофуран-5-ил), бензотиафен (например, бензо[b]тиен-2-ил и бензо[b]тиен-5-ил), бензимидазол, бензоксазол, бензотиазол, бензотриазол, хинолин (например, 2-хинолил), изохинолин, хиназолин, хиноксалин и т.п.

Моновалентные насыщенные гетероциклы обычно содержат от 3 до 10 полных кольцевых атомов, из которых 2-9 являются кольцевыми атомами углерода, и 1-4 представляют собой кольцевые гетероатомы, и включают, например, -C₃₋₅гетероцикл. Репрезентативные моновалентные насыщенные гетероциклы включают, например, моновалентные разновидности пирролидина, имидазолидин, пиразолидин, пиперидин, 1,4-диоксан, морфолин, тиоморфолин, пиперазин, 3-пирролин и т.п. В некоторых случаях группы могут быть описаны как вместе образующие насыщенный -C₃₋₅гетероцикл, в случае необходимости содержащий атом кислорода в кольце. Такие группы включают:



Моновалентные частично ненасыщенные гетероциклы обычно содержат от 3 до 10 полных кольцевых атомов, из которых 2-11 являются кольцевыми атомами углерода, и 1-3 представляют собой кольцевые гетероатомы, и включают, например, -C₃₋₅гетероцикл и -C₂₋₁₂гетероцикл. Репрезентативные моновалентные частично ненасыщенные гетероциклы включают, например, пиран, бензопиран, бензодиоксол (например, бензо[1,3]диоксол-5-ил), тетрагидропиридазин, 2,5-дигидро-1H-пиррол, дигидроимидазол, дигидротриазол, дигидрооксазол, дигидроизоксазол, дигидротиазол, дигидроизотиазол, дигидрооксадиазол, дигидротиадиазол, тетрагидропиридазин, гексагидропирролохиноксалин и дигидрооксадиазабензо[e]азулен. В некоторых случаях группы могут быть описаны как вместе образующие частично ненасыщенный -C₃₋₅гетероцикл. Такие группы включают:



Термин "в случае необходимости замещенные" означает, что рассматриваемая группа может быть незамещенной или она может быть замещена один или несколько раз, например, 1-3 раза или 1-5 раз или 1-8 раз. Например, фенильная группа, которая "в случае необходимости замещена" атомами галогена, может быть незамещенной, или

она может содержать 1, 2, 3, 4 или 5 атомов галогена; и алкильная группа, которая "в случае необходимости замещена" атомами фтора, может быть незамещенной, или она может содержать 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 атомов фтора. Точно так же группа, которая "в случае необходимости замещена" одной или двумя -C₁₋₆алкильными группами, может
 5 быть незамещенной, или она может содержать одну или две -C₁₋₆алкильные группы.

В рамках изобретения, фраза "имеющий формулу" или "имеющий структуру" не является ограничивающей и используется таким же образом, каким обычно используется термин "включающий". Например, если изображена одна структура, следует понимать,
 10 что охвачены все стереоизомерные и таутомерные формы, если не указано иное.

Термин "фармацевтически приемлемый" относится к материалу, который не является биологически или иным образом недопустимым для использования в изобретении. Например, термин "фармацевтически приемлемый носитель" относится к материалу, который может быть включен в композицию и введен пациенту, не вызывая
 15 недопустимые биологические действия или не взаимодействуя недопустимым образом с другими компонентами композиции. Такие фармацевтически приемлемые материалы обычно выполняют необходимые стандарты токсикологических и производственных испытаний и включают материалы, идентифицированные U.S. Food and Drug administration как подходящие неактивные ингредиенты.

Термин "фармацевтически приемлемая соль" означает соль, полученную из основания или кислоты, которая является приемлемой для введения пациенту, такому как млекопитающее (например, соли, имеющие приемлемую для млекопитающих
 20 безопасность для данного режима дозирования). Однако следует понимать, что соли, входящие в объем изобретения, не обязаны быть фармацевтически приемлемыми солями, как соли промежуточных соединений, которые не предназначены для введения пациенту.
 25 Фармацевтически приемлемые соли могут быть получены из фармацевтически приемлемых неорганических или органических оснований и из фармацевтически приемлемых неорганических или органических кислот. Кроме того, когда соединение формулы I содержит как основную группу, такую как амин, пиридин или имидазол, так и кислотную группу, такую как карбоновая кислота или тетразол, можно
 30 сформировать цвиттерионы, и они включены в рамки термина "соль" в рамках изобретения. Соли, полученные из фармацевтически приемлемых неорганических оснований, включают соли аммония, кальция, меди, железа (3), железа (2), лития, магния, марганца (3), марганца (2), калия, натрия и цинка, и т.п. Соли, полученные из
 35 фармацевтически приемлемых органических оснований, включают соли первичных, вторичных и третичных аминов, включая замещенные амины, циклические амины, натуральные амины и т.п., такие как аргинин, бетаин, кофеин, холин, N,N'-дибензилэтилендиамин, диэтиламин, 2-диэтиламиноэтанол, 2-диметиламиноэтанол, этаноламин, этилендиамин, N-этилморфолин, N-этилпиперидин, глюкамин, глюкозамин, гистидин, гидрабамин, изопропиламин, лизин, метилглюкамин, морфолин, пиперазин,
 40 пиперадин, полиаминные смолы, прокаин, пурины, теобромин, триэтиламин, триметиламин, трипропиламин, трометамин и т.п. Соли, полученные из фармацевтически приемлемых неорганических кислот, включают соли борной, угольной, галогеноводородной (бромистоводородной, хлористоводородной, фтористоводородной или йодистоводородной), азотной, фосфорной, сульфамовой и серной кислот. Соли,
 45 полученные из фармацевтически приемлемых органических кислот, включают соли алифатических гидроксикислот (например, лимонной, глюконовой, гликолевой, молочной, лактобионовой, яблочной и винной кислот), алифатических одноосновных карбоновых кислот (например, уксусной, масляной, муравьиной, пропионовой и

трифторуксусной кислот), аминокислот (например, аспарагиновой и глутаминовой кислот), ароматических карбоновых кислот (например, бензойной, п-хлорбензойной, дифенилуксусной, гентизиновой, гиппуровой и трифенилуксусной кислот), ароматических гидроксикислот (например, о-гидроксibenзойной, п-гидроксibenзойной, 1-гидрокси-
 5 гидрокси-нафталин-2-карбоновой и 3-гидрокси-нафталин-2-карбоновой кислот), аскорбиновой, дикарбоновых кислот (например, фумаровой, малеиновой, щавелевой и янтарной кислот), глюкокуроновой, миндальной, муциновой, никотиновой, оротовой, памовой, пантотеновой, сульфоновых кислот (например, бензолсульфоновой, камфорсульфоновой, эдисиловой, этансульфоновой, изэтиновой, метансульфоновой,
 10 нафталинсульфоновой, нафталин-1,5-дисульфоновой, нафталин-2,6-дисульфоновой и п-толуолсульфоновой кислот), ксинафоевой кислоты и т.п.

В рамках изобретения термин "пролекарство" обозначает неактивный (или значительно менее активный) предшественник лекарственного средства, который превращается в его активную форму в организме в физиологических условиях, например,
 15 в результате нормальных метаболических процессов. Такие соединения могут не обладать фармакологической активностью в отношении NER, но могут вводиться перорально или парентерально и после этого метаболизироваться в организме с образованием соединений, которые являются фармакологически активными в отношении NER. Примеры пролекарств включают сложные эфиры, такие как сложные
 20 C₁₋₆алкиловые эфиры и сложные арил-C₁₋₆алкиловые эфиры. В одном варианте осуществления активное соединение имеет свободную карбоксильную группу, и пролекарство представляет собой его сложноэфирное производное, то есть пролекарство представляет собой сложный эфир, такой как -C(O)OCH₂CH₃. Такие эфирные
 25 пролекарства затем преобразуются сольволизом или в физиологических условиях в свободное карбоксильное соединение. Термин этот также включает некоторые защищенные производные соединений формулы I, которые могут быть получены до финальной стадии удаления защитной группы. Таким образом, все защищенные производные и пролекарства соединений формулы I включены в рамки изобретения.

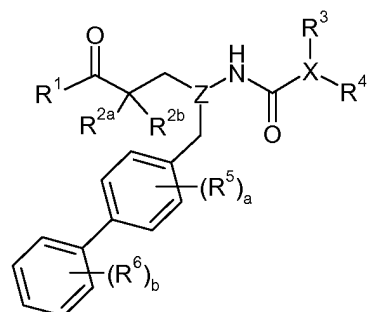
Термин "терапевтически эффективное количество" означает количество, достаточное
 30 для осуществления лечения при введении пациенту, то есть количество лекарственного средства, необходимое для того, чтобы получить желаемый терапевтический эффект. Например, терапевтически эффективное количество для лечения гипертензии представляет собой количество соединения, необходимое, например, для уменьшения,
 35 подавления, устранения или предотвращения симптомов гипертензии, или лечения основной причины гипертензии. В одном варианте осуществления терапевтически эффективное количество представляет собой количество лекарственного средства, необходимое для снижения кровяного давления, или количество лекарственного средства, необходимое для поддержания нормального кровяного давления. С другой
 40 стороны, термин "эффективное количество" означает количество, достаточное для получения желаемого результата, который может не обязательно быть терапевтическим результатом. Например, при изучении системы, включающей фермент NER, "эффективное количество" может быть количеством, необходимым для ингибирования фермента.

Термин "лечение" в рамках изобретения означает лечение заболевания или
 45 медицинского состояния (такого как гипертензия) у пациента, такого как млекопитающее (особенно человек), которое включает одно или более из следующего: (а) препятствование возникновению заболевания или медицинского состояния, то есть предотвращение возникновения заболевания или медицинского состояния или профилактическое лечение пациента, который предрасположен к заболеванию или

медицинскому состоянию; (b) облегчение заболевания или медицинского состояния, то есть устранение или порождение регрессии заболевания или медицинского состояния у пациента; (c) подавление заболевания или медицинского состояния, то есть замедление или остановку развития заболевания или медицинского состояния у пациента; или (d) облегчение симптомов заболевания или медицинского состояния у пациента. Например, термин "лечение гипертензии" включает препятствование возникновению гипертензии, облегчение гипертензии, подавление гипертензии и облегчение симптомов гипертензии (например, понижение кровяного давления). Термин "пациент" включает млекопитающих, таких как человек, которым необходимо лечение или профилактика заболевания, или которые получают профилактику или лечение определенного заболевания или медицинского состояния, а также тестируемых пациентов, у которых соединения по изобретению оценивают, или используемых в тесте, например, модели животных.

Все другие термины, используемые здесь, имеют их обычное значение, понимаемое специалистом в области техники, к которой они принадлежат.

В одном аспекте изобретение относится к соединению формулы I:



(I)

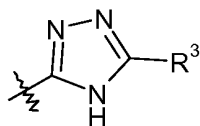
или к его фармацевтически приемлемой соли.

В рамках изобретения термин "соединение по изобретению" включает все соединения, охваченные формулой I, такие как соединения, представленные в формулах Ia-Id, Ia-1 - Ia-10, Ib-1 - Ib-3, а также соединения, охваченные формулами II-X, и их разновидности. Точно так же ссылка на соединение данной формулы включает все разновидности; например, термин "соединение формулы III" включает разновидности IIIa и IIIb и т.д. Кроме того, соединения по изобретению могут также содержать несколько основных или кислотных групп (например, аминогруппы или карбоксильные группы), и поэтому такие соединения могут существовать в форме свободного основания, свободной кислоты или в различных солевых формах. Все такие формы соли включены в рамки изобретения. Кроме того, соединения по изобретению могут также существовать как пролекарства. Соответственно, специалисту понятно, что ссылка на соединение здесь, например, ссылка на "соединение по изобретению" или "соединение формулы I", включает соединение формулы I, а также фармацевтически приемлемые соли и пролекарства этого соединения, если не указано иное. Далее, термин "или его фармацевтически приемлемая соль и/или пролекарство" включает все варианты солей и пролекарств, такие как фармацевтически приемлемая соль пролекарства. Кроме того, сольваты соединений формулы I включены в рамки этого изобретения.

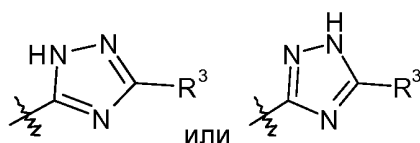
Соединения формулы I могут содержать один или более хиральных центров, и поэтому эти соединения могут быть получены и использованы в различных стереоизомерных формах. Соответственно, изобретение также относится к рацемическим смесям, чистым стереоизомерам (например, энантиомерам и диастереоизомерам), обогащенным стереоизомером смесям и т.п., если не указано иное. Когда химическая

структура изображена здесь без какой-либо стереохимии, следует понимать, что все возможные стереоизомеры охвачены такой структурой. Таким образом, например, термины "соединение формулы I", "соединения формулы II" и т.д. включают все возможные стереоизомеры соединения. Точно так же, когда специфический стереоизомер показан или назван здесь, специалисту будет понятно, что незначительные количества других стереоизомеров могут присутствовать в композициях по изобретению, если не указано иное, при условии, что полезность композиции в целом не ухудшена наличием таких других изомеров. Индивидуальные стереоизомеры могут быть получены многочисленными способами, которые являются известными в данной области техники, включая хиральную хроматографию с использованием подходящей хиральной стационарной фазы или носителя, или их химическим преобразованием в диастереоизомеры, разделением диастереоизомеров обычными средствами, такими как хроматография или перекристаллизация, с последующим восстановлением первоначального стереоизомера.

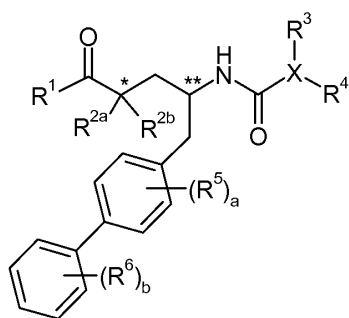
Дополнительно, где применимо, все изомеры цис-транс или E/Z (геометрические изомеры), таутомерные формы и топоизомерные формы соединений по изобретению включены в рамки изобретения, если не указано иное. Например, если X изображен как (R^4) является водородом):



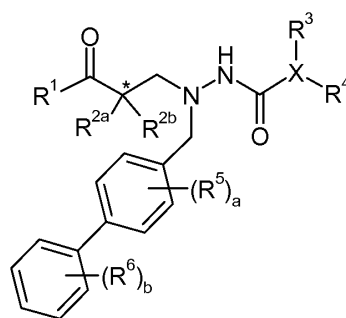
следует понимать, что соединение может также существовать в таутомерной форме, такой как:



Более конкретно, соединения формулы I могут содержать по меньшей мере два хиральных центра, когда группа "Z" представляет собой -CH-, и по меньшей мере один хиральный центр, когда группа "Z" представляет собой -N-, обозначенный(е) символами * и ** в следующих формулах Ia и Ib:

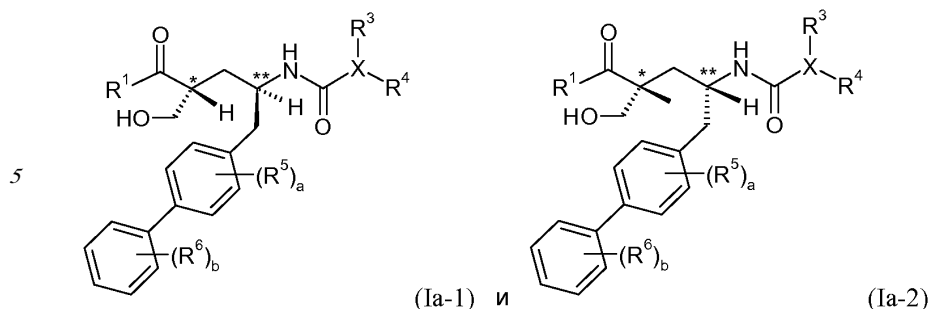


(Ia) и

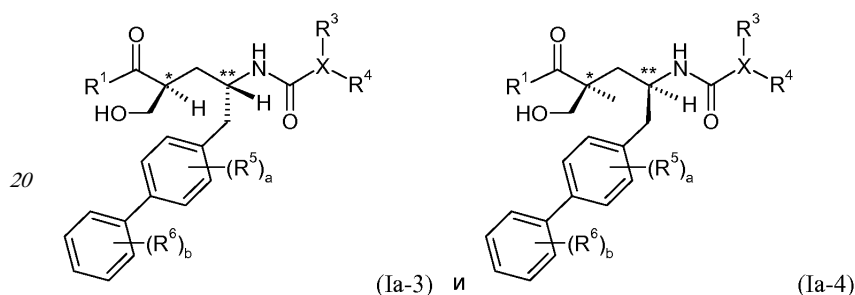


(Ib).

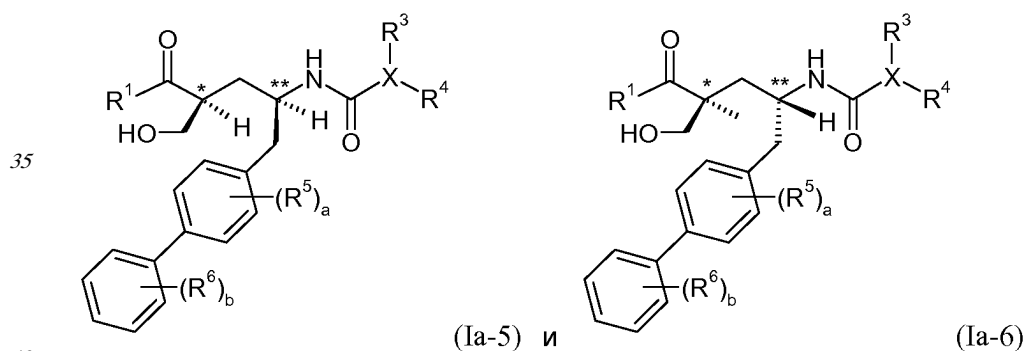
Следующие структуры изображены с R^{2a} как -CH₂OH. В одном стереоизомере соединения формулы Ia оба атома углерода, идентифицированные символами * и **, имеют (R) конфигурацию. Этот вариант осуществления изобретения показан в формуле Ia-1 (для R^{2b} =H) и формуле Ia-2 (для R^{2b} =-CH₃):



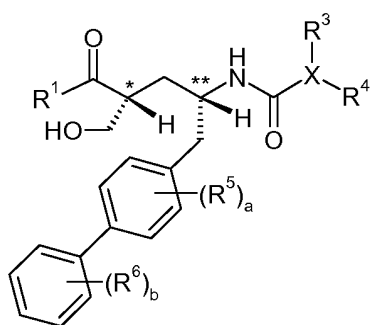
В этом варианте осуществления соединения имеют (R,R) конфигурацию на атомах углерода * и ** или обогащены стереоизомерной формой, имеющей (R,R) конфигурацию на этих атомах углерода. В другом стереоизомере соединения формулы Ia оба атома углерода, идентифицированные символами * и **, имеют (S) конфигурацию. Этот вариант осуществления изобретения показан в формуле Ia-3 (для $R^{2b}=H$) и формуле Ia-4 (для $R^{2b}=-CH_3$):



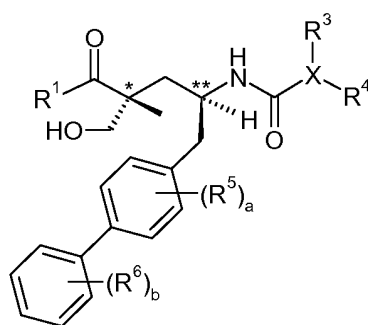
В этом варианте осуществления соединения имеют (S,S) конфигурацию на атомах углерода * и ** или обогащены стереоизомерной формой, имеющей (S,S) конфигурацию на этих атомах углерода. В еще одном стереоизомере соединения формулы Ia атом углерода, идентифицированный символом *, имеет (S) конфигурацию, и атом углерода, идентифицированный символом **, имеет (R) конфигурацию. Этот вариант осуществления изобретения показан в формуле Ia-5 (для $R^{2b}=H$) и формуле Ia-6 (для $R^{2b}=-CH_3$):



В этом варианте осуществления соединения имеют (S,R) конфигурацию на атомах углерода * и ** или обогащены стереоизомерной формой, имеющей (S,R) конфигурацию на этих атомах углерода. В другом стереоизомере соединения формулы Ia атом углерода, идентифицированный символом *, имеет (R) конфигурацию, и атом углерода, идентифицированный символом **, имеет (S) конфигурацию. Этот вариант осуществления изобретения показан в формуле Ia-7 (для $R^{2b}=H$) и формуле Ia-8 (для $R^{2b}=-CH_3$):



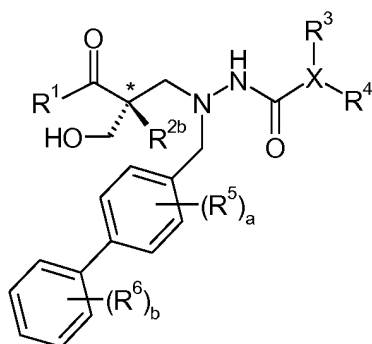
(Ia-7) и



(Ia-8)

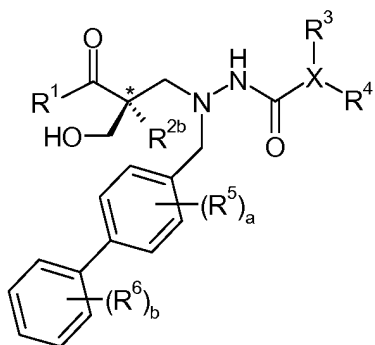
В этом варианте осуществления соединения имеют (R,S) конфигурацию на атомах углерода * и ** или обогащены стереоизомерной формой, имеющей (R,S) конфигурацию на этих атомах углерода.

Следующие структуры изображены с R^{2a} как $-\text{CH}_2\text{OH}$. В одном стереоизомере соединения формулы Ib атом углерода, идентифицированный символом *, имеет (R) конфигурацию. Этот вариант осуществления изобретения показан в формуле Ib-1:



(Ib-1)

В этом варианте осуществления соединения имеют (R) конфигурацию на атоме углерода * или обогащены стереоизомерной формой, имеющей (R) конфигурацию на этом атоме углерода. В другом стереоизомере соединения формулы Ib атом углерода, идентифицированный символом *, имеет (S) конфигурацию. Этот вариант осуществления изобретения показан в формуле Ib-2:

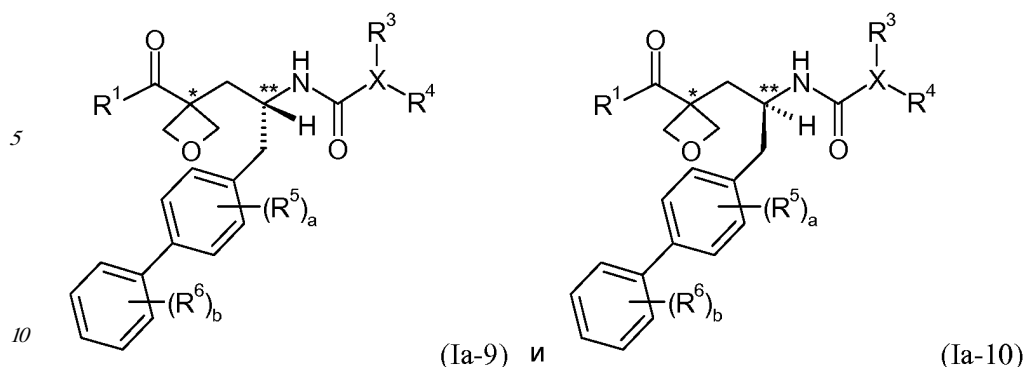


(Ib-2)

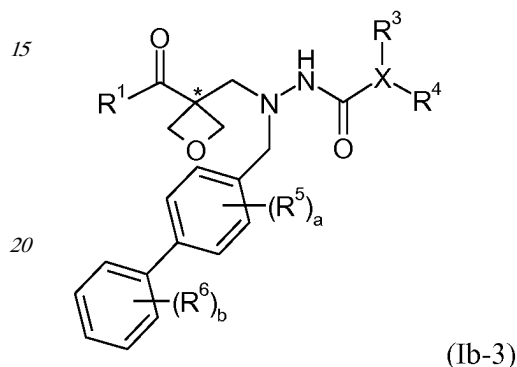
В этом варианте осуществления соединения имеют (S) конфигурацию на атоме углерода * или обогащены стереоизомерной формой, имеющей (S) конфигурацию на этом атоме углерода.

Следующие структуры изображены с R^{2a} и R^{2b} , которые вместе образуют $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$, таким образом, атом углерода, идентифицированный символом *, не является хиральным. В одном стереоизомере соединения формулы Ia атом углерода, идентифицированный символом **, имеет (R) конфигурацию, и в другом стереоизомере атом углерода, идентифицированный символом **, имеет (S) конфигурацию, показанную

в формуле Ia-9 и формуле Ia-10, соответственно:



Когда R^{2a} и R^{2b} вместе образуют $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ и Z обозначает -N-, тогда формула может быть ахиральной, как показано в формуле Ib-3:



В некоторых вариантах осуществления, чтобы оптимизировать терапевтическую
25 активность соединений по изобретению, например, для лечения гипертензии, может быть желательно, чтобы атомы углерода, идентифицированные символами * и **, имели специфическую конфигурацию или были обогащены стереоизомерной формой, имеющей такую конфигурацию. Таким образом, в некоторых аспектах, это изобретение относится к каждому индивидуальному энантиомеру или к обогащенной энантиомером смеси
30 энантиомеров, включающей преимущественно один энантиомер или другой энантиомер. В других вариантах осуществления соединения по изобретению присутствуют как рацемические смеси энантиомеров.

Соединения по изобретению, а также соединения, используемые в их синтезе, могут также включать изотопно-меченые соединения, то есть, где один или более атомов
35 были обогащены атомами, имеющими атомную массу, отличную от атомной массы, преимущественно обнаруживаемой в природе. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения формулы I, например, включают, но не ограничены ими, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{35}S , ^{36}Cl и ^{18}F . Особенный интерес представляют соединения формулы I, обогащенные тритием или углеродом 14, которые могут использоваться,
40 например, в исследованиях распределения в ткани; соединения формулы I, обогащенные дейтерием, особенно в месте метаболизма, приводящие, например, к соединениям, имеющим большую метаболическую стабильность; и соединения формулы I, обогащенные позитрон-эмитирующим изотопом, таким как ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O и ^{13}N , которые
45 могут использоваться, например, в исследованиях позитронно-эмиссионной томографии (PET).

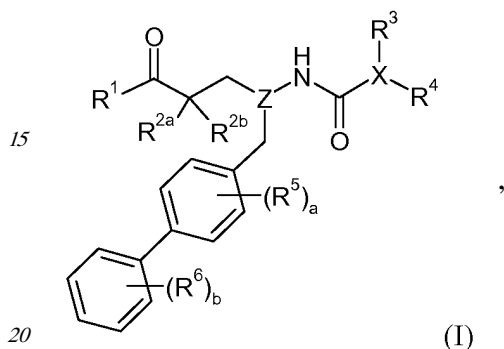
Номенклатура, используемая здесь для наименования соединений по изобретению, проиллюстрирована здесь в Примерах. Эта номенклатура была получена с

использованием коммерчески доступного программного обеспечения AutoNom (MDL, San Leandro, Калифорния).

Репрезентативные варианты осуществления

Следующие заместители и значения представляют собой репрезентативные примеры различных аспектов и вариантов осуществления изобретения. Эти репрезентативные значения дополнительно определяют и иллюстрируют такие аспекты и варианты осуществления и не исключают другие варианты осуществления или не ограничивают объем изобретения. В этом отношении, представление, что частное значение или заместитель являются предпочтительными, никоим образом не исключают другие значения или заместители по изобретению, если специфично не указано иное.

В одном аспекте это изобретение относится к соединениям формулы I:



R^1 выбран из $-OR^7$ и $-NR^8R^9$. Группа R^7 выбрана из следующего:

H;

C_{1-8} алкил, например, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-(CH_2)_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-(CH_2)_3CH_3$, $-(CH_2)_4CH_3$, $-(CH_2)_2CH(CH_3)_2$, $-(CH_2)_5CH_3$ и $-(CH_2)_6CH_3$;

$-C_{1-3}$ алкилен- C_{6-10} арил, например, бензил;

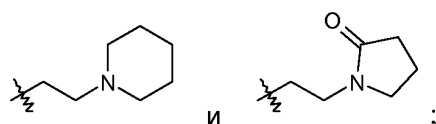
$-C_{1-3}$ алкилен- C_{1-9} гетероарил, например, $-CH_2$ -пиридирил и $-(CH_2)_2$ -пиридирил;

$-C_{3-7}$ циклоалкил, например, циклопентил;

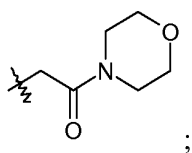
$-[(CH_2)_2O]_{1-3}CH_3$, например, $-(CH_2)_2OCH_3$ and $-[(CH_2)_2O]_2CH_3$;

$-C_{1-6}$ алкилен- $OC(O)R^{10}$, например, $-CH_2OC(O)CH_3$, $-CH_2OC(O)CH_2CH_3$, $-CH_2OC(O)(CH_2)_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)OC(O)CH_2CH_3$, $-CH_2OC(O)OCH_3$, $-CH_2OC(O)OCH_2CH_3$, $-CH(CH_3)OC(O)OCH_2CH_3$, $-CH(CH_3)OC(O)O-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)OC(O)$ -циклопентил, $-CH_2OC(O)O$ -циклопропил, $-CH(CH_3)-OC(O)-O$ -циклогексил, $-CH_2OC(O)O$ -циклопентил, $-CH_2CH(CH_3)OC(O)$ -фенил, $-CH_2OC(O)O$ -фенил, $-CH_2OC(O)-CH[CH(CH_3)_2]-NH_2$, $-CH_2OC(O)-CH[CH(CH_3)_2]-NHC(O)OCH_3$ и $-CH(CH_3)OC(O)-CH(NH_2)CH_2COOCH_3$;

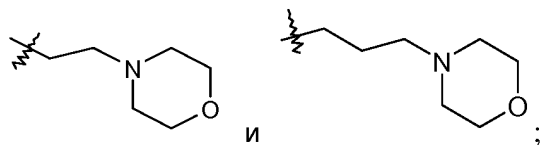
$-C_{1-6}$ алкилен- $NR^{12}R^{13}$, например, $-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$,



$-C_{1-6}$ алкилен- $C(O)R^{31}$, например, $-CH_2C(O)OCH_3$, $-CH_2C(O)O$ -бензил, $-CH_2C(O)-N(CH_3)_2$, и



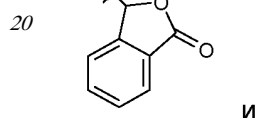
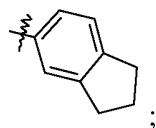
5 -C₀₋₆алкиленморфолинил, например, -(CH₂)₂-морфолинил и -(CH₂)₃-морфолинил:



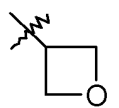
10 -C₁₋₆алкилен-SO₂-C₁₋₆алкил, например, -(CH₂)₂SO₂CH₃;



15 , например,



и



25

Группа R¹⁰ выбрана из следующего:

-C₁₋₆алкил, например, -CH₃ и -CH₂CH₃;

-O-C₁₋₆алкил, например, -OCH₃, -O-CH₂CH₃ и -O-CH(CH₃)₂;

-C₃₋₇циклоалкил, например, циклопентил;

-O-C₃₋₇циклоалкил, например, -O-циклопропил, -O-циклогексил и -O-циклопентил;

фенил;

-O-фенил;

-NR¹²R¹³;

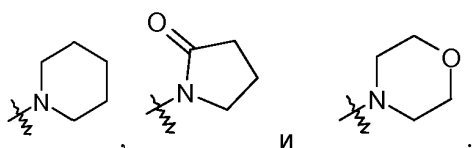
-CH[CH(CH₃)₂]-NH₂;

-CH[CH(CH₃)₂]-NHC(O)O-C₁₋₆алкил, например, -CH[CH(CH₃)₂]-NHC(O)OCH₃; и

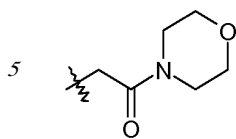
-CH(NH₂)CH₂COOCH₃.

Группы R¹² и R¹³ независимо выбраны из H, -C₁₋₆алкила (например, CH₃) и бензила.

Альтернативно, группы R¹² и R¹³ могут быть взяты вместе как -(CH₂)₃₋₆-, -C(O)-(CH₂)₃- или -(CH₂)₂O(CH₂)₂-, например, образуя такую группу, как:



Группа R^{31} выбрана из -O-C₁₋₆алкила, например, -OCH₃, -O-бензила и -NR¹²R¹³, например, -N(CH₃)₂, и



Группа R^{32} обозначает -C₁₋₆алкил (например, -CH₃ и -C(CH₃)₃) или -C₀₋₆алкилен-C₆₋₁₀арил.

Группа R^8 выбрана из следующего:

H;

-OH;

-OC(O)R¹⁴, например, -OC(O)CH₃, -OC(O)-фенил, -OC(O)-OCH₂-фенил, -OC(O)-CH₂O-фенил, -OC(O)(NH₂) и -OC(O)[N(CH₃)₂];

-CH₂COOH;

-O-бензил;

пиридил; и

-OC(S)NR¹⁵R¹⁶, например, -OC(S)NH₂ и -OC(S)N(CH₃)₂.

Группа R^{14} выбрана из:

H;

-C₁₋₆алкила, например, -CH₃;

-C₆₋₁₀арила, например, фенила;

-OCH₂-C₆₋₁₀арила, например, -OCH₂-фенила;

-CH₂O-C₆₋₁₀арила, например, -CH₂O-фенила; и

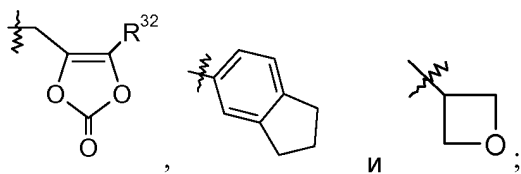
-NR¹⁵R¹⁶, например, -NH₂ и N(CH₃)₂.

Группы R^{15} и R^{16} независимо выбраны из H и -C₁₋₄алкила.

R^9 обозначает группу, выбранную из H, -C₁₋₆алкила (например, -CH₃) и -C(O)R¹⁷ (например, -C(O)H). Группа R^{17} выбрана из H, -C₁₋₆алкила (например, -CH₂CH₃), -C₃₋₇циклоалкила (например, циклопропила), -C₆₋₁₀арила (например, фенила) и -C₁₋₉гетероарила (например, пиридина).

Кроме того, каждая алкильная группа в R^1 может быть замещена 1-8 атомами фтора. Например, когда R^1 обозначает -OR⁷ и R^7 обозначает -C₁₋₈алкил, R^1 может также быть такой группой, как -OCH(CH₃)CF₃, -OCH₂CF₂CF₃, -OCH(CF₃)₂, -O(CH₂)₂CF₃, -OCH(CH₂F)₂, -OC(CF₃)₂CH₃ и -OCH(CH₃)CF₂CF₃.

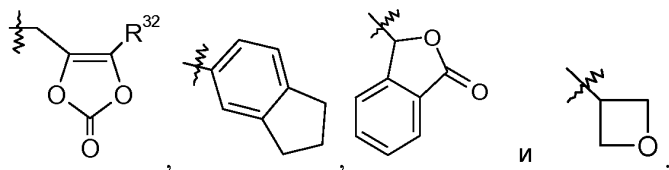
В одном варианте осуществления R^1 обозначает -OR⁷; R^7 выбран из H, -C₁₋₈алкила, -C₁₋₃алкилен-C₆₋₁₀арила, -[(CH₂)₂O]₁₋₃CH₃, -C₁₋₆алкилен-OC(O)R¹⁰, -C₁₋₆алкилен-NR¹²R¹³, -C₁₋₆алкилен-C(O)R³¹, -C₀₋₆алкиленморфолинила, -C₁₋₆алкилен-SO₂-C₁₋₆алкила,



R^{10} выбран из $-C_{1-6}$ алкила, $-O-C_{1-6}$ алкила; $-O-C_{3-7}$ циклоалкила, $-CH[CH(CH_3)_2]-NH_2$ и $-CH[CH(CH_3)_2]-NHC(O)O-C_{1-6}$ алкила; R^{12} и R^{13} обозначают $-C_{1-6}$ алкил или вместе образуют $-(CH_2)_{3-6}-$, $-C(O)-(CH_2)_3-$ или $-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$; R^{31} выбран из $-O-C_{1-6}$ алкила, $-O$ -бензила и $-NR^{12}R^{13}$; и R^{32} обозначает $-CH_3$. В других вариантах осуществления эти соединения имеют формулы III-X.

В одном варианте осуществления R^1 выбран из $-OR^7$ и $-NR^8R^9$, R^7 обозначает H, R^8 обозначает H или $-OH$, и R^9 обозначает H. В других вариантах осуществления эти соединения имеют формулы III-X.

В другом варианте осуществления R^1 обозначает $-OR^7$, где R^7 выбран из $-C_{1-8}$ алкила, $-C_{1-3}$ алкилен- C_{6-10} арила, $-C_{1-3}$ алкилен- C_{1-9} гетероарила, $-C_{3-7}$ циклоалкила, $-[(CH_2)_2O]_{1-3}CH_3$, $-C_{1-6}$ алкилен- $OC(O)R^{10}$, $-C_{1-6}$ алкилен- $NR^{12}R^{13}$, $-C_{1-6}$ алкилен- $C(O)R^{31}$, $-C_{0-6}$ алкиленморфолинила; $-C_{1-6}$ алкилен- SO_2-C_{1-6} алкила;

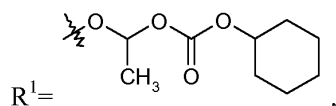


В еще одном варианте осуществления R^1 обозначает $-NR^8R^9$; где R^8 выбран из $-OC(O)R^{14}$, $-CH_2COOH$, $-O$ -бензила, пиридила и $-OC(S)NR^{15}R^{16}$; и R^9 обозначает H. В еще

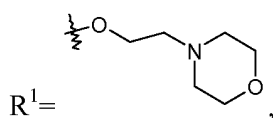
одном варианте осуществления R^1 обозначает $-NR^8R^9$, где R^8 обозначает H или $-OH$; и R^9 обозначает $-C_{1-6}$ алкил или $-C(O)R^{17}$. В еще одном варианте осуществления R^1

обозначает $-NR^8R^9$, где R^8 выбран из $-OC(O)R^{14}$, $-CH_2COOH$, $-O$ -бензила, пиридила и $-OC(S)NR^{15}R^{16}$; и R^9 обозначает $-C_{1-6}$ алкил или $-C(O)R^{17}$. В других вариантах

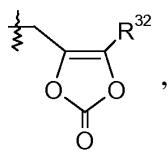
осуществления эти соединения имеют формулы III-X. В одном аспекте изобретения эти соединения могут найти специфическую полезность как пролекарства или как промежуточные соединения в процедурах синтеза, описанных здесь. Например, в одном варианте осуществления, R^1 обозначает $-OR^7$, и R^7 обозначает $-C_{1-6}$ алкилен- $OC(O)R^{10}$, такой как $-O-CH(CH_3)OC(O)-O$ -циклогексил:



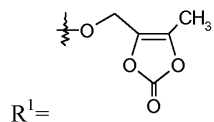
с получением соединения сложного циклекзетилового эфира; или R^1 обозначает $-OR^7$, и R^7 обозначает $-C_{0-6}$ алкиленморфолинил, такой как $-O-(CH_2)_2$ -морфолинил:



с получением соединения сложного 2-морфолиноэтилового или мофетилового эфира;
или R^1 обозначает $-OR^7$, и R^7 обозначает



такой как $-O\text{---}CH_2\text{---}5\text{-метил-[1,3]диоксол-2-он}$:

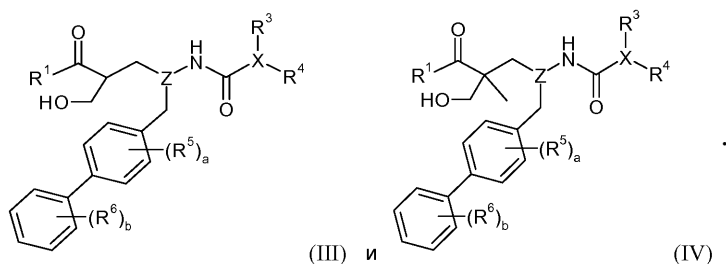


с получением соединения сложного медоксомилового эфира.

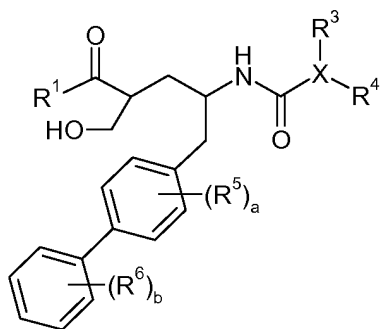
Группа "Z" представляет собой $-\text{CH}-$ или $-\text{N}-$. В одном варианте осуществления Z представляет собой $-\text{CH}-$, и в другом варианте осуществления Z представляет собой $-\text{N}-$.

Группа R^{2a} может представлять собой $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OP(O)(OH)}_2$ или $-\text{CH}_2\text{OC(O)CH(R}^{37})\text{NH}_2$, где R^{37} выбран из H, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, фенила и бензила. Альтернативно, R^{2a} может вместе с R^7 образовывать $-\text{CH}_2\text{O}-\text{CR}^{18}\text{R}^{19}-$ или вместе с R^8 образовывать $-\text{CH}_2\text{O}-\text{C(O)}-$. Группу R^{2b} выбирают из H и $-\text{CH}_3$. Альтернативно, группа R^{2b} может вместе с R^{2a} образовывать $-\text{CH}_2\text{O}-\text{CH}_2-$. R^{18} и R^{19} независимо выбирают из H, $-\text{C}_{1-6}$ алкила и $-\text{O}-\text{C}_{3-7}$ циклоалкила, или R^{18} и R^{19} вместе образуют $=\text{O}$.

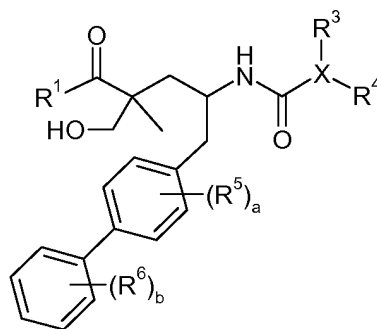
В одном варианте осуществления R^{2a} обозначает $-\text{CH}_2\text{OH}$, и R^{2b} обозначает H. В другом варианте осуществления R^{2a} обозначает $-\text{CH}_2\text{OH}$, и R^{2b} обозначает $-\text{CH}_3$. Они могут быть изображены как формулы III и IV, соответственно:



В одном варианте осуществления Z обозначает $-\text{CH}-$, R^{2a} обозначает $-\text{CH}_2\text{OH}$, и R^{2b} обозначает H, и в другом варианте осуществления Z обозначает $-\text{CH}-$, R^{2a} обозначает $-\text{CH}_2\text{OH}$, и R^{2b} обозначает $-\text{CH}_3$. Эти варианты осуществления могут быть изображены как формулы IIIa и IVa, соответственно:

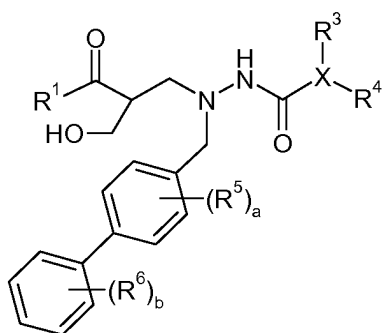


(IIIa) и

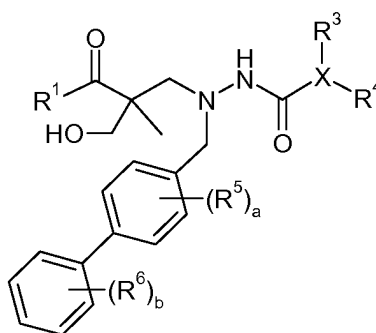


(IVa)

В другом варианте осуществления Z обозначает -N-, R^{2a} обозначает $-\text{CH}_2\text{OH}$, и R^{2b} обозначает H, и в другом варианте осуществления Z обозначает -N-, R^{2a} обозначает $-\text{CH}_2\text{OH}$, и R^{2b} обозначает $-\text{CH}_3$. Эти варианты осуществления могут быть изображены как формулы IIIb и IVb, соответственно:

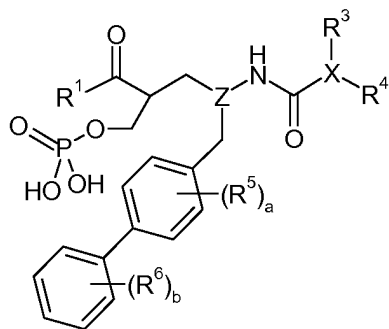


(IIIb) и

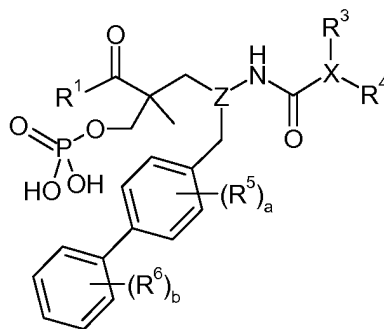


(IVb)

В другом варианте осуществления R^{2a} обозначает $-\text{CH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$, и R^{2b} обозначает H. В другом варианте осуществления R^{2a} обозначает $-\text{CH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$, и R^{2b} обозначает $-\text{CH}_3$. Они могут быть изображены как формулы V и VI, соответственно:

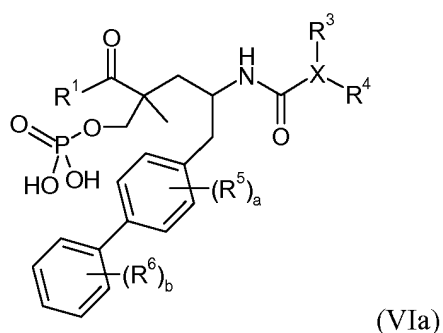
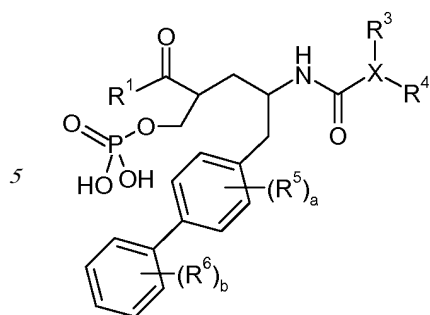


(V) и

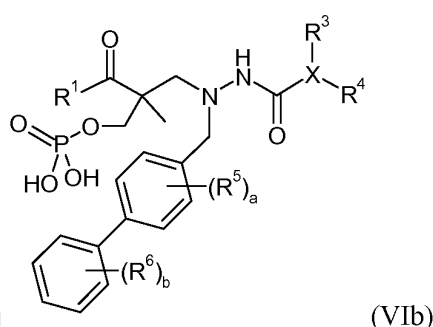
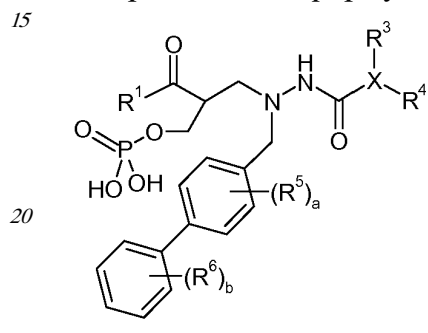


(VI)

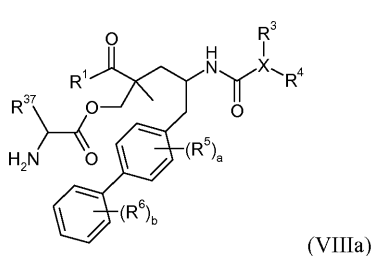
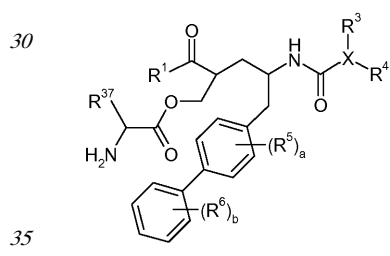
В одном варианте осуществления Z обозначает -CH-, R^{2a} обозначает $-\text{CH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$, и R^{2b} обозначает H, и в другом варианте осуществления Z обозначает -CH-, R^{2a} обозначает $-\text{CH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$, и R^{2b} обозначает $-\text{CH}_3$. Эти варианты осуществления могут быть изображены как формулы Va и VIa, соответственно:



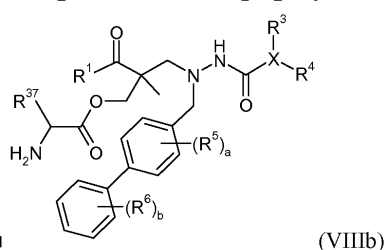
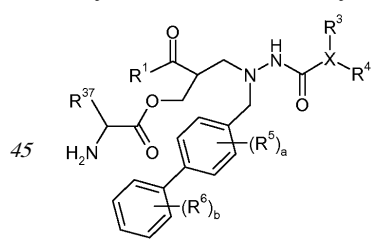
10 В другом варианте осуществления Z обозначает -N-, R^{2a} обозначает -CH₂OP(O)(OH)₂, и R^{2b} обозначает H, и в другом варианте осуществления Z обозначает -N-, R^{2a} обозначает -CH₂OP(O)(OH)₂, и R^{2b} обозначает -CH₃. Эти варианты осуществления могут быть изображены как формулы Vb и VIb, соответственно:



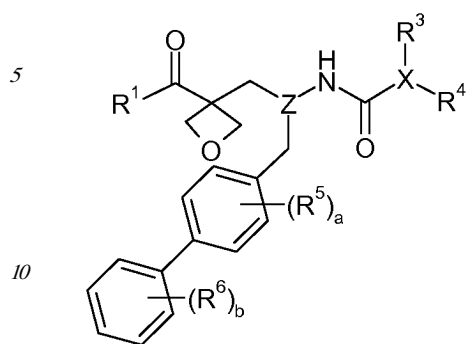
25 В одном варианте осуществления Z обозначает -CH-, R^{2a} обозначает -CH₂OC(O)CH(R³⁷)NH₂, и R^{2b} обозначает H, и в другом варианте осуществления Z обозначает -CH-, R^{2a} обозначает -CH₂OC(O)CH(R³⁷)NH₂, и R^{2b} обозначает -CH₃. Эти варианты осуществления могут быть изображены как формулы VIIa и VIIIa, соответственно:



40 В другом варианте осуществления Z обозначает -N-, R^{2a} обозначает -CH₂OC(O)CH(R³⁷)NH₂, и R^{2b} обозначает H, и в другом варианте осуществления Z обозначает -N-, R^{2a} обозначает -CH₂OC(O)CH(R³⁷)NH₂, и R^{2b} обозначает -CH₃. Эти варианты осуществления могут быть изображены как формулы VIIb и VIIIb, соответственно:

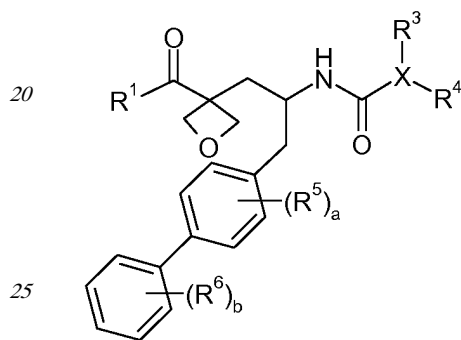


В другом варианте осуществления группы R^{2a} и R^{2b} вместе образуют $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$. Это может быть изображено как формула IX:

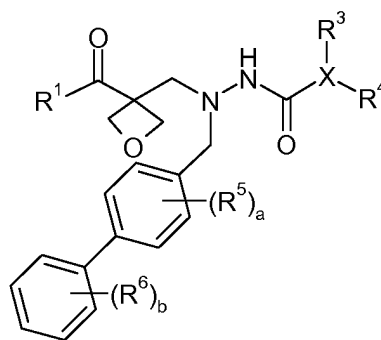


(IX)

В одном варианте осуществления Z обозначает $-\text{CH}-$, и R^{2a} и R^{2b} вместе образуют $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$, и в другом варианте осуществления Z обозначает $-\text{CH}-$, и R^{2a} и R^{2b} вместе образуют $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$. Эти варианты осуществления могут быть изображены как формулы IXa и IXb, соответственно:

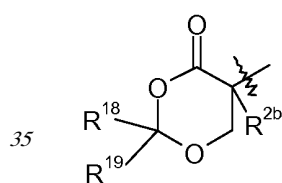


(IXa) и

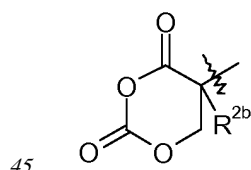


(IXb)

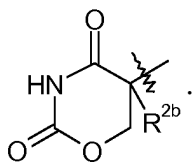
В других вариантах осуществления R^{2a} может вместе с R^7 образовывать $-\text{CH}_2\text{O}-\text{CR}^{18}\text{R}^{19}-$ или вместе с R^8 образовывать $-\text{CH}_2\text{O}-\text{C}(\text{O})-$. Когда R^{2a} вместе с R^7 образует $-\text{CH}_2\text{O}-\text{CR}^{18}\text{R}^{19}-$, этот вариант осуществления может быть изображен как:



и в одном варианте осуществления, R^{18} и R^{19} независимо образуют H или $-\text{C}_{1-6}$ алкил, и R^{2b} обозначает $-\text{CH}_3$. Когда R^{18} и R^{19} вместе образуют $=\text{O}$, этот вариант осуществления может быть изображен как:

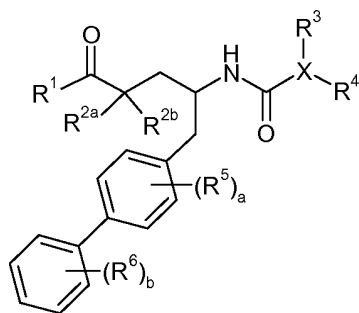


Когда R^{2a} вместе с R^8 образует $-\text{CH}_2\text{O}-\text{C}(\text{O})-$, этот вариант осуществления может быть изображен как:

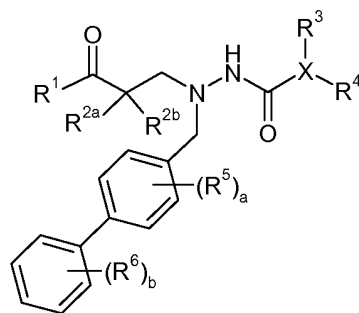


В одном аспекте изобретения эти соединения могут найти специфическое применение как пролекарства или как промежуточные соединения в процедурах синтеза, описанных здесь. Соединения, где R^{2a} обозначает $-\text{CH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$, могут также найти применения как пролекарства.

Группа "Z" обозначает $-\text{CH}-$ или $-\text{N}-$, что может быть изображено как формулы Ic и Id, соответственно:



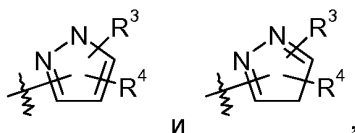
(Ic) и



(Id).

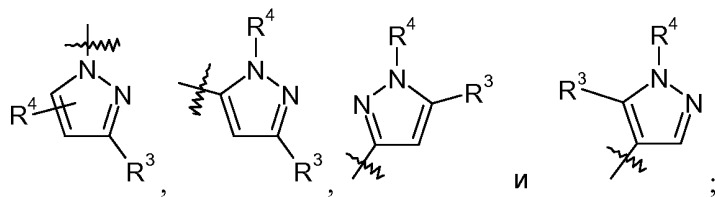
Группа "X" обозначает $-\text{C}_{1-9}$ гетероарил, и точка присоединения находится на любом доступном кольцевом атоме углерода или азота. Следует отметить, что в некоторых вариантах осуществления R^3 и/или R^4 могут отсутствовать. Когда R^3 присутствует, он находится на любом доступном атоме углерода. Когда R^4 присутствует, он находится на любом доступном атоме углерода или атоме азота. Примеры $-\text{C}_{1-9}$ гетероарильных колец включают, посредством иллюстрации и не ограничиваясь ими:

пиразольные кольца, такие как:

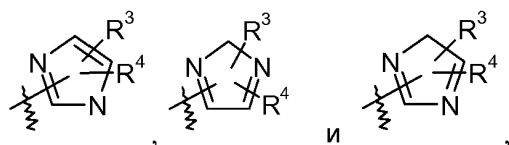


и

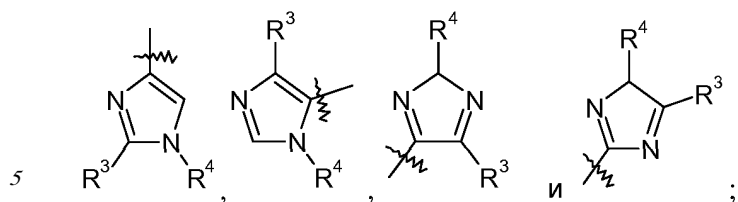
частные примеры которых включают:



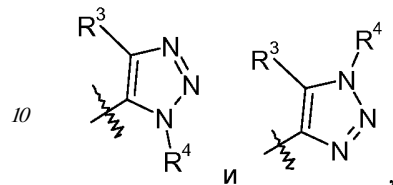
имидазольные кольца, такие как:



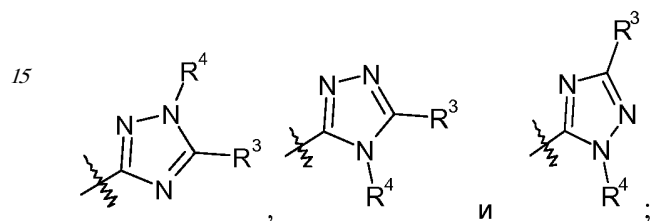
частные примеры которых включают:



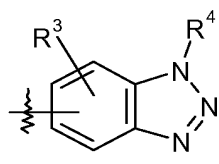
триазольные кольца, включая такие, как 1,2,3-триазол:



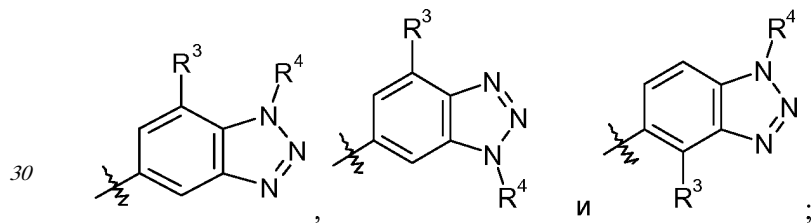
а также такие, как 1,2,4-триазол:



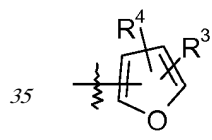
20 бензотриазольные кольца, такие как:



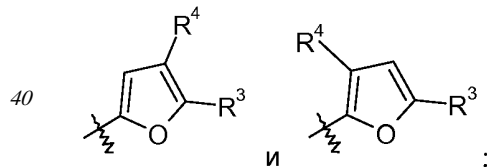
25 частные примеры которых включают:



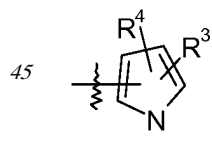
кольца фурана:



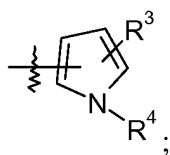
частные примеры которых включают:



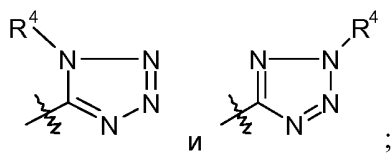
пиррольные кольца:



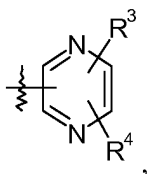
частные примеры которых включают:



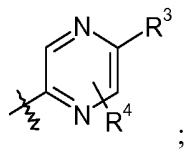
5 тетразольные кольца, такие как:



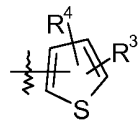
10 кольца пиразина:



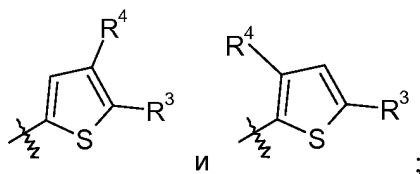
15 частный пример которых включает:



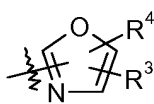
20 кольца тиафена:



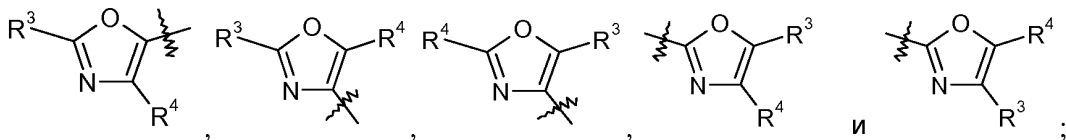
25 частные примеры которых включают:



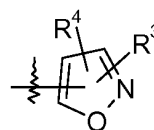
30 оксазольные кольца:



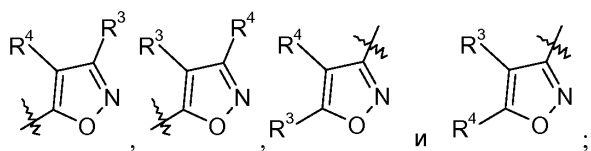
35 частные примеры которых включают:



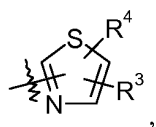
40 изоксазольные кольца:



45 частные примеры которых включают:

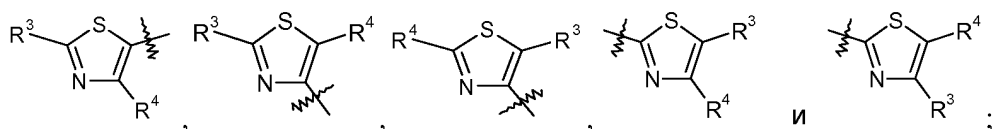


5 тиазольные кольца:



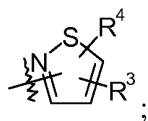
частные примеры которых включают:

10



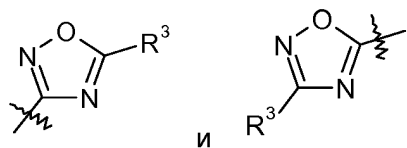
изотиазольные кольца:

15



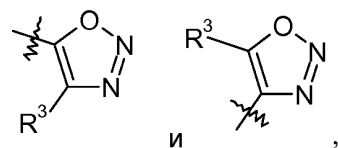
оксадиазольные кольца, включая [1,2,4]оксадиазолы, такие как:

20



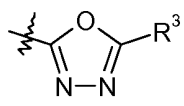
а также [1,2,3]оксадиазолы, такие как:

25



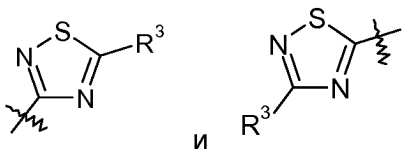
и [1,3,4]оксадиазолы:

30



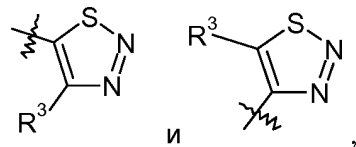
тиадиазольные кольца, включая [1,2,4]тиадиазолы, такие как:

35



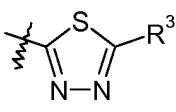
а также [1,2,3]тиадиазолы, такие как:

40

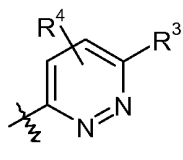


и [1,3,4]тиадиазолы:

45

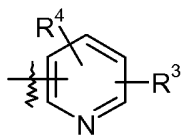


кольца пиридазина:



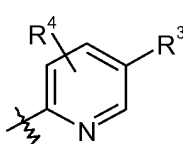
;

5 кольца пиридина:

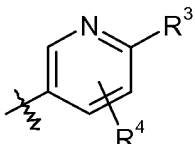


,

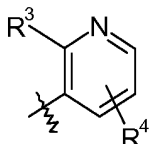
10 частные примеры которых включают:



,

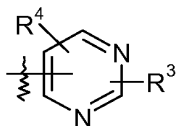


и



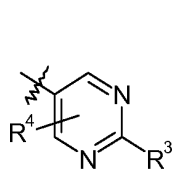
;

15 кольца пиримидина:

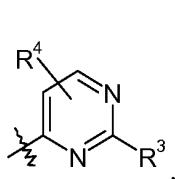


,

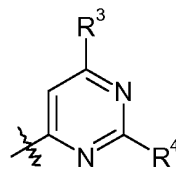
20 частные примеры которых включают:



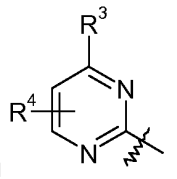
,



,

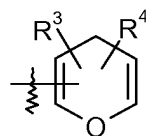


и

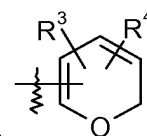


;

25 кольца пирана, такие как:

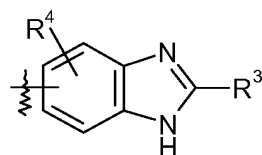


и

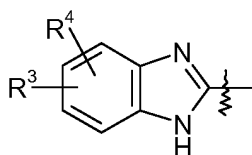


;

30 бензимидазольные кольца, такие как:

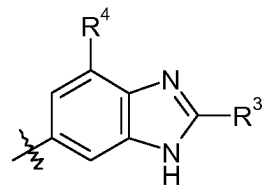


и

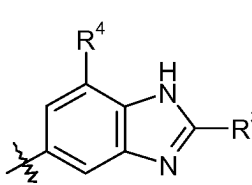


,

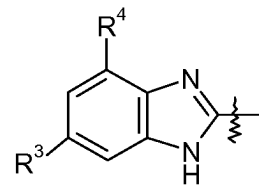
35 частные примеры которых включают:



,

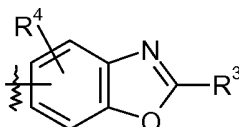


и

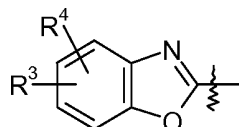


;

40 бензоксазольные кольца, такие как:

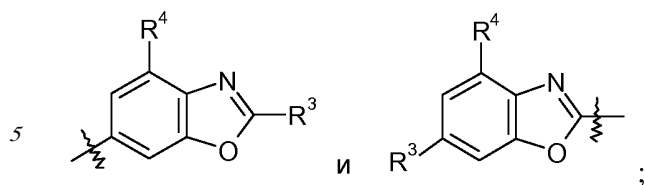


и

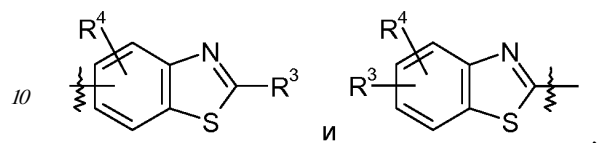


,

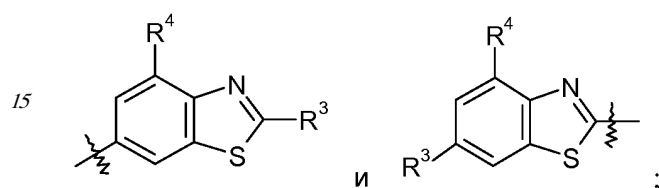
частные примеры которых включают:



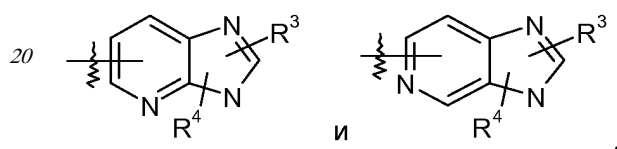
бензотиазольные кольца, такие как:



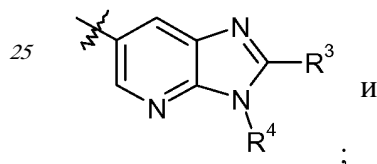
частные примеры которых включают:



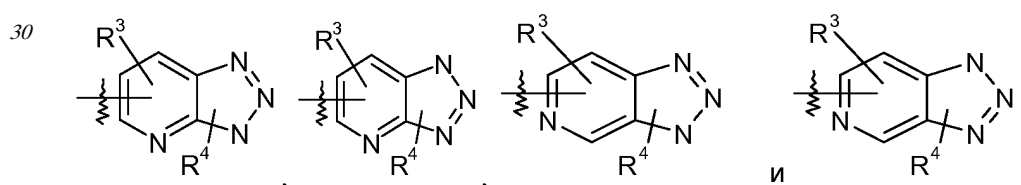
пиридилимидазольные кольца, такие как:



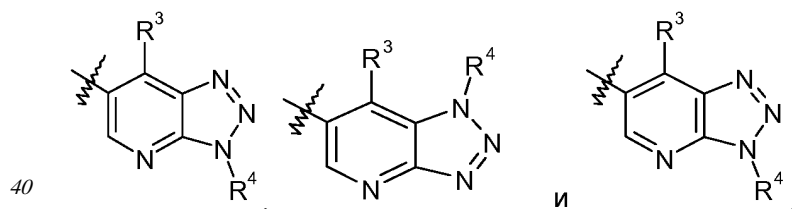
частный пример которых включает:



пиридилтриазольные кольца, такие как:



частные примеры которых включают:



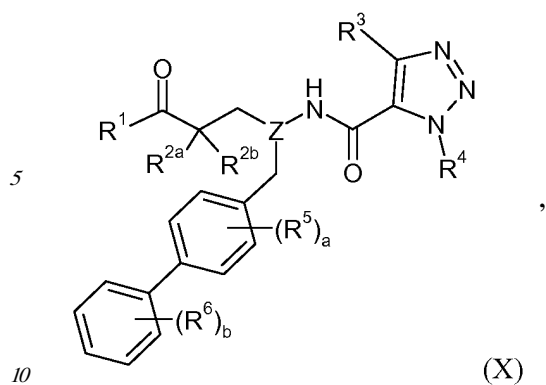
В одном частном варианте осуществления X выбран из пиразола, имидазол, триазола, бензотриазола, фурана, пиррола, тетразола, пиразина, тиафена, оксазола, изоксазола, тиазола, изотиазола, оксадиазола, тиадиазола, пиридазина, пиридина, пиримидина, пирана, бензимидазола, бензоксазола, бензотиазола, пиридилимидазола и пиридилтриазола. В других вариантах осуществления эти соединения имеют формулы III-IX.

Следует понимать, что некоторые -C₁₋₉гетероарильные кольца могут существовать в таутомерной форме, и что такие таутомерные формы являются частью изобретения

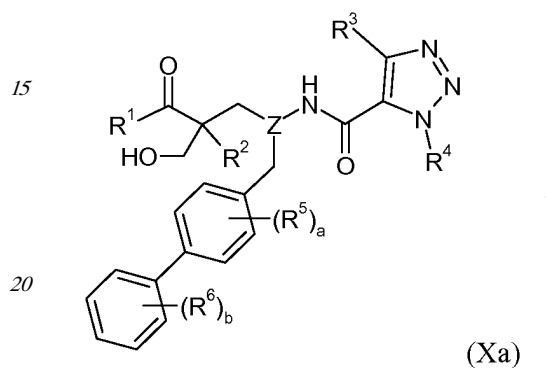
и охвачены термином "гетероарил". Поэтому, если соединение изображено с -С₁₋₉гетероарильным кольцом, следует понимать, что соединение может также существовать в таутомерной форме и наоборот, и что обе формы находятся в соответствии с изобретением.

-С ₁₋₉ гетероарильное кольцо	Пример кольца	Пример таутомера(ов)
пиразол		
имидазол		
триазол		
оксазол		
тиазол		
изотиазол		
оксадиазол		
тиадиазол		
пиридазин		

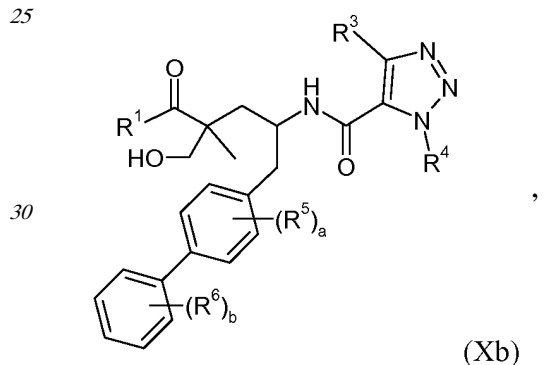
В одном частном варианте осуществления X выбирают из пиразола, имидазола, триазола, бензотриазола, оксазола, изоксазола, пиримидина, пиридазина, бензимидазола, пирана и пиридилтриазола. В других вариантах осуществления эти соединения имеют формулы III-VIII. В другом варианте осуществления X обозначает триазол, и в одном частном варианте осуществления имеет формулу X:



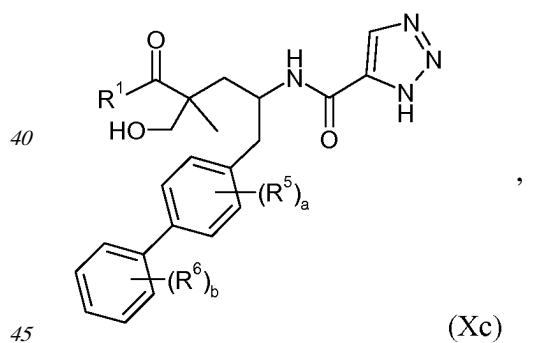
где Z, R¹, R^{2a}, R^{2b}, R³-R⁶, а и b имеют значения, определенные для формулы I. В еще одном варианте осуществления соединения по изобретению имеют формулу Ха:



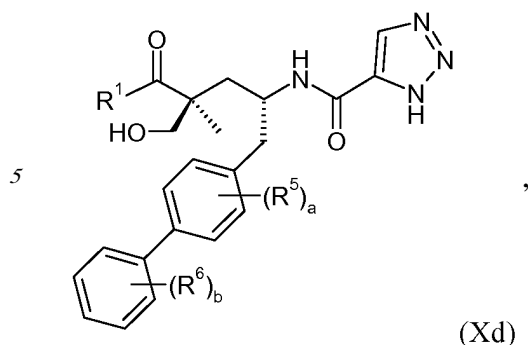
где Z, R¹, R^{2b}, R³-R⁶, а и b имеют значения, определенные для формулы I. В еще одном варианте осуществления соединения по изобретению имеют формулу Хб:



35 где R¹, R³-R⁶, а и b имеют значения, определенные для формулы I. В другом варианте осуществления соединения по изобретению имеют формулу Хс:



где R¹, R⁵-R⁶, а и b имеют значения, определенные для формулы I. В другом варианте осуществления соединения по изобретению имеют формулу Хд:



10 где R^1 , R^5 - R^6 , a и b имеют значения, определенные для формулы I.

Группа R^3 может отсутствовать. Когда R^3 присутствует, он присоединен к атому углерода в группе "X" и выбран из:

H;

15 галогена, например, хлора и фтора;

- C_{0-5} алкилен-ОН, например, -ОН, - CH_2OH , - $CH(OH)CH_3$ и - $C(CH_3)_2-OH$;

- NH_2 ;

- C_{1-6} алкила, например, - CH_3 , - $(CH_2)_2CH_3$, - $CH(CH_3)_2$ и - $(CH_2)_3-CH_3$;

- CF_3 ;

20 - C_{3-7} циклоалкила, например, циклопропила и циклогексила;

- C_{0-2} алкилен-О- C_{1-6} алкила, например, - OCH_3 , - OCH_2CH_3 , - CH_2-OCH_3 и - $(CH_2)_2-OCH_3$;

- $C(O)R^{20}$, например, - $C(O)H$ и - $C(O)CH_3$;

25 - C_{0-1} алкилен- $COOR^{21}$, например, - $COOH$, - CH_2-COOH , - $C(O)O-CH_2CH_3$, - $C(O)O-(CH_2)_2OCH_3$, - $C(O)O-CH_2OC(O)CH_3$, - $CH_2-C(O)O-CH_2OC(O)CH_3$, - $C(O)O-CH_2OC(O)O-CH_3$, - $CH_2-C(O)O-CH_2OC(O)O-CH_3$, - $C(O)O-CH(CH_3)OC(O)O-CH_2CH_3$, - $C(O)O-CH(CH_3)OC(O)O-CH(CH_3)_2$, - $C(O)O-CH_2CH(CH_3)OC(O)$ -циклопентила, - $C(O)O-CH_2OC(O)O$ -циклопропила, - $C(O)O-CH(CH_3)-OC(O)-O$ -циклогексила, - $C(O)O-CH_2OC(O)O$ -циклопентила, - $C(O)O-CH_2CH(CH_3)OC(O)$ -фенила, - $C(O)O-CH_2OC(O)O$ -фенила, - $C(O)O-CH_2$ -пиридина, - $C(O)O-CH_2$ -пирролидина, - $C(O)O-(CH_2)_2$ -морфолинила, - $C(O)O-(CH_2)_3$ -морфолинила и - $C(O)O-(CH_2)_2-SO_2-CH_3$;

35 - $C(O)NR^{22}R^{23}$, например, - $C(O)NH_2$, - $C(O)NHCH_3$, - $C(O)N(CH_3)_2$, - $C(O)NH-(CH_2)_2CH_3$, - $C(O)NH-CH_2COOH$, - $C(O)NH-(CH_2)_2-OH$, - $C(O)NH-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$, - $C(O)NH$ -циклопропила, - $C(O)NH-(CH_2)_2$ -имидазолила, - $C(O)N(CH_3)-CH_2CH(CH_3)_2$ и - $C(O)N(CH_3)[(CH_2)_2OCH_3]$;

40 - $NHC(O)R^{24}$, например, - $NHC(O)-CH_2CH_3$, - $NHC(O)-(CH_2)_3CH_3$, - $NHC(O)O-CH_2CH_3$, - $NHC(O)-CH_2-OCH_3$, - $NHC(O)$ -2-метоксифенила, - $NHC(O)$ -2-хлорфенила и - $NHC(O)$ -2-пиридина;

=O;

45 - NO_2 ;

- $C(CH_3)=N(OH)$;

фенила, в случае необходимости замещенного одной или двумя группами, независимо выбранными из галогена, -ОН, - CF_3 , - OCH_3 , - $NHC(O)CH_3$ и фенила (например, фенила,

2-хлорфенила, 2-фторфенила, 2-гидроксифенила, 2-трифторметилфенила, 2-метоксифенила, 3-хлорфенила, 3-фторфенила, 3-метоксифенила, 3-NHC(O)CH₃-фенила, 4-хлорфенила, 4-фторфенила, 4-метоксифенила, 4-бифенила, 2,5-дихлорфенила, 2,5-диметоксифенила, 2,4-дихлорфенила, 2-метокси, 5-фторфенила и 3,4-дихлорфенила);

нафталенила;

пиридинила;

пиразинила;

пиразолила, в случае необходимости замещенного метилом;

тиофенила, в случае необходимости замещенного метилом или галогеном (например, хлором);

фуранила; и

-CH₂-морфолинила.

Группа R²⁰ выбрана из H и -C₁₋₆алкила (например, -CH₃). Группа R²¹ выбрана из:

H;

-C₁₋₆алкила, например, -CH₃ и -CH₂CH₃;

-C₁₋₃алкилен-C₆₋₁₀арила;

-C₁₋₃алкилен-C₁₋₉гетероарила, например, -CH₂-пиридина;

-C₃₋₇циклоалкила;

-[(CH₂)₂O]₁₋₃CH₃, например, -(CH₂)₂OCH₃;

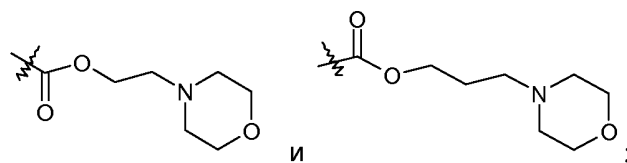
-C₁₋₆алкилен-OC(O)R²⁵, например, -CH₂OC(O)CH₃, -CH₂OC(O)O-CH₃, -CH₂OC(O)O-CH₃, -CH(CH₃)OC(O)O-CH₂CH₃, -CH(CH₃)OC(O)O-CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)OC(O)-

циклопентила, -CH₂OC(O)O-циклопропила, -CH(CH₃)-OC(O)-O-циклогексила, -CH₂OC(O)O-циклопентила, -CH₂CH(CH₃)OC(O)-фенила и -CH₂OC(O)O-фенила;

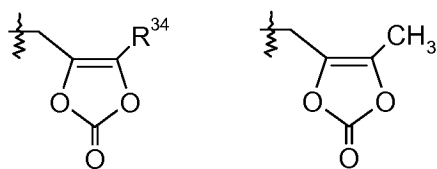
-C₁₋₆алкилен-NR²⁷R²⁸, например, -CH₂-пирролидина;

-C₁₋₆алкилен-C(O)R³³;

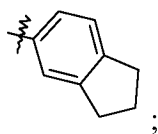
-C₀₋₆алкиленморфолинила, например, -(CH₂)₂-морфолинила и -(CH₂)₃-морфолинила:



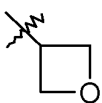
-C₁₋₆алкилен-SO₂-C₁₋₆алкила, например, -(CH₂)₂-SO₂-CH₃;



5 , например, ;



10 ;
и



15

Группы R^{22} и R^{23} независимо выбраны из:

H;

20 -C₁₋₆алкила, например, -CH₃ и -(CH₂)₂CH₃;

-CH₂COOH;

-(CH₂)₂OH;

-(CH₂)₂OCH₃;

25 -(CH₂)₂SO₂NH₂;

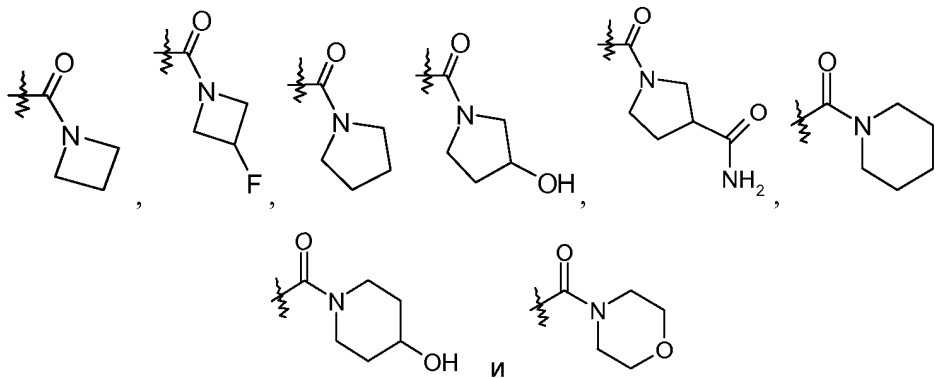
-(CH₂)₂N(CH₃)₂;

-C₀₋₁алкилен-C₃₋₇циклоалкила, например, циклопропила и -CH₂-циклопропила; и

-(CH₂)₂-имидазолила.

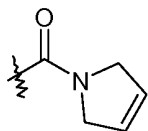
30 R^{22} и R^{23} могут также вместе образовывать насыщенный или частично ненасыщенный -C₃₋₅гетероцикл, в случае необходимости замещенный галогеном, -OH, -COOH или -CONH₂ и в случае необходимости содержащий атома кислорода в кольце. Насыщенные -C₃₋₅гетероциклы включают азетидин, пирролидин, пиперидин и морфолин, так, что

35 примеры группы R^3 включают:



45

Частично ненасыщенные -C₃₋₅гетероциклы включают 2,5-дигидро-1H-пиррол, так, что примеры группы R^3 включают:



- 5 Группа R^{24} выбрана из:
 $-C_{1-6}$ алкила, например, $-CH_2CH_3$ и $-(CH_2)_3CH_3$;
 $-C_{0-1}$ алкилен- $O-C_{1-6}$ алкила, например, $-O-CH_2CH_3$ и $-CH_2-OCH_3$;
 фенила, в случае необходимости замещенного галогеном или $-OCH_3$, например, -2-
 10 хлорфенила или -2-метоксифенила; и
 $-C_{1-9}$ гетероарила, например, 2-пиридина.

- R^{25} выбран из:
 $-C_{1-6}$ алкила, например, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ и $-(CH_2)_3CH_3$;
 $-O-C_{1-6}$ алкила, например, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ и $-OCH(CH_3)_2$;
 15 $-C_{3-7}$ циклоалкила, например, цикlopентила;
 $-O-C_{3-7}$ циклоалкила, например, $-O$ -циклопропила, $-O$ -циклопентила и $-O$ -циклогексила;
 фенила;
 $-O$ -фенила;
 20 $-NR^{27}R^{28}$;
 $-CH[CH(CH_3)_2]-NH_2$;
 $-CH[CH(CH_3)_2]-NHC(O)O-C_{1-6}$ алкила, например, $-CH[CH(CH_3)_2]-NHC(O)OCH_3$; и
 $-CH(NH_2)CH_2COOCH_3$.

- 25 R^{27} и R^{28} независимо выбраны из H, $-C_{1-6}$ алкила и бензила, или R^{27} и R^{28} вместе образуют $-(CH_2)_{3-6}-$, $-C(O)-(CH_2)_3-$ или $-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$; R^{33} выбран из $-O-C_{1-6}$ алкила, $-O$ -бензила и $-NR^{27}R^{28}$; и R^{34} обозначает $-C_{1-6}$ алкил (например, $-CH_3$ и $-C(CH_3)_3$) или
 30 $-C_{0-6}$ алкилен- C_{6-10} арил.

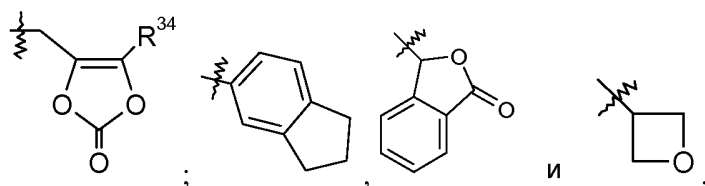
- Кроме того, каждая алкильная группа в R^3 может быть замещена 1-8 атомами фтора. Например, когда R^3 обозначает $-C_{0-1}$ алкилен- $COOR^{21}$ и R^{21} обозначает $-C_{1-6}$ алкил, R^3 может также быть такой группой, как $-COOCH(CH_3)CF_3$, $-COOCH_2CF_2CF_3$, $-COOCH$
 35 $(CF_3)_2$, $-COO(CH_2)_2CF_3$, $-COOCH(CH_2F)_2$, $-COOC(CF_3)_2CH_3$ и $-COOCH(CH_3)CF_2CF_3$.

- В одном варианте осуществления R^3 выбран из H; галогена; $-C_{0-5}$ алкилен-ОН;
 $-C_{1-6}$ алкила; $-C(O)R^{20}$; $-C_{0-1}$ алкилен- $COOR^{21}$; $-C(O)NR^{22}R^{23}$; $=O$; фенила, замещенного
 40 одним галогеном; и пиридинила; R^{20} обозначает $-C_{1-6}$ алкил; R^{21} обозначает H; и R^{22} и R^{23} независимо выбраны из $-C_{1-6}$ алкила, $-(CH_2)_2OCH_3$ и $-C_{3-7}$ циклоалкила; или R^{22} и R^{23} вместе образуют насыщенный $-C_{3-5}$ гетероцикл. В других вариантах осуществления эти соединения имеют формулы III-X.

- 45 В одном варианте осуществления R^3 отсутствует или выбран из H; галогена;
 $-C_{0-5}$ алкилен-ОН; $-NH_2$; $-C_{1-6}$ алкила; $-CF_3$; $-C_{3-7}$ циклоалкила; $-C_{0-2}$ алкилен- $O-C_{1-6}$ алкила;
 $-C(O)R^{20}$; $-C_{0-1}$ алкилен- $COOR^{21}$; $-C(O)NR^{22}R^{23}$; $-NHC(O)R^{24}$; $=O$; $-NO_2$; $-C(CH_3)=N(OH)$;

фенила, в случае необходимости замещенного одной или двумя группами, независимо
выбранными из галогена, -ОН, -CF₃, -OCH₃, -NHC(O)CH₃ и фенила; нафталенила;
пиридинила; пиразинила; пиразолила, в случае необходимости замещенного метилом;
тиофенила, в случае необходимости замещенного метилом или галогеном; фуранила;
и -CH₂-морфолинила; и R²¹ обозначает Н. В других вариантах осуществления эти
соединения имеют формулы III-X.

В другом варианте осуществления R³ обозначает -C₀₋₁алкилен-COOR²¹, и R²¹ выбран
из -C₁₋₆алкила, -C₁₋₃алкилен-C₆₋₁₀арила, -C₁₋₃алкилен-C₁₋₉гетероарила, -C₃₋₇циклоалкила,
-[(CH₂)₂O]₁₋₃CH₃, -C₁₋₆алкилен-OC(O)R²⁵; -C₁₋₆алкилен-NR²⁷R²⁸, -C₁₋₆алкилен-C(O)R³³,
-C₀₋₆алкиленморфолинила, -C₁₋₆алкилен-SO₂-C₁₋₆алкила,



В одном аспекте изобретения эти соединения могут найти частное применение как
пролекарства или как промежуточные соединения в процедурах синтеза, описанных
здесь. В других вариантах осуществления эти соединения имеют формулы III-X.

Группа R⁴ может отсутствовать. Когда R⁴ присутствует, он присоединен к атому
углерода или азота в группе "X" и выбран из:

Н;

-ОН;

-C₁₋₆алкила, например, -CH₃;

-C₁₋₂алкилен-COOR³⁵, например, -CH₂COOH и -(CH₂)₂.COOH;

-CH₂OC(O)CH(R³⁶)NH₂, например, -CH₂OC(O)CH[CH(CH₃)₂]NH₂;

-OCH₂OC(O)CH(R³⁶)NH₂, например, -OCH₂OC(O)CH[CH(CH₃)₂]NH₂;

-OCH₂OC(O)CH₃;

-CH₂OP(O)(OH)₂;

-CH₂CH(OH)CH₂OH;

-CH[CH(CH₃)₂]-NHC(O)O-C₁₋₆алкила;

пиридинила; и

фенила или бензила, в случае необходимости замещенного одной или более группами,
выбранными из галогена, -COOR³⁵, -OCH₃, -OCF₃ и -SCF₃ (например, 4-хлорфенила, 3-
метоксифенила, 2,4-дихлорфенила, 3,4-дихлорфенила, 2-хлор, 5-фторфенила, 3-
трифторметокси, 4-хлорфенила, 3-трифторметилсульфанила, 4-хлорфенила, 2,6-дифтор,
4-хлорфенила, 2-хлорбензила, 3-хлорбензила, 4-хлорбензила, 3-карбоксибензила, 4-
карбоксибензила, 3-метоксибензила, 2-хлор, 5-фторбензила, 3-хлор, 5-фторбензила, 2-
фтор, 4-хлорбензила, 3-хлор, 4-фторбензила, 3-OCF₃, 4-хлорбензила, 3-SCF₃, 4-
хлорбензила, 2,6-дифтор, 3-хлорбензила, 2,6-дифтор, 4-хлорбензила и 2,3,5,6-тетрафтор,
4-метоксибензила).

Группа R³⁵ выбрана из:

Н;

-C₁₋₆алкила, например, -CH₃ и -CH₂CH₃;

-C₁₋₃алкилен-C₆₋₁₀арила;

-C₁₋₃алкилен-C₁₋₉гетероарила, например, -CH₂-пиридина;

-C₃₋₇циклоалкила;

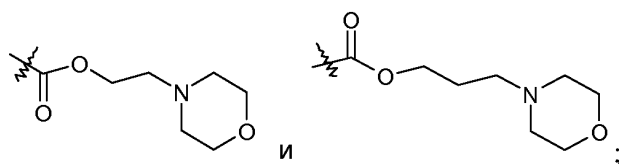
-[(CH₂)₂O]₁₋₃CH₃, например, -(CH₂)₂OCH₃;

-C₁₋₆алкилен-OC(O)R²⁵, например, -CH₂OC(O)CH₃, -CH₂OC(O)O-CH₃, -CH₂OC(O)O-CH₃, -CH(CH₃)OC(O)O-CH₂CH₃, -CH(CH₃)OC(O)O-CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)OC(O)-циклопентила, -CH₂OC(O)O-циклопропила, -CH(CH₃)-OC(O)-O-циклогексила, -CH₂OC(O)O-циклопентила, -CH₂CH(CH₃)OC(O)-фенила и -CH₂OC(O)O-фенила;

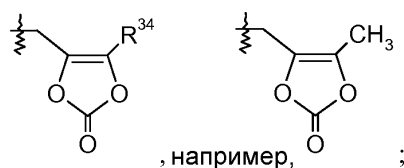
-C₁₋₆алкилен-NR²⁷R²⁸, например, -CH₂-пирролидина;

-C₁₋₆алкилен-C(O)R³³;

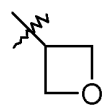
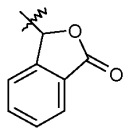
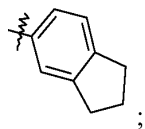
-C₀₋₆алкиленморфолинила, например, -(CH₂)₂-морфолинила и -(CH₂)₃-морфолинила:



-C₁₋₆алкилен-SO₂-C₁₋₆алкила, например, -(CH₂)₂-SO₂-CH₃;



, например, ;

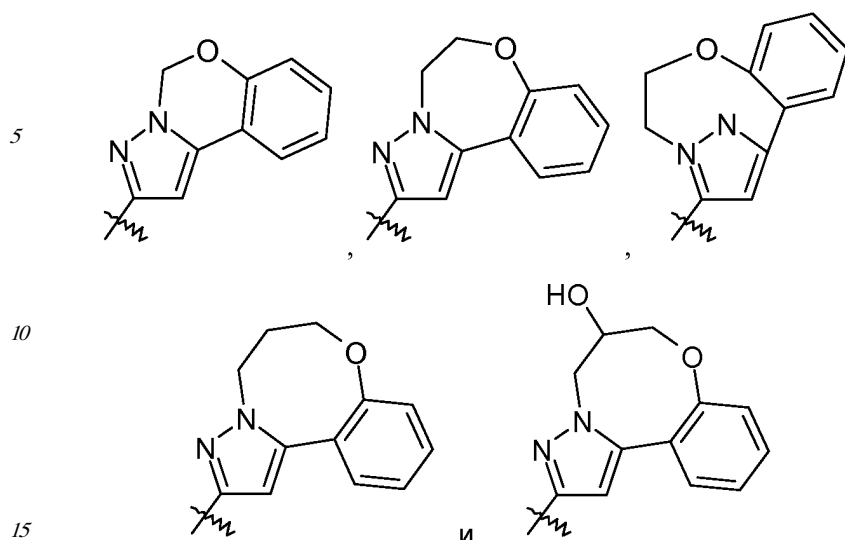


Группы R²⁵, R²⁷, R²⁸, R³³ и R³⁴ определены выше. Группа R³⁶ выбрана из H, -CH(CH₃)₂, фенила и бензила.

Кроме того, каждая алкильная группа в R⁴ может быть замещена 1-8 атомами фтора. Например, когда R⁴ обозначает -C₁₋₂алкилен-COOR³⁵ и R³⁵ обозначает -C₁₋₆алкил, R⁴ может также быть такой группой, как -COOCH(CH₃)CF₃, -COOCH₂CF₂CF₃, -COOCH(CF₃)₂, -COO(CH₂)₂CF₃, -COOCH(CH₂F)₂, -COOC(CF₃)₂CH₃ и -COOCH(CH₃)CF₂CF₃.

Группа R⁴ может также вместе с R³ образовывать -фенилен-O-(CH₂)₁₋₃- или -фенилен-O-CH₂-CHON-CH₂-. Только в целях иллюстрации, эти варианты осуществления изображены ниже с X, обозначающим пиразол. Следует понимать, что другие группы

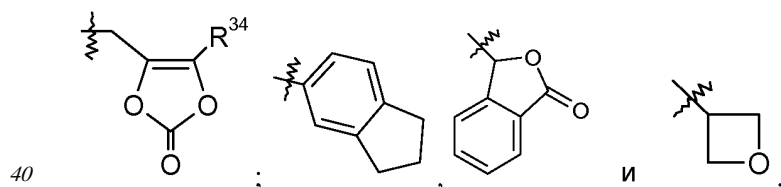
X могут также использоваться.



В другом частном варианте осуществления R^4 выбран из H, -OH, -C₁₋₆алкила, -CH₂OC(O)CH(R³⁶)NH₂, -CH₂OP(O)(OH)₂, -CH[CH(CH₃)₂]-NHC(O)O-C₁₋₆алкила и бензила. В других вариантах осуществления эти соединения имеют формулы III-X.

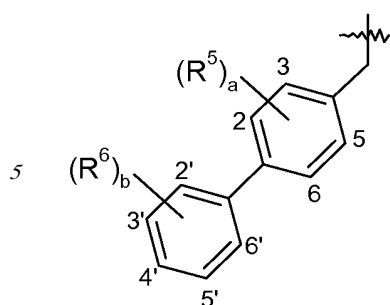
В одном варианте осуществления R^4 отсутствует или выбран из H; -OH; -C₁₋₆алкила; -C₁₋₂алкилен-COOR³⁵; -CH₂OC(O)CH(R³⁶)NH₂; -CH₂CH(OH)CH₂OH; пиридинила; и фенила или бензила, в случае необходимости замещенного одной или более группами, выбранными из галогена, -COOR³⁵, -OCH₃, -OCF₃ и -SCF₃; и R³⁵ обозначает H. В других вариантах осуществления эти соединения имеют формулы III-X.

В другом варианте осуществления R^4 выбран из -OCH₂OC(O)CH₃; -CH₂OP(O)(OH)₂; -C₁₋₂алкилен-COOR³⁵; и фенила или бензила, замещенного по меньшей мере одной группой -COOR³⁵; где R³⁵ выбран из -C₁₋₆алкила, -C₁₋₃алкилен-C₆₋₁₀арила, -C₁₋₃алкилен-C₁₋₉гетероарила, -C₃₋₇циклоалкила, -[(CH₂)₂O]₁₋₃CH₃, -C₁₋₆алкилен-OC(O)R²⁵; -C₁₋₆алкилен-NR²⁷R²⁸, -C₁₋₆алкилен-C(O)R³³, -C₀₋₆алкиленморфолина, -C₁₋₆алкилен-SO₂-C₁₋₆алкила,



В одном аспекте изобретения эти соединения могут найти частное применение как пролекарства или как промежуточные соединения в процедурах синтеза, описанных здесь. В других вариантах осуществления эти соединения имеют формулы III-X.

Нумерация для групп R⁵ и R⁶ является следующей:



Целое число "a" = 0 или 1. Группа R^5 , в случае ее присутствия, выбрана из галогена, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$ и $-\text{CN}$. В одном варианте осуществления $a=0$. В другом варианте

осуществления $a=1$, и R^5 обозначает галоген, такой как 3-хлор или 3-фтор. Целое число "b" означает 0 или целое число от 1 до 3. Группа R^6 , в случае ее присутствия, независимо выбрана из галогена, $-\text{OH}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_3$ и $-\text{CF}_3$. В одном варианте осуществления $b=0$.

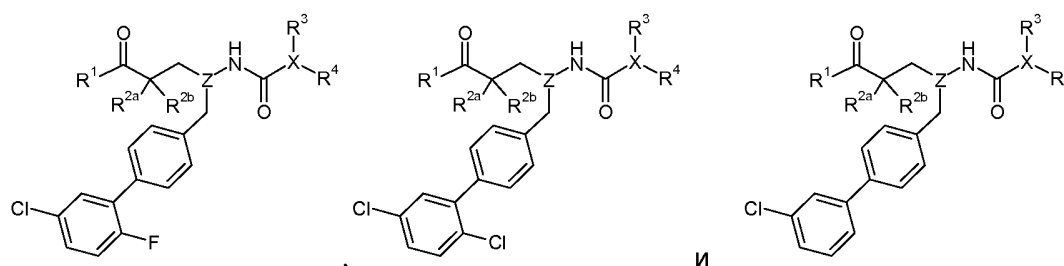
В другом варианте осуществления $b=1$, и R^6 выбран из Cl , F , $-\text{OH}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_3$ и $-\text{CF}_3$, таких как 2'-хлор, 3'-хлор, 2'-фтор, 3'-фтор, 2'-гидрокси, 3'-гидрокси, 3'-метил, 2'-метокси или 3'-трифторметил. В другом варианте осуществления $b=1$, и R^6 обозначает галоген, $-\text{CH}_3$ или $-\text{OCH}_3$, такой как 3'-хлор, 3'-метил или 2'-метокси. В одном варианте

осуществления $b=2$, и R^6 обозначает 2'-фтор-5'-хлор, 2',5'-дихлор, 2',5'-дифтор, 2'-метил-5'-хлор, 3'-фтор-5'-хлор, 3'-гидрокси-5'-хлор, 3',5'-дихлор, 3',5'-дифтор, 2'-метокси-5'-хлор, 2'-метокси-5'-фтор, 2'-гидрокси-5'-фтор, 2'-фтор-3'-хлор, 2'-гидрокси-5'-хлор или

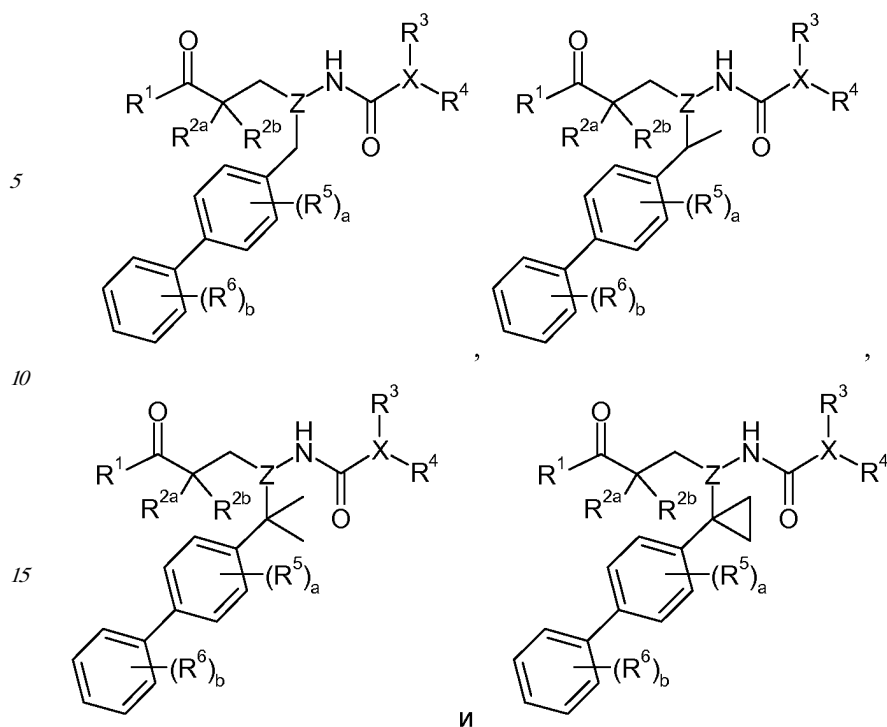
2'-гидрокси-3'-хлор; и в другом варианте осуществления $b=2$, и каждый R^6 независимо обозначает галоген, например, 2'-фтор-5'-хлор и 2',5'-дихлор. В другом варианте

осуществления $b=3$, и каждый R^6 независимо обозначает галоген или $-\text{CH}_3$, такой как 2'-метил-3',5'-дихлор или 2'-фтор-3'-метил-5'-хлор. В еще одном варианте осуществления

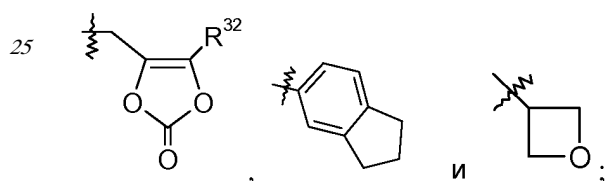
$a=1$ и $b=1$, и R^5 и R^6 независимо обозначают галоген, например, 3-хлор и 3'-хлор. В других вариантах осуществления эти соединения имеют формулы III-X. Особенный интерес представляют соединения формул:



Метиленовый линкер на дифениле может быть замещен одной или двумя $-\text{C}_{1-6}$ алкильными группами или циклопропилом. Например, в одном варианте осуществления, метиленовый линкер на дифениле незамещен; в другом варианте осуществления метиленовый линкер на дифениле замещен одной $-\text{C}_{1-6}$ алкильной группой (например, $-\text{CH}_3$); и в еще одном варианте осуществления метиленовый линкер на дифениле замещен двумя $-\text{C}_{1-6}$ алкильными группами (например, двумя группами $-\text{CH}_3$); в другом варианте осуществления метиленовый линкер на дифениле замещен циклопропильной группой. Эти варианты осуществления изображены, соответственно, как:



В другом варианте осуществления R^1 обозначает $-OR^7$; R^7 выбран из H, $-C_{1-8}$ алкила, $-C_{1-3}$ алкилен- C_{6-10} арила, $-[(CH_2)_2O]_{1-3}CH_3$, $-C_{1-6}$ алкилен- $OC(O)R^{10}$, $-C_{1-6}$ алкилен- $NR^{12}R^{13}$, $-C_{1-6}$ алкилен- $C(O)R^{31}$, $-C_{0-6}$ алкиленморфолинила, $-C_{1-6}$ алкилен- SO_2-C_{1-6} алкила,



R^{10} выбран из $-C_{1-6}$ алкила, $-O-C_{1-6}$ алкила; $-O-C_{3-7}$ циклоалкила, $-CH[CH(CH_3)_2]-NH_2$ и $-CH[CH(CH_3)_2]-NHC(O)O-C_{1-6}$ алкила; R^{12} и R^{13} обозначают $-C_{1-6}$ алкил или вместе образуют $-(CH_2)_{3-6}-$, $-C(O)-(CH_2)_3-$ или $-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$; R^{31} выбран из $-O-C_{1-6}$ алкила, $-O$ -бензила и $-NR^{12}R^{13}$; и R^{32} обозначает $-CH_3$; R^{2a} обозначает $-CH_2OH$, и R^{2b} обозначает H; или R^{2a} выбран из $-CH_2OH$, $-CH_2OP(O)(OH)_2$ и $-CH_2OC(O)CH(R^{37})NH_2$, R^{2b} обозначает $-CH_3$, и R^{37} обозначает $-CH(CH_3)_2$; или R^{2a} вместе с R^7 образует $-CH_2O-CR^{18}R^{19}-$, R^{18} и R^{19} независимо выбраны из H и $-C_{1-6}$ алкила, и R^{2b} обозначает $-CH_3$; Z обозначает $-CH-$;

40

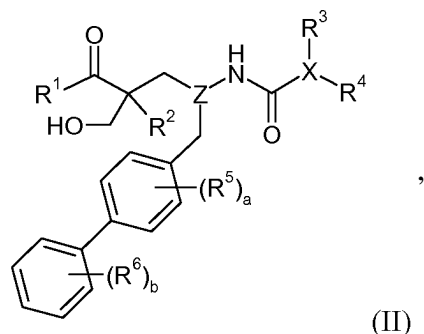
X выбран из пиразола, триазола, бензотриазола, оксазола, изоксазола, пиримидина, бензимидазола и пиридилтриазола; R^3 выбран из H; галогена; $-C_{0-5}$ алкилен-ОН; $-C_{1-6}$ алкила; $-C(O)R^{20}$; $-C_{0-1}$ алкилен- $COOR^{21}$; $-C(O)NR^{22}R^{23}$; $=O$; фенила, замещенного одним галогеном; и пиридинила; R^{20} обозначает $-C_{1-6}$ алкил; R^{21} обозначает H; и R^{22} и R^{23} независимо выбраны из $-C_{1-6}$ алкила, $-(CH_2)_2OCH_3$ и $-C_{3-7}$ циклоалкила; или R^{22} и R^{23} вместе образуют насыщенный $-C_{3-5}$ гетероцикл; R^4 выбран из H, $-OH$, $-C_{1-6}$ алкила, $-CH_2$

45

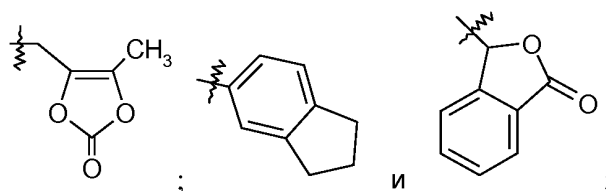
OC(O)CH(R³⁶)NH₂, -CH₂OP(O)(OH)₂, -CH[CH(CH₃)₂]-NHC(O)O-C₁₋₆алкила и бензила; a=0; b=0 или b=1, и R⁶ обозначает галоген; и метиленовый линкер на дифениле в случае необходимости замещен двумя группами -CH₃.

В другом варианте осуществления X выбран из пиразола, триазола, бензотриазола, оксазола, изоксазола и пиримидина; R³ выбран из H; галогена; -C₀₋₅алкилен-OH; -C₁₋₆алкила; -C₀₋₁алкилен-COOR²¹; -C(O)NR²²R²³; =O; фенила, замещенного одним галогеном; и пиридинила; R²¹ обозначает H; R²² и R²³ вместе образуют насыщенный -C₃₋₅гетероцикл; R⁴ выбран из H и -OH; a=0; b=0 или b=1, и R⁶ обозначает галоген; и метиленовый линкер на дифениле в случае необходимости замещен двумя группами -CH₃.

Частной группой соединений формулы I являются раскрытые во временной заявке на патент США 61/443827, поданной 17 февраля 2011. Эта группа включает соединения формулы II:

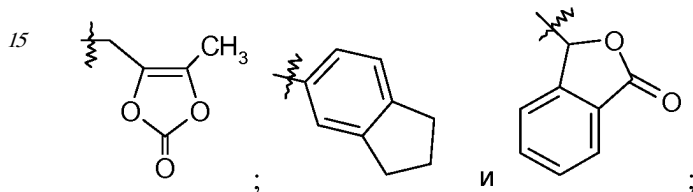


где: R¹ выбран из -OR⁷ и -NR⁸R⁹; R⁷ выбран из H; -C₁₋₆алкила; -C₁₋₃алкилен-C₆₋₁₀арила; -C₁₋₃алкилен-C₁₋₉гетероарила; -C₃₋₇циклоалкила; -[(CH₂)₂O]₁₋₃CH₃; -C₁₋₆алкилен-OC(O)R¹⁰; -CH₂-пиридина; -CH₂-пирролидина; -C₀₋₆алкиленморфолина; -C₁₋₆алкилен-SO₂-C₁₋₆алкила;



где R¹⁰ выбран из -C₁₋₆алкила, -O-C₁₋₆алкила, -C₃₋₇циклоалкила, -O-C₃₋₇циклоалкила, фенила, -O-фенила, -NR¹²R¹³ и -CH(NH₂)CH₂COOCH₃; и R¹² и R¹³ независимо выбраны из H, -C₁₋₆алкила и бензила, или R¹² и R¹³ вместе образуют -(CH₂)₃₋₆; R⁸ выбран из H; -OH; -CO(O)R¹⁴; -CH₂COOH; -O-бензила; пиридила; и -CO(S)NR¹⁵R¹⁶; где R¹⁴ выбран из H, -C₁₋₆алкила, -C₆₋₁₀арила, -OCH₂-C₆₋₁₀арила, -CH₂O-C₆₋₁₀арила и -NR¹⁵R¹⁶; и R¹⁵ и R¹⁶ независимо выбраны из H и -C₁₋₄алкила; R⁹ выбран из H; -C₁₋₆алкила; и -C(O)R¹⁷; где R¹⁷ выбран из H; -C₁₋₆алкила; -C₃₋₇циклоалкила; -C₆₋₁₀арила; и -C₁₋₉гетероарила; R² обозначает H или -CH₃; Z выбран из -CH- и -N-; X обозначает -C₁₋₉гетероарил или

частично ненасыщенный -C₃₋₅гетероцикл; R³ отсутствует или выбран из H; галогена; -C₀₋₅алкилен-OH; -NH₂; -C₁₋₆алкила; -CF₃; -C₃₋₇циклоалкила; -C₀₋₁алкилен-O-C₁₋₆алкила; -C(O)R²⁰; -C₀₋₁алкилен-C(O)OR²¹; -C(O)NR²²R²³; -NHC(O)R²⁴; фенила, в случае
 5 необходимости замещенного одной группой, выбранной из галогена, -CF₃, -OCH₃, -NHC(O)CH₃ и фенила; нафтила; пиридина; пиразина; пиразола, в случае необходимости замещенного метилом; тиафена, в случае необходимости замещенного метилом; и фурана; и R³, в случае его присутствия, присоединен к атому углерода; R²⁰ выбран из
 10 H и -C₁₋₆алкила; R²¹ выбран из H; -C₁₋₆алкила; -C₁₋₃алкилен-C₆₋₁₀арила; -C₁₋₃алкилен-C₁₋₉гетероарила; -C₃₋₇циклоалкила; -[(CH₂)₂O]₁₋₃CH₃; -C₁₋₆алкилен-OC(O)R²⁵; -CH₂-пиридина; -CH₂-пирролидина; -C₀₋₆алкиленморфолина; -C₁₋₆алкилен-SO₂-C₁₋₆алкила;



где R²⁵ выбран из -C₁₋₆алкила, -O-C₁₋₆алкила, -C₃₋₇циклоалкила, -O-C₃₋₇циклоалкила, фенила, -O-фенила, -NR²⁷R²⁸ и -CH(NH₂)CH₂COOCH₃; и R²⁷ и R²⁸ независимо выбраны из H, -C₁₋₆алкила и бензила, или R²⁷ и R²⁸ вместе образуют -(CH₂)₃₋₆; R²² и R²³ независимо выбраны из H; -C₁₋₆алкила; -CH₂COOH; -(CH₂)₂OH; -(CH₂)₂OCH₃; -(CH₂)₂SO₂NH₂; -(CH₂)₂N(CH₃)₂; -C₃₋₇циклоалкила; и -(CH₂)₂-имидазола; или R²² и R²³ вместе образуют насыщенный или частично ненасыщенный -C₃₋₅гетероцикл, в случае
 25 необходимости замещенный -OH, -COOH или -CONH₂; и в случае необходимости содержащий атом кислорода в кольце; R²⁴ выбран из -C₁₋₆алкила; -C₀₋₁алкилен-O-C₁₋₆алкила; фенила, в случае необходимости замещенного -OCH₃; и -C₁₋₉гетероарила; R⁴ отсутствует или выбран из H; -C₁₋₆алкила; и фенила или бензила, замещенного одной или более группами, выбранными из галогена, -COOH, -OCH₃, -OCF₃ и -SCF₃; и R⁴, в
 30 случае его присутствия, присоединен к атому углерода или азота; a=0 или 1; R⁵ обозначает галоген, -CH₃ или -CF₃; и b=0 или 1; R⁶ обозначает галоген; или их фармацевтически приемлемую соль.

Кроме того, конкретные соединения формулы I, которые представляют интерес,
 40 включают приведенные ниже в Примерах, а также их фармацевтически приемлемые соли.

Общие процедуры синтеза

Соединения по изобретению могут быть получены из легко доступных исходных материалов с использованием следующих общих способов, процедур, сформулированных
 45 в Примерах, или при использовании других способов, реактивов и исходных материалов, которые известны специалисту. Хотя следующие процедуры могут иллюстрировать частный вариант осуществления изобретения, следует понимать, что другие варианты осуществления изобретения могут быть аналогично осуществлены с использованием

тех же самых или подобных способов или при использовании других способов, реактивов и исходных материалов, известных специалисту. Следует также понимать, что там, где даны типичный или предпочтительный режим процесса (например, температура реакции, время, молярные соотношения реагентов, растворители, давление и т.д.), другой режим процесса может также использоваться, если не указано иное. В некоторых случаях реакции проводили при комнатной температуре, и никакое измерение фактической температуры не было осуществлено. Следует понимать, что комнатная температура может означать температуру в пределах диапазона, обычно связанного с температурой окружающей среды в лабораторной среде, и обычно будет находиться в диапазоне от приблизительно 18°C до приблизительно 30°C. В других случаях реакции проводили при комнатной температуре, и температура была фактически измерена и зарегистрирована. Хотя оптимальные условия реакции обычно варьируют в зависимости от различных параметров реакции, таких как конкретные реагенты, растворители и используемые количества, специалист может легко определить подходящие условия реакции, используя обычные процедуры оптимизации.

Дополнительно, как очевидно для специалиста, обычные защитные группы могут быть необходимыми или желательными, чтобы препятствовать вступлению определенных функциональных групп в нежелательные реакции. Выбор подходящей защитной группы для конкретной функциональной группы, а также подходящие условия и реактивы для защиты и удаления защиты таких функциональных групп, известен в данной области техники. Защитные группы, отличные от иллюстрируемых в процедурах, описанных здесь, могут использоваться, если желательно. Например, многочисленные защитные группы и их введение и удаление описаны в T. W. Greene and G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Fourth Edition, Wiley, New York, 2006, и цитируемых там ссылок.

Защитные группы для карбоксильных групп являются подходящими для того, чтобы предотвратить нежелательные реакции на карбоксильной группе, и примеры включают, но не ограничены ими, метил, этил, трет-бутил, бензил (Bn), п-метоксибензил (PMB), 9-флуоренилметил (Fm), триметилсилил (TMS), трет-бутилдиметилсилил (TBDMS), дифенилметил (бензгидрил, DPM) и т.п. Защитные группы для аминогрупп являются подходящими для того, чтобы предотвратить нежелательные реакции на аминогруппе, и примеры включают, но не ограничены ими, трет-бутоксикарбонил (BOC), тритил (Tr), бензилоксикарбонил (Cbz), 9-флуоренилметоксикарбонил (Fmoc), формил, триметилсилил (TMS), трет-бутилдиметилсилил (TBDMS) и т.п. Защитные группы для гидроксильных групп являются подходящими для того, чтобы предотвратить нежелательные реакции на гидроксильной группе, и примеры включают, но не ограничены ими, C₁₋₆-алкилы, силильные группы, включая триC₁₋₆-алкилсилильные группы, такие как триметилсилил (TMS), триэтилсилил (TES) и трет-бутилдиметилсилил (TBDMS); сложные эфиры (ацильные группы), включая C₁₋₆-алканоильные группы, такие как формил, ацетил и пивалоил, и ароматические ацильные группы, такие как бензоил; арилметильные группы, такие как бензил (Bn), п-метоксибензил (PMB), 9-флуоренилметил (Fm) и дифенилметил (бензгидрил, DPM) и т.п.

Стандартные методики и реактивы для удаления защитных групп используют, чтобы удалить защитные группы, и они могут варьировать в зависимости от того, какая группа используется. Например, гидроксид натрия или лития обычно используют, когда защитная группа для карбоксильной группы представляет собой метил, кислоту, такую как TFA или HCl, обычно используют, когда защитная группа для карбоксильной

группы представляет собой этил или трет-бутил, и $H_2/Pd/C$ может использоваться, когда защитная группа для карбоксильной группы представляет собой бензил. Защитная группа для аминогруппы BOC может быть удалена с использованием кислотного реактива, такого как TFA в DCM или HCl в 1,4-диоксане, в то время как защитная группа для аминогруппы Cbz может быть удалена с использованием условий каталитического гидрирования, таких как H_2 (1 атм.) и 10% Pd/C в спиртовом растворителе (" $H_2/Pd/C$ "). $H_2/Pd/C$ обычно используется, когда защитная группа для гидроксила представляет собой бензил, в то время как NaOH обычно используется, когда защитная группа для гидроксила представляет собой ацильную группу.

Подходящие основания для использования в этих схемах включают, для иллюстрации, а не для ограничения, карбонат калия, карбонат кальция, карбонат натрия, триэтиламин, пиридин, 1,8-диазацикло-[5.4.0]ундец-7-ен (DBU), N,N-диизопропилэтиламин (DIPEA), 4-метилморфолин, гидроксид натрия, гидроксид калия, трет-бутоксид калия и гидриды металлов.

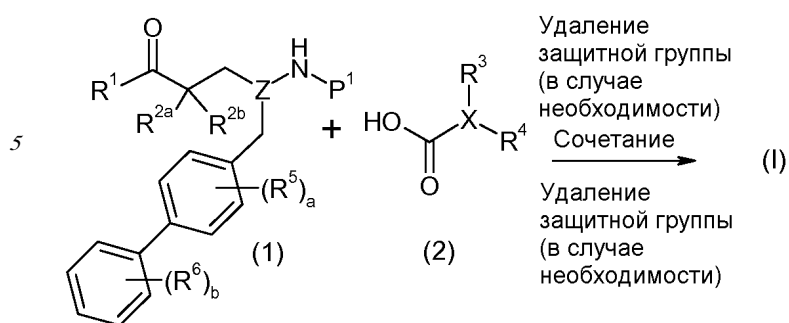
Подходящие инертные разбавители или растворители для использования в этих схемах включают, посредством иллюстрации, а не для ограничения, тетрагидрофуран (THF), ацетонитрил (MeCN), N,N-диметилформамид (DMF), N,N-диметилацетамид (DMA), диметилсульфоксид (DMSO), толуол, дихлорметан (DCM), хлороформ ($CHCl_3$), тетрахлорметан (CCl_4), 1,4-диоксан, метанол, этанол, вода и т.п.

Подходящий реагент сочетания карбоновая кислота/амин включает бензотриазол-1-илокситрис(диметиламино)фосфония гексафторфосфат (BOP), бензотриазол-1-илокситрипириролидинофосфония гексафторфосфат (PyBOP), N,N,N',N'-тетраметил-О-(7-азабензотриазол-1-ил)урония гексафторфосфат (HATU), (2-(6-хлор-1Н-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметиламиния гексафторфосфат) (HCTU), 1,3-дициклогексилкарбодиимид (DCC), N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимид (EDCI), карбонилдиимидазол (CDI), 1-гидроксибензотриазол (HOBt) и т.п. Реакции сочетания проводят в инертном разбавителе в присутствии основания, такого как DIPEA, и осуществляют в обычных условиях формирования амидной связи.

Все реакции обычно проводят при температуре в пределах диапазона приблизительно от $-78^\circ C$ до $100^\circ C$, например, при комнатной температуре. Реакции могут быть проверены при помощи тонкослойной хроматографии (TLC), высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) и/или LCMS до завершения. Реакции могут быть полностью завершены в течение нескольких минут или могут занимать часы, обычно от 1-2 часов и до 48 часов. После завершения полученная смесь или продукт реакции могут быть далее обработаны с получением желаемого продукта. Например, полученная смесь или продукт реакции могут быть подвергнуты одной или более следующих процедур: концентрация или разделение (например, между EtOAc и водой или между 5%-ым THF в EtOAc и 1М фосфорной кислоты); экстракция (например, с использованием EtOAc, $CHCl_3$, DCM, хлороформа); промывка (например, насыщенным водным раствором NaCl, насыщенным водным раствором $NaHCO_3$, Na_2CO_3 (5%), $CHCl_3$ или 1М NaOH); высушивание (например, над $MgSO_4$, над Na_2SO_4 или в вакууме); фильтрование; кристаллизация (например, из EtOAc и гексанов); концентрация (например, в вакууме); и/или очистка (например, хроматография на силикагеле, флэш-хроматография, препаративная ВЭЖХ, ВЭЖХ с обратной фазой или кристаллизация).

Соединения формулы I, а также их соли, могут быть получены, как показано на Схеме I:

Схема I



15

Процесс включает стадию сочетания соединения 1 с соединением 2, где R^1 , R^{2a} , R^{2b} , R^3 - R^6 , X, Z, a и b имеют значения, определенные для формулы I, и P^1 обозначает H или подходящую защитную группу для аминогруппы, примеры которой включают трет-бутоксикарбонил, тритил, бензилоксикарбонил, 9-флуоренилметоксикарбонил, формил, триметилсилил и трет-бутилдиметилсилил. Когда P^1 обозначает защитную группу для аминогруппы, процесс дополнительно включает удаление защитной группы из соединения формулы 1, до или in situ со стадией сочетания.

20

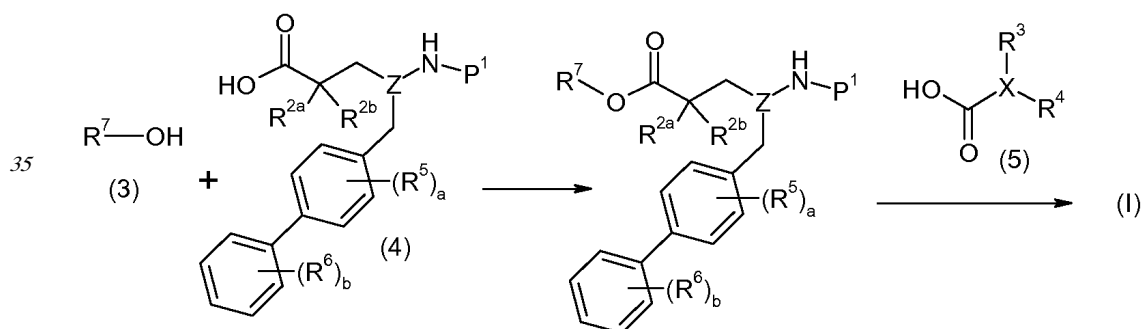
В случаях, где R^1 обозначает такую группу, как $-\text{OCH}_3$ или $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, стадия сочетания может сопровождаться стадией удаления защитной группы, чтобы обеспечить соединение формулы I, где R^1 обозначает такую группу, как $-\text{OH}$. Таким образом, один способ получения соединений по изобретению включает сочетание соединений 1 и 2 с дополнительной стадией удаления защитной группы с образованием соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли.

25

Способы получения соединения 1 описаны в Примерах. Соединение 2 обычно коммерчески доступно или может быть получено с использованием процедур, которые известны в данной области техники.

Соединения формулы I, а также их соли, могут также быть получены, как показано на Схеме II:

Схема II

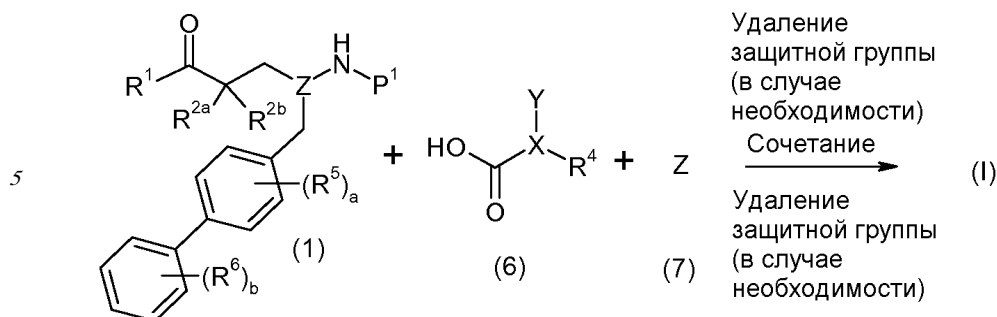


40

В этом способе соединение 3 подвергают сочетанию с соединением 4, амин подвергают удалению защитной группы, и промежуточное соединение затем подвергают сочетанию с 5 с получением соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли. Способы получения соединения 4 описаны в Примерах. Соединения 3 и 5 обычно коммерчески доступны или могут быть получены с использованием процедур, которые известны в данной области техники.

Соединения формулы I, а также их соли могут также быть получены как показано на Схеме III:

Схема III



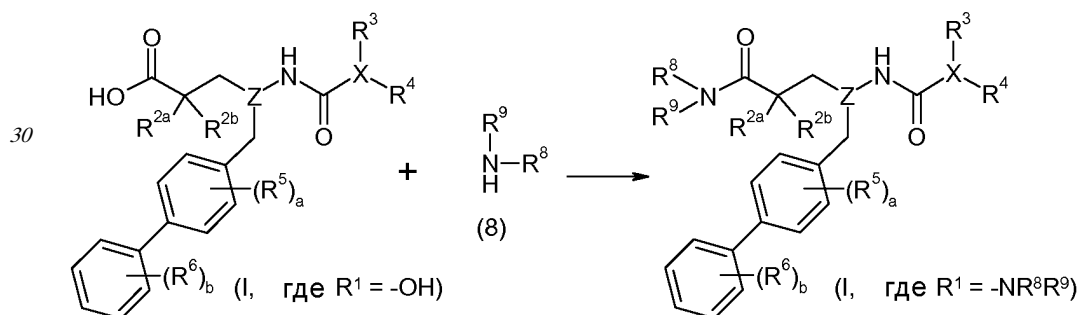
10 На первой стадии соединение 1 подвергают сочетанию с соединением 6, и соединение 6 подвергают сочетанию с соединением 7, где Y и Z вступают в реакцию in situ с образованием группы R³. Например, когда R³ обозначает -C(O)NR²²R²³, Y обозначает -COOH, и Z обозначает HNR²²R²³. Альтернативно, соединение 6 сначала подвергают сочетанию с соединением 7, и полученное соединение затем подвергают сочетанию с соединением 1. Как в случае Схемы I, в случаях, когда R¹ обозначает такую группу, как -OCH₃ или -OCH₂CH₃, стадия сочетания может сопровождаться стадией удаления защитной группы, чтобы обеспечить соединение формулы I, где R¹ обозначает такую группу, как -OH. Таким образом, один способ получения соединений по изобретению

15

20 включает сочетание соединений 1, 2 и 3 с дополнительной стадией удаления защитной группы с образованием соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли. Соединения 6 и 7 обычно коммерчески доступны или могут быть получены с использованием процедур, которые известны в данной области техники.

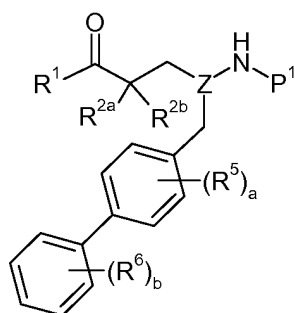
25 Соединения формулы I, а также их соли могут также быть получены, как показано на Схеме IV:

Схема IV



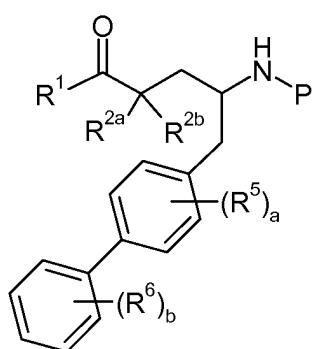
35 Эта реакция также представляет собой стандартную реакцию сочетания между соединением формулы I, где R¹ обозначает -OH, и соединением 8, приводящую к соединению формулы I, где R¹ обозначает -NR⁸R⁹.

40 Некоторые промежуточные соединения, описанные здесь, являются новыми, и соответственно, такие соединения приведены как дальнейшие аспекты изобретения, включая, например, соединения формулы 1 или их соли:

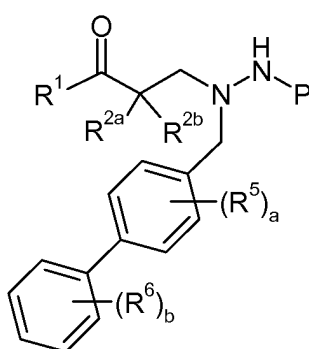


(1),

где P^1 обозначает H или защитную группу для аминогруппы, выбранную из трет-бутоксикарбонила, тритила, бензилоксикарбонила, 9-флуоренилметоксикарбонила, формила, триметилсилила и трет-бутилдиметилсилила; и R^1 , R^{2a} , R^{2b} , R^5 , R^6 , Z, a и b имеют значения, определенные для формулы I. В одном частном варианте осуществления Z обозначает -CH-, и в другом частном варианте осуществления Z обозначает -N-. Эти варианты осуществления могут быть изображены как формулы 1a и 1b, соответственно:

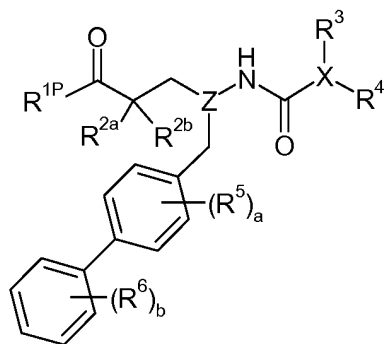


(1a) и



(1b).

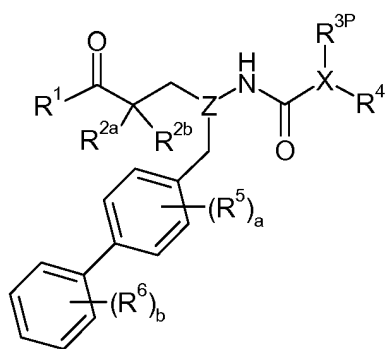
Другое промежуточное соединение по изобретению имеет формулу 9 или его соль:



(9),

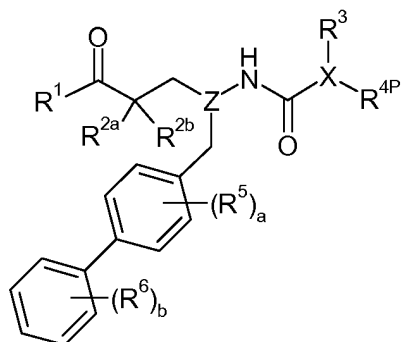
где R^{1P} выбран из -O- P^3 , -NHP² и -NH(O- P^4); где P^2 обозначает защитную группу для аминогруппы, выбранную из трет-бутоксикарбонила, тритила, бензилоксикарбонила, 9-флуоренилметоксикарбонила, формила, триметилсилила и трет-бутилдиметилсилила;

P^3 обозначает защитную группу для карбоксильной группы, выбранную из метила, этила, трет-бутила, бензила, п-метоксибензила, 9-флуоренилметила, триметилсилила, трет-бутилдиметилсилила и дифенилметила; P^4 обозначает защитную группу для гидроксила, выбранную из -C₁₋₆алкила, триC₁₋₆алкилсилила, -C₁₋₆алканоила, бензоила, бензила, п-метоксибензила, 9-флуоренилметила и дифенилметила; и R^{2a} , R^{2b} , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , a, b, Z и X имеют значения, определенные для формулы I. Другое промежуточное соединение по изобретению имеет формулу 10 или его соль:



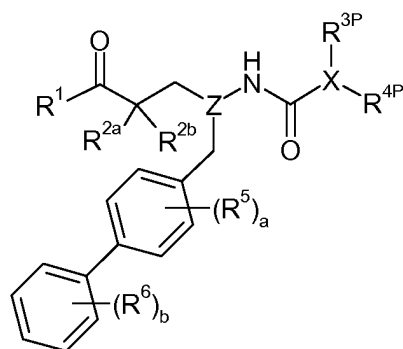
(10),

где R^{3P} выбран из -C₀₋₅алкилен-O-P⁴, -C₀₋₁алкилен-COO-P³ и фенила, замещенного -O-P⁴; P³ обозначает защитную группу для карбоксильной группы, выбранную из метила, этила, трет-бутила, бензила, п-метоксибензила, 9-флуоренилметила, триметилсилила, трет-бутилдиметилсилила и дифенилметила; P⁴ обозначает защитную группу для гидроксила, выбранную из -C₁₋₆алкила, триC₁₋₆алкилсилила, -C₁₋₆алканоила, бензоила, бензила, п-метоксибензила, 9-флуоренилметила и дифенилметила; и R¹, R^{2a}, R^{2b}, R⁴, R⁵, R⁶, a, b, Z и X имеют значения, определенные для формулы I. Другое промежуточное соединение по изобретению имеет формулу 11 или его соль:



(11),

где R^{4P} выбран из -O-P⁴; -C₁₋₂алкилен-COO-P³; и фенила или бензила, замещенного -COO-P³; P³ обозначает защитную группу для карбоксильной группы, выбранную из метила, этила, трет-бутила, бензила, п-метоксибензила, 9-флуоренилметила, триметилсилила, трет-бутилдиметилсилила и дифенилметила; P⁴ обозначает защитную группу для гидроксила, выбранную из -C₁₋₆алкила, триC₁₋₆алкилсилила, -C₁₋₆алканоила, бензоила, бензила, п-метоксибензила, 9-флуоренилметила и дифенилметила; и R¹, R^{2a}, R^{2b}, R³, R⁵, R⁶, a, b, Z и X имеют значения, определенные для формулы I. Еще одно промежуточное соединение по изобретению имеет формулу 12 или его соль:



(12),

где R^{3P} выбран из $-C_{0-5}$ алкилен- $O-P^4$, $-C_{0-1}$ алкилен- $COO-P^3$ и фенила, замещенного $-O-P^4$; R^{4P} выбран из $-O-P^4$; $-C_{1-2}$ алкилен- $COO-P^3$; и фенила или бензила, замещенного $-COO-P^3$; P^3 обозначает защитную группу для карбоксильной группы, выбранную из метила, этила, трет-бутила, бензила, п-метоксибензила, 9-флуоренилметила, триметилсилила, трет-бутилдиметилсилила и дифенилметила; P^4 обозначает защитную группу для гидроксила, выбранную из $-C_{1-6}$ алкила, три- C_{1-6} алкилсилила, $-C_{1-6}$ алканоила, бензоила, бензила, п-метоксибензила, 9-флуоренилметила и дифенилметила; и R^1 , R^{2a} , R^{2b} , R^5 , R^6 , a, b, Z и X имеют значения, определенные для формулы I. Таким образом, другой способ получения соединений по изобретению включает удаление защитной группы из соединения формулы 1, 9, 10, 11, 12 или его соли.

Дальнейшие детали относительно конкретных условий реакции и других процедур для получения репрезентативных соединений по изобретению или промежуточных соединений описаны в Примерах, приведенных ниже.

Полезность

Соединения по изобретению обладают неприлизин-(NEP) ингибирующей активностью, то есть, соединения могут ингибировать ферментативную активность катализатора. В другом варианте осуществления соединения не показывают значительную ингибирующую активность в отношении ангиотензинпревращающего фермента. Одной мерой способности соединения ингибировать активность NEP является константа ингибирования (pK_i). Значение pK_i представляет собой отрицательный логарифм к основанию 10 константы диссоциации (K_i), обычно выражаемый в молярных единицах.

Соединениями по изобретению, представляющими особенный интерес, являются те, которые имеют pK_i в отношении NEP, больше или равный 6,0, особенно те, которые имеют pK_i , больше или равный 7,0, и еще более конкретно те, которые имеют pK_i , больше или равный 8,0. В одном варианте осуществления, соединения, представляющие интерес, имеют pK_i в диапазоне 6,0-6,9; в другом варианте осуществления соединения, представляющие интерес, имеют pK_i в диапазоне 7,0-7,9; в еще одном варианте осуществления соединения, представляющие интерес, имеют pK_i в диапазоне 8,0-8,9; и в другом варианте осуществления соединения, представляющие интерес, имеют pK_i в диапазоне, больше или равном 9,0. Такие значения могут быть определены методиками, которые являются известными в данной области техники, а также в тестах, описанных здесь.

Другой мерой способности соединения ингибировать активность NEP является кажущаяся константа ингибирования (IC_{50}), которая является молярной концентрацией

соединения, приводящей к полумаксимальному ингибированию преобразования субстрата ферментом NEP. Значение pIC_{50} представляет собой отрицательный логарифм к основанию 10 IC_{50} . Соединения по изобретению, которые являются особенно интересными, включают те, которые показывают pIC_{50} для NEP, больше или равный приблизительно 5,0. Соединения, представляющие интерес, также включают те, которые имеют pIC_{50} для NEP $\geq$ приблизительно 6,0 или pIC_{50} для NEP $\geq$ приблизительно 7,0. В другом варианте осуществления соединения, представляющие интерес, имеют pIC_{50} для NEP в пределах диапазона приблизительно 7,0-10,0; и в другом варианте осуществления в пределах диапазона приблизительно 8,0-11,0, например, в пределах диапазона приблизительно 8,0-10,0.

Отмечено, что в некоторых случаях соединения по изобретению могут обладать слабой ингибирующей активностью в отношении NEP. В таких случаях специалисту будет понятно, что эти соединения, тем не менее, имеют полезность как инструментальные средства для исследования.

Примеры тестов для определения свойств соединений по изобретению, таких как NEP-ингибирующая активность, описаны в Примерах и включают, в качестве иллюстрации, а не для ограничения, тесты, которые измеряют ингибирование NEP (описанные в Тесте 1). Пригодные вторичные тесты включают тесты, которые измеряют ингибирование ACE (также описанные в Тесте 1) и ингибирование аминопептидазы P (APP) (описанные в Sulpizio et al. (2005) JPET 315:1306-1313). Фармакодинамический тест по оценке *in vivo* ингибирующего потенциала в отношении ACE и NEP у анестезированных крыс описан в Тесте 2 (см. также Seymour et al. (1985) Hypertension 7 (Suppl I):I-35-I-42 и Wigle et al. (1992) Can. J. Physiol. Pharmacol. 70:1525-1528), где ингибирование ACE измеряют как процент ингибирования вазопрессорного ответа ангиотензина I, а ингибирование NEP измеряют как увеличенный выход циклического гуанозин-3',5'-монофосфата (цГМФ) в моче.

Существует множество тестов *in vivo*, которые могут использоваться для установления дополнительной полезности соединений по изобретению. Модель находящейся в сознании крысы со спонтанной гипертензией (SHR) представляет собой ренин-зависимую модель гипертензии и описана в Тесте 3. См. также Intengan et al. (1999) Circulation 100 (22):2267-2275 и Badyal et al. (2003) Indian Journal of Pharmacology 35:349-362. Модель находящейся в сознании крысы с ацетатной солью дезоксикортикостерона (DOCA-соль) представляет собой объем-зависимую модель гипертензии, которая является пригодной для измерения активности NEP и описана в Тесте 4. См. также Trapani et al. (1989) J. Cardiovasc. Pharmacol. 14:419-424, Intengan et al. (1999) Hypertension 34(4):907-913, и Badyal et al. (2003) выше). Модель DOCA-соли особенно полезна для оценки способности тестируемого соединения снижать кровяное давление, а также для измерения способности тестируемого соединения предотвращать или задерживать повышение кровяного давления. Модель гипертензии на чувствительных к соли крысах линии Dahl (DSS) представляет собой модель артериальной гипертензии, которая является чувствительной к диетической соли (NaCl) и описана в Тесте 5. См. также Rapp (1982) Hypertension 4:753-763. Монокроталиновая модель легочной артериальной гипертензии у крыс, описанная, например, в Kato et al. (2008) J. Cardiovasc. Pharmacol. 51 (1):18-23, является надежным показателем клинической эффективности лечения легочной артериальной гипертензии. Модели сердечной недостаточности на животных включают крысиную модель DSS для сердечной недостаточности и модель аорто-кавальной фистулы (шунт AV), последняя из которых описана, например, в Norling et al. (1996) J.

Amer. Soc. Nephrol. 7:1038-1044. Другие модели животных, такие как тесты на нагреваемой пластине, щелчка хвоста и формалиновый, могут использоваться для измерения анальгезирующих свойств соединений по изобретению, а также модель нейропатической боли с лигированием спинального нерва (SNL). См., например, Malmberg et al. (1999) Current Protocols in Neuroscience 8.9.1-8.9.15.

Ожидается, что соединения по изобретению будут ингибировать фермент NEP в любом из тестов, упомянутых выше, или тестов подобной природы. Таким образом, вышеупомянутые тесты пригодны для определения терапевтической полезности соединений по изобретению, например, их полезности в качестве антигипертензивных средств или средств против диареи. Другие свойства и полезность соединений по изобретению могут быть продемонстрированы с использованием других тестов *in vitro* и *in vivo*, известных специалисту. Соединения формулы I могут быть активными лекарственными средствами, а также пролекарствами. Таким образом, обсуждая активность соединений по изобретению, следует понимать, что любые такие пролекарства могут не показывать ожидаемую активность в тесте, но, как ожидается, покажут желаемую активность в ходе метаболизма.

Ожидается, что соединения по изобретению будут полезны для лечения и/или профилактики медицинских состояний, чувствительных к ингибированию NEP. Таким образом, ожидается, что пациенты, страдающие заболеванием или нарушением, которое может быть вылечено путем ингибирования фермента NEP или увеличения уровней его пептидных субстратов, могут быть вылечены путем введения терапевтически эффективного количества соединения по изобретению. Например, ожидается, что ингибируя NEP, соединения потенцируют биологические действия эндогенных пептидов, которые метаболизируются NEP, таких как натрийуретические пептиды, бомбезин, брадикинин, кальцитонин, эндотелины, энкефалины, нейротензин, вещество P и вазоактивный интестинальный пептид. Таким образом, ожидается, что эти соединения будут иметь другие физиологические действия, например, на почечную, центральную нервную, репродуктивную и желудочно-кишечную системы.

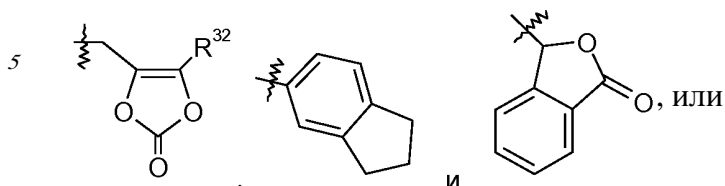
В одном варианте осуществления изобретения пациентов, страдающих заболеванием или нарушением, которое может быть вылечено путем ингибирования фермента NEP, лечат, вводя соединение по изобретению, которое находится в его активной форме, то есть соединение формулы I, где R^1 выбран из $-OR^7$ и $-NR^8R^9$, R^7 обозначает H, R^8 обозначает H или $-OH$, R^9 обозначает H, и R^{2a} , R^{2b} , R^3 - R^6 , a, b, Z и X имеют значения, определенные для формулы I.

В другом варианте осуществления изобретения пациентов лечат, вводя соединение, которое метаболизируется *in vitro* с образованием соединения формулы I, где R^1 выбран из $-OR^7$ и $-NR^8R^9$, R^7 обозначает H, R^8 обозначает H или $-OH$, R^9 обозначает H, и R^{2a} , R^{2b} , R^3 - R^6 , a, b, Z и X имеют значения, определенные для формулы I. В одном варианте осуществления изобретения пациентов лечат, вводя соединение, которое метаболизируется *in vitro* с образованием соединения формулы VI, где R^1 обозначает $-OR^7$ и R^7 обозначает H.

В другом варианте осуществления изобретения пациентов лечат, вводя соединение по изобретению, которое находится в форме его пролекарства по группе R^1 , то есть соединение формулы I, где:

R^1 обозначает $-OR^7$; и R^7 выбран из $-C_{1-8}$ алкила, $-C_{1-3}$ алкилен- C_{6-10} арила, $-C_{1-3}$ алкилен- C_{1-9} гетероарила, $-C_{3-7}$ циклоалкила, $-[(CH_2)_2O]_{1-3}CH_3$, $-C_{1-6}$ алкилен-OC

(O)R¹⁰, -C₁₋₆алкилен-NR¹²R¹³, -C₁₋₆алкилен-C(O)R³¹, -C₀₋₆алкиленморфолина,
-C₁₋₆алкилен-SO₂-C₁₋₆алкила,



10 R¹ обозначает -NR⁸R⁹; R⁸ выбран из -CO(O)R¹⁴, -CH₂COOH, -О-бензила, пиридила и
-CO(S)NR¹⁵R¹⁶; и R⁹ обозначает H; или

R¹ обозначает -NR⁸R⁹; R⁸ выбран из -CO(O)R¹⁴, -CH₂COOH, -О-бензила, пиридила и
-CO(S)NR¹⁵R¹⁶; и R⁹ обозначает -C₁₋₆алкил или -C(O)R¹⁷;

15 R¹ обозначает -NR⁸R⁹; R⁸ выбран из H или -ОН; и R⁹ выбран из -C₁₋₆алкила и -C
(O)R¹⁷;

R¹ обозначает -OR⁷, и R^{2a} вместе с R⁷ образует -CH₂O-CR¹⁸R¹⁹-; или

20 R¹ обозначает -NR⁸R⁹, и R^{2a} вместе с R⁸ образует -CH₂O-C(O)-;

и R^{2b}, R¹⁰, R¹²-R¹⁷, R³¹, R³², R³-R⁶, a, b, Z и X имеют значения, определенные для
формулы I. В одном варианте осуществления пациентов лечат, вводя соединение по
изобретению, которое находится в форме его пролекарства по группе R¹ и имеет
формулу III, IV, V или VI.

Сердечно-сосудистые заболевания

Потенцируя эффекты вазоактивных пептидов, таких как натрийуретические пептиды
и брадикинин, соединения по изобретению, как ожидают, найдут применение в лечении
и/или профилактике медицинских состояний, таких как сердечно-сосудистые заболевания.
30 См., например, Roques et al. (1993) Pharmacol. Rev. 45:87-146 и Dempsey et al. (2009) Amer.
J. of Pathology 174(3):782-796. Особенно интересные сердечно-сосудистые заболевания
включают гипертензию и сердечную недостаточность. Гипертензия включает, для
иллюстрации, а не для ограничения: первичную гипертензию, которая также упоминается
как эссенциальная гипертензия или идиопатическая гипертензия; вторичную
35 гипертензию; гипертензию с сопутствующим заболеванием почек; тяжелую гипертензию
с сопутствующим заболеванием почек или без него; легочную гипертензию, включая
легочную артериальную гипертензию; и резистентную гипертензию. Сердечная
недостаточность включает, для иллюстрации, а не для ограничения: застойную
сердечную недостаточность; острую сердечную недостаточность; хроническую
40 сердечную недостаточность, например, со сниженной фракцией левожелудочкового
выброса (также называемую систолической сердечной недостаточностью) или с
сохраненной фракцией левожелудочкового выброса (также называемую диастолической
сердечной недостаточностью); и острую и хроническую декомпенсированную сердечную
недостаточность, с сопутствующим заболеванием почек или без него. Таким образом,
45 один вариант осуществления изобретения относится к способу лечения гипертензии, в
частности, первичной гипертензии или легочной артериальной гипертензии,
включающему введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения
по изобретению.

Для лечения первичной гипертензии терапевтически эффективное количество обычно

представляет собой количество, которое является достаточным для понижения кровяного давления у пациента. Это заболевание включает как гипертензию от легкой до умеренной, так и тяжелую гипертензию. При использовании для лечения гипертензии, соединение может вводиться в комбинации с другими терапевтическими средствами, такими как антагонисты альдостерона, ингибиторы альдостерон синтазы, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и ингибиторы ангиотензин/неприлизин-превращающего фермента двойного действия, активаторы и стимуляторы ангиотензин-превращающего фермента 2 (АСЕ2), вакцины ангиотензина, антидиабетические средства, антилипидные средства, антитромбические средства, антагонисты рецептора АТ₁ и антагонист рецептора АТ₁/ингибиторы неприлизина двойного действия, антагонисты β_1 -адренергического рецептора, антагонист β -адренергического рецептора/антагонисты α_1 -рецептора двойного действия, блокаторы кальциевых каналов, диуретики, антагонисты рецептора эндотелина, ингибиторы эндотелин-превращающего фермента, ингибиторы неприлизина, натрийуретические пептиды и их аналоги, антагонисты рецептора выведения натрийуретического пептида, доноры оксида азота, нестероидные противовоспалительные средства, ингибиторы фосфодиэстеразы (в частности, ингибиторы PDE-V), агонисты рецептора простагландина, ингибиторы ренина, растворимые стимуляторы и активаторы гуанилатциклазы, и их комбинации. В одном частном варианте осуществления изобретения, соединение по изобретению комбинируют с антагонистом рецептора АТ₁, блокатором кальциевых каналов, диуретиком или их комбинацией и используют для лечения первичной гипертензии. В другом частном варианте осуществления изобретения, соединение по изобретению комбинируют с антагонистом рецептора АТ₁ и используют для лечения гипертензии с сопутствующим заболеванием почек. При использовании для лечения резистентной гипертензии, соединение может вводиться в комбинации с другими терапевтическими средствами, такими как ингибиторы альдостерон синтазы.

Для лечения легочной артериальной гипертензии, терапевтически эффективное количество представляет собой обычно количество, которое является достаточным для снижения резистентности сосудов легких. Другие цели терапии состоят в том, чтобы улучшить способность пациента к нагрузке. Например, в клинических условиях терапевтически эффективное количество может быть количеством, которое улучшает способность пациента к комфортной ходьбе в течение 6 минут (охватывающей расстояние приблизительно 20-40 метров). При использовании для лечения легочной артериальной гипертензии, соединение может вводиться в комбинации с другими терапевтическими средствами, такими как антагонисты α -адренергического рецептора, антагонисты β_1 -адренергического рецептора, агонисты β_2 -адренергического рецептора, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, антикоагулянты, блокаторы кальциевых каналов, диуретики, антагонисты рецептора эндотелина, ингибиторы PDE-V, аналоги простагландина, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, и их комбинации. В одном частном варианте осуществления изобретения, соединение по изобретению комбинируют с ингибитором PDE-V или селективным ингибитором обратного захвата серотонина и используют для лечения легочной артериальной гипертензии.

Другой вариант осуществления изобретения относится к способу лечения сердечной недостаточности, в частности, застойной сердечной недостаточности (включая как систолическую, так и диастолическую застойную сердечную недостаточность), включающему введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения

по изобретению. Как правило, терапевтически эффективное количество представляет собой количество, которое является достаточным для снижения кровяного давления и/или улучшения функции почек. В клинических условиях, терапевтически эффективное количество может быть количеством, которое является достаточным для улучшения

сердечной гемодинамики, например, снижения давления заклинивания, давления в правом предсердии, давления наполнения и сопротивления сосудов. В одном варианте осуществления соединения вводят во внутривенной лекарственной форме. При использовании для лечения сердечной недостаточности соединение может вводиться в комбинации с другими терапевтическими средствами, такими как антагонисты

рецептора аденозина, брейкеры конечного продукта усиленного гликозилирования, антагонисты альдостерона, антагонисты рецептора AT_1 , антагонисты β_1 -адренергического рецептора, антагонист β -адренергического рецептора/антагонисты α_1 -рецептора двойного действия, ингибиторы химазы, дигоксин, диуретики, ингибиторы

эндотелин-превращающего фермента (ECE), антагонисты рецептора эндотелина, натрийуретические пептиды и их аналоги, антагонисты рецептора выведения натрийуретического пептида, доноры оксида азота, аналоги простагландина, ингибиторы PDE-V, растворимые активаторы и стимуляторы гуанилатциклазы и антагонисты рецептора вазопрессина. В одном частном варианте осуществления изобретения, соединение по изобретению комбинируют с антагонистом альдостерона, антагонистом β_1 -адренергического рецептора, антагонистом рецептора AT_1 или диуретиком и используют для лечения застойной сердечной недостаточности.

Диарея

Ожидается, что как ингибиторы NEP, соединения по изобретению будут ингибировать разложение эндогенных энкефалинов, и таким образом такие соединения могут также найти применение для лечения диареи, включая инфекционную и секреторную/водянистую диарею. См., например, Baumer et al. (1992) Gut 33:753-758; Farthing (2006) Digestive Diseases 24:47-58; и Marçais-Collado (1987) Eur. J. Pharmacol. 144(2):125-132. При использовании для лечения диареи соединения по изобретению могут быть

скомбинированы с одним или более дополнительными антидиарейными средствами.

Заболевания почек

Ожидается, что потенцируя эффекты вазоактивных пептидов, таких как натрийуретические пептиды и брадикинин, соединения по изобретению будут усиливать функцию почек (см. Chen et al. (1999) Circulation 100:2443-2448; Lipkin et al. (1997) Kidney Int. 52:792-801; и Dussaule et al. (1993) Clin. Sci. 84:31-39) и могут найти применение в лечении и/или профилактике заболеваний почек. Представляющие особый интерес заболевания почек включают диабетическую нефропатию, хроническое заболевание почек, протеинурию и, особенно, острое повреждение почек или острый отказ почек (см. Sharkovska et al. (2011) Clin. Lab. 57:507-515 and Newaz et al. (2010) Renal Failure 32: 384-390). При использовании для лечения заболевания почек соединение может вводиться в комбинации с другими терапевтическими средствами, такими как ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, антагонисты рецептора AT_1 и диуретики.

Профилактическая терапия

Также ожидается, что потенцируя эффекты натрийуретических пептидов, соединения по изобретению будут пригодны для использования в профилактической терапии вследствие антигипертрофических и антифиброзных эффектов натрийуретических пептидов (см. Potter et al. (2009) Handbook of Experimental Pharmacology 191:341-366), например, в предотвращении прогрессии сердечной недостаточности после инфаркта

миокарда, предотвращении артериального рестеноза после пластической операции на сосудах, предотвращении утолщения стенок кровеносного сосуда после сосудистых операций, предотвращении атеросклероза и предотвращении диабетической вазопатии.

Глаукома

Ожидается, что потенцируя эффекты натрийуретических пептидов, соединения по изобретению будут пригодны для лечения глаукомы. См., например, Diestelhorst et al. (1989) *International Ophthalmology* 12:99-101. При использовании для лечения глаукомы соединения по изобретению могут быть скомбинированы с одним или более дополнительными средствами против глаукомы.

Облегчение боли

Ожидается, что как ингибиторы NEP, соединения по изобретению будут ингибировать разложение эндогенных энкефалинов, и таким образом, такие соединения могут также найти применение в качестве анальгетиков. См., например, Roques et al. (1980) *Nature* 288:286-288 и Thanawala et al. (2008) *Current Drug Targets* 9:887-894. При использовании для лечения боли соединения по изобретению могут быть скомбинированы с одним или более дополнительными антиноцицептивными лекарственными средствами, такими как ингибиторы аминопептидазы N или дипептидил пептидазы, нестероидными противовоспалительными агентами, ингибиторами обратного захвата моноамина, миорелаксантами, антагонистами рецептора NMDA, агонистами рецептора опиоида, агонистами 5-HT_{1D} рецептора серотонина и трициклическими антидепрессантами.

Другие применения

Вследствие их ингибирующих свойств в отношении NEP, соединения по изобретению, как также ожидается, будут полезны как противокашлевые средства, а также найдут применение в лечении портальной гипертензии, связанной с циррозом печени (см. Sansoe et al. (2005) *J. Hepatol.* 43:791-798), рака (см. Vesely (2005) *J. Investigative Med.* 53:360-365), депрессии (см. Noble et al. (2007) *Exp. Opin. Ther. Targets* 11:145-159), менструальных нарушений, прерванных родов, преэклампсии, эндометриоза, репродуктивных нарушений (например, мужского и женского бесплодия, поликистозного овариального синдрома, отторжения имплантата) и мужской и женской половой дисфункции, включая мужскую эректильную дисфункцию и женское нарушение полового возбуждения. Более конкретно ожидается, что соединения по изобретению будут полезны в лечении женской половой дисфункции (см. Pryde et al. (2006) *J. Med. Chem.* 49:4409-4424), которая часто определяется как трудность или неспособность пациентки найти удовлетворение в сексуальном отношении. Это покрывает различные разнообразные женские половые нарушения, включая, для иллюстрации, а не для ограничения, нарушение, связанное с гипоактивным либидо, нарушение полового возбуждения, нарушение оргазма и болевое половое расстройство. При использовании для лечения таких нарушений, особенно женской половой дисфункции, соединения по изобретению могут быть скомбинированы с одним или более следующих вторичных средств: ингибиторы PDE-V, агонисты допамина, агонисты и/или антагонисты рецептора эстрогена, андрогены и эстрогены. Также ожидается, что вследствие их ингибирующих свойств в отношении NEP, соединения по изобретению будут иметь противовоспалительные свойства и, как ожидается, будут иметь полезность как таковые, особенно при использовании в комбинации со статинами.

Недавние исследования позволяют предположить, что NEP играет роль в регуляции функции нервов при инсулиндефицитном диабете и вызванном питанием ожирении. Correy et al. (2011) *Neuropharmacology* 60:259-266. Поэтому, вследствие их ингибирующих свойств в отношении NEP, соединения по изобретению, как также ожидается, будут

полезны в обеспечении защиты от повреждения нервов, вызванного диабетом, или вызванного питанием ожирения.

Количество соединения по изобретению, вводимого на дозу, или общее количество, вводимое в сутки, может быть определено предварительно, или оно может быть
 5 определено на базе индивидуального пациента с учетом многочисленных факторов, включая природу и серьезность состояния пациента, подвергаемое лечению состояние, возраст, массу тела и общее состояние здоровья пациента, переносимость активного
 10 средства у пациента, путь введения, фармакологические факторы, такие как активность, эффективность, фармакокинетические и токсикологические профили соединения и любых вводимых вторичных средств, и т.п. Лечение пациента, страдающего
 заболеванием или медицинским состоянием (таким как гипертензия), может начаться с предварительно определенной дозировки или дозировки, определенной лечащим
 15 врачом, и продолжаться в течение времени, необходимого для предотвращения, облегчения, подавления или облегчения симптомов заболевания или медицинского состояния. Пациентов, переносящих такое лечение, обычно проверяют на обычном
 основании, чтобы определить эффективность терапии. Например, при лечении гипертензии измерения кровяного давления могут использоваться, чтобы определить
 20 эффективность лечения. Подобные индикаторы для других заболеваний и состояний, описанных здесь, являются известными и легко доступны для лечащего врача. Непрерывный контроль врачом обеспечит введение оптимального количества
 соединения по изобретению в любое данное время, а также облегчение определения продолжительности лечения. Оно имеет специфическое значение, когда также вводят
 25 вторичные средства, поскольку их выбор, дозировка и продолжительность терапии может также потребовать корректировки. Таким образом, режим лечения и схема введения могут быть скорректированы в ходе терапии так, чтобы вводить самое низкое
 количество активного средства, которое показывает желаемую эффективность, и, дополнительно, чтобы это введение продолжалось только, пока оно необходимо для
 успешного лечения заболевания или медицинского состояния.

Инструменты для исследований

30 Так как соединения по изобретению обладают ингибирующей активностью в отношении фермента NEP, такие соединения также полезны как инструментальные исследовательские средства для того, чтобы исследовать или изучать биологические системы или образцы, имеющие фермент NEP, например, изучать заболевания, где
 35 играет роль фермент NEP или его пептидные субстраты. Любая подходящая биологическая система или образец, имеющий фермент NEP, могут использоваться в таких исследованиях, которые могут проводиться *in vitro* или *in vivo*. Репрезентативные биологические системы или образцы, подходящие для таких исследований, включают,
 но не ограничены ими, клетки, клеточные экстракты, плазматические мембраны, образцы ткани, выделенные органы, млекопитающих (таких как мыши, крысы, морские
 40 свинки, кролики, собаки, свиньи, человек и т.д.) и т.п., причем особенный интерес представляют млекопитающие. В одном частном варианте осуществления изобретения, активность фермента NEP у млекопитающего ингибируют, вводя NEP-ингибирующее количество соединения по изобретению. Соединения по изобретению могут также
 использоваться как инструментальные средства для исследования при проведении
 45 биологических тестов с использованием таких соединений.

При использовании в качестве инструмента для исследования, биологическую систему или образец, включающий фермент NEP, обычно вводят в контакт с ингибирующим
 фермент NEP количеством соединения по изобретению. После экспонирования

биологической системы или образца действием соединения, эффекты ингибирования фермента NER определяют, используя обычные процедуры и оборудование, такие как измерение связывания с рецептором в тесте связывания или измерение опосредованных лигандом изменений в функциональном тесте. Экспонирование охватывает контакт

5 клеток или ткани с соединением, введение соединения млекопитающему, например, внутрибрюшинное, пероральное, в/в, п/к или ингаляционное введение и т.д. Эта стадия определения может включать измерение ответа (количественный анализ) или может включать наблюдение (качественный анализ). Измерение ответа включает, например, определение действия соединения на биологическую систему или образец с

10 использованием обычных процедур и оборудования, таких как тестирование ферментативной активности и измерение изменений, опосредуемых субстратом фермента или продукта, в функциональных тестах. Результаты теста могут использоваться для определения уровня активности, а также количества соединения, необходимого для достижения желаемого результата, то есть количества, ингибирующего фермент NER.

15 Как правило, стадия определения включает определение эффектов ингибирования фермента NER.

Дополнительно, соединения по изобретению могут использоваться как инструментальные средства исследования для оценки других химических соединений, и таким образом также полезны в скрининговых тестах для обнаружения, например,

20 новых соединений, имеющих NER-ингибирующую активность. В этом случае соединение по изобретению используется как стандарт в тесте, обеспечивающий сравнение результатов, полученных с тестируемым соединением и с соединениями по изобретению, чтобы идентифицировать те тестируемые соединения, которые имеют приблизительно равную или превосходящую активность. Например, данные pK_i для тестируемого

25 соединения или группы тестируемых соединений сравнивают с данными pK_i для соединения по изобретению, чтобы идентифицировать те тестируемые соединения, которые имеют желаемые свойства, например, тестируемые соединения, имеющие значение pK_i , приблизительно равное или превышающее таковое у соединения по

30 изобретению. Этот аспект изобретения включает как отдельные варианты осуществления, как генерацию данных для сравнения (с использованием подходящих тестов), так и анализ данных теста для того, чтобы идентифицировать тестируемые соединения, представляющие интерес. Таким образом, тестируемое соединение может быть оценено в биологическом тесте способом, включающим стадии: (а) проведения

35 биологического теста с тестируемым соединением с получением первого тестового значения; (b) проведения биологического теста с соединением по изобретению с получением второго тестового значения; причем стадию (а) проводят до, после или одновременно со стадией (b); и (с) сравнения первого тестового значения со стадии (а) со вторым тестовым значением со стадии (b). Примеры биологических тестов включают

40 тест ингибирования фермента NER.

Фармацевтические композиции и составы

Соединения по изобретению обычно вводят пациенту в форме фармацевтической композиции или состава. Такие фармацевтические композиции могут вводиться пациенту любым приемлемым путем введения, включая, но не ограничиваясь ими, пероральный,

45 ректальный, влагалищный, носовой, ингаляционный, топический (включая чрескожный), глазной и парентеральный способы введения. Далее, соединения по изобретению могут вводиться, например, перорально во множественных дозах в сутки (например, два, три или четыре раза в сутки), в единственной суточной дозе или единственной недельной

дозе. Следует понимать, что любая форма соединений по изобретению (то есть, свободного основания, свободной кислоты, фармацевтически приемлемой соли, сольвата и т.д.), которая является подходящей для конкретного способа введения, может использоваться в фармацевтических композициях, обсуждаемых здесь.

5 Соответственно, в одном варианте осуществления изобретение относится к фармацевтической композиции, включающей фармацевтически приемлемый носитель и соединение по изобретению. Композиции могут содержать другие терапевтические и/или формулирующие средства, если желательно. При обсуждении композиций, "соединение по изобретению" может также быть упомянуто здесь как "активное
10 средство", для того чтобы отличить его от других компонентов состава, таких как носитель. Таким образом, следует понимать, что термин "активное средство" включает соединения формулы I, а также фармацевтически приемлемые соли, сольваты и пролекарства этого соединения.

Фармацевтические композиции по изобретению обычно содержат терапевтически
15 эффективное количество соединения по изобретению. Специалисту понятно, однако, что фармацевтическая композиция может содержать больше чем терапевтически эффективное количество, как *in bulk* композиции, или меньше чем терапевтически эффективное количество, то есть индивидуальные разовые дозы, предназначенные для многократного введения для достижения терапевтически эффективного количества.

20 Как правило, композиция содержит приблизительно 0,01-95 вес.% активного средства, в т.ч. приблизительно 0,01-30 вес.%, например, приблизительно 0,01-10 вес.%, причем фактическое количество зависит от конкретного состава, пути введения, частоты введения и т.д. В одном варианте осуществления композиция, подходящая для пероральной лекарственной формы, например, может содержать приблизительно 5-70
25 вес.% или приблизительно 10-60 вес.% активного средства.

Любой обычный носитель или эксципиент могут использоваться в фармацевтических композициях по изобретению. Выбор конкретного носителя или эксципиента или комбинаций носителей или эксципиентов будет зависеть от способа введения, используемого для лечения конкретного пациента, или типа медицинского состояния
30 или болезненного статуса. В этом отношении, получение подходящей композиции для конкретного способа введения находится в компетенции специалиста. Дополнительно, носители или эксципиенты, используемые в таких композициях, коммерчески доступны. Для дополнительной иллюстрации обычные методики составления описаны в Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, Lippincott Williams & White, Baltimore,
35 Maryland (2000); и H. C. Ansel et al., Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 7th Edition, Lippincott Williams & White, Baltimore, Maryland (1999).

Репрезентативные примеры материалов, которые могут служить фармацевтически приемлемыми носителями, включают, но не ограничены ими, следующее: сахара, такие
40 как лактоза, глюкоза и сахароза; крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; целлюлоза, такая как микрокристаллическая целлюлоза, и ее производные, такие как натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы, этилцеллюлоза и ацетилцеллюлоза; порошкованный трагакант; солод; желатин; тальк; эксципиенты, такие в форме масла какао и воски для суппозиторий; масла, такие как арахисовое
45 масло, хлопковое масло, сафлоровое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло; гликоли, такие как пропиленгликоль; многоатомные спирты, такие как глицерин, сорбит, маннит и полиэтиленгликоль; сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; агар-агар; буферные средства, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; альгиновая кислота; апирогенная вода; изотонический

солевой раствор; раствор Рингера; этиловый спирт; фосфатные буферные растворы; сжатые газообразные пропелленты, такие как хлорфторуглероды и гидрофторуглероды; и другие нетоксичные совместимые вещества, используемые в фармацевтических композициях.

5 Фармацевтические композиции обычно получают, полностью и тесно перемешивая или смешивая активное средство с фармацевтически приемлемым носителем и одним или более дополнительными ингредиентами. Полученная однородно смешанная смесь может затем быть сформована или загружена в таблетки, капсулы, пилюли, канистры, картриджи, диспенсеры и т.п. с использованием обычных процедур и оборудования.

10 В одном варианте осуществления фармацевтические композиции являются подходящими для перорального введения. Подходящие композиции для перорального введения могут быть в форме капсул, таблеток, пилюль, таблеток для рассасывания, облаток, драже, порошков, гранул; растворов или суспензий в водной или неводной жидкости; жидких эмульсий масло-в-воде или вода-в-масле; эликсиров или сиропов; и
15 т.п.; причем каждая форма содержит предварительно определенное количество активного средства.

Когда она предназначена для перорального введения в твердой лекарственной форме (капсулы, таблетки, пилюли и т.п.), композиция обычно включает активное средство и один или более фармацевтически приемлемых носителей, таких как цитрат натрия
20 или дикальций фосфат. Твердые лекарственные формы могут также включать наполнители или экстендеры, такие как крахмалы, микрокристаллическая целлюлоза, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и/или кремневая кислота; связующие, такие как карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидон, сахароза и/или гуммиарабик; увлажнители, такие как глицерин; разрыхлители, такие как агар-агар,
25 карбонат кальция, картофельный крахмал или крахмал тапиоки, альгиновую кислоту, некоторые силикаты и/или карбонат натрия; ингибиторы растворения, такие как парафин; ускорители абсорбции, такие как четвертичные аммониевые основания; смачивающие вещества, такие как цетиловый спирт и/или глицерин моностеарат; абсорбенты, такие как каолиновая и/или бентонитовая глина; лубриканты, такие как
30 тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия и/или их смеси; красители; и буферные средства.

Высвобождающие средства, смачивающие вещества, средства создания покрытия, подсластители, вкусовые и ароматизирующие средства, консерванты и антиоксиданты могут также присутствовать в фармацевтических композициях. Примеры средств для
35 создания покрытия для таблеток, капсул, пилюль и т.п. включают используемые для энтеросолюбильных покрытий, такие как фталат ацетилцеллюлозы, фталат поливинилацетата, фталат гидроксипропил метилцеллюлозы, сополимеры метакриловой кислоты и метакрилата, тримеллитат ацетилцеллюлозы, карбоксиметил этилцеллюлоза, сукцинат ацетат гидроксипропил метилцеллюлозы и т.п. Примеры фармацевтически
40 приемлемых антиоксидантов включают водорастворимые антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота, гидрохлорид цистеина, бисульфат натрия, метабисульфат натрия, сульфит натрия и т.п.; жирорастворимые антиоксиданты, такие как аскорбил пальмитат, бутилированный гидроксианизол, бутилированный гидрокситолуол, лецитин, пропил галлат, альфа-токоферол и т.п.; и металлические агенты для образованию хелатных
45 соединений, такие как лимонная кислота, этилендиамин тетрауксусная кислота, сорбит, винная кислота, фосфорная кислота и т.п.

Композиции могут также быть составлены таким образом, чтобы обеспечить медленное или контролируемое высвобождение активного средства с использованием,

например, гидроксипропил метилцеллюлозы в варьирующих соотношениях или других полимерных матриц, липосом и/или микросфер. Кроме того, фармацевтические композиции по изобретению могут содержать рентгеноконтрастные средства и могут быть составлены так, чтобы они высвобождали активное средство только, или избирательно, в определенной части желудочно-кишечного тракта, в случае необходимости, отсроченным образом. Примеры заливочных композиций, которые могут использоваться, включают полимерные вещества и воски. Активное средство может также быть в микроинкапсулированной форме, в случае необходимости с одним или более вышеописанных эксципиентов.

Подходящие жидкие лекарственные формы для перорального введения включают, посредством иллюстрации, фармацевтически приемлемые эмульсии, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. Жидкие лекарственные формы обычно включают активное средство и инертный разбавитель, такой как, например, вода или другие растворители, солюбилизующие агенты и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, масла (например, семян хлопчатника, арахисовое, рожкового дерева, зародышей пшеницы, оливковое, касторовое и кунжутное масла), глицерин, тетрагидрофуриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры жирной кислоты и сорбитана, и их смеси.

Суспензии могут содержать суспендирующие агенты, такие как, например, этоксилированные изостеариловые спирты, полиоксиэтиленсорбит и сложные эфиры сорбитана, микрокристаллическая целлюлоза, метагидроксид алюминия, бентонит, агар-агар и трагакант, и их смеси.

Когда они предназначены для перорального введения, фармацевтические композиции по изобретению могут быть упакованы в стандартную лекарственную форму. Термин "стандартная лекарственная форма" относится к физически дискретной единице, подходящей для введения дозы пациенту, то есть каждая единица содержит предварительно определенное количество активного средства, вычисленное так, чтобы произвести желаемый терапевтический эффект, индивидуально или в комбинации с одной или более дополнительными единицами. Например, такие стандартные лекарственные формы могут быть капсулами, таблетками, пилюлями и т.п.

В другом варианте осуществления композиции по изобретению являются подходящими для введения ингаляцией и обычно будут в форме аэрозоля или порошка. Такие композиции обычно вводят, используя известные устройства для доставки, такие как небулайзер, сухой порошок или ингалятор с отмеряемой дозой. Небулайзеры производят быстрый поток воздуха, который заставляет композицию распыляться как аэрозоль, который поступает в дыхательные пути пациента. Пример состава для небулайзера включает активное средство, растворенное в носителе с образованием раствора или измельченное и скомбинированное с носителем с образованием суспензии измельченных частиц подходящего для вдыхания размера. Сухие порошковые ингаляторы вводят активное средство в форме сыпучего порошка, который диспергируется в воздушном потоке, вдыхаемом пациентом в течение вдоха. Примеры сухого порошкового состава включают активное средство, смешанное в сухом виде с эксципиентом, таким как лактоза, крахмал, маннит, декстроза, полимолочная кислота, полилактид-со-гликолид и их комбинации. Ингаляторы с отмеряемой дозой высвобождают взвешенное количество активного средства, используя сжатый газообразный пропеллент. Пример состава отмеряемой дозы включает раствор или суспензию активного средства в сжиженном пропелленте, таком как хлорфторуглерод

или гидрофторалкан. Опционные компоненты таких составов включают совместные растворители, такие как этанол или пентан, и поверхностно-активные вещества, такие как сорбитан триолеат, олеиновая кислота, лецитин, глицерин и лаурилсульфат натрия. Такие композиции обычно получают, добавляя охлажденный или сжатый

5 гидрофторалкан в подходящую емкость, содержащую активное средство, этанол (если присутствует) и поверхностно-активное вещество (если присутствует). Чтобы получить суспензию, активное средство измельчают и затем комбинируют с пропеллентом. Альтернативно, состав в форме суспензии может быть получен сушкой распылением покрытия из поверхностно-активного вещества на измельченных частицах активного
10 средства. Состав затем загружают в аэрозольный баллон, который образует часть ингалятора.

Соединения по изобретению могут также вводиться парентерально (например, подкожной, внутривенной, внутримышечной или внутривентриальной инъекцией). Для такого введения активное средство доставляют в стерильном растворе, суспензии или
15 эмульсии. Примеры растворителей для получения таких составов включают воду, солевой раствор, низкомолекулярные спирты, такой как пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, масла, желатин, сложные эфиры жирной кислоты, такие как этилолеат, и т.п. Парентеральные составы могут также содержать один или более антиоксидантов, охлаждающих агентов, стабилизаторов, консервантов, смачивающих
20 веществ, эмульгаторов и диспергирующих агентов. Поверхностно-активные вещества, дополнительные стабилизаторы или pH-регулирующие средства (кислоты, основания или буферы) и антиоксиданты особенно полезны для придания стабильности составу, например, для минимизации или устранения гидролиза сложноэфирных и амидных связей, которые могут присутствовать в соединении. Эти составы могут быть
25 стерилизованы при помощи стерильной среды для инъекций, стерилизующих средств, фильтрации, облучения или нагревания. В одном частном варианте осуществления парентеральный состав включает водный раствор циклодекстрина в качестве фармацевтически приемлемого носителя. Подходящие циклодекстрины включают циклические молекулы, содержащие шесть или более α -D-глюкопиранозных звеньев,
30 связанных в положениях 1,4 связями как в амилазе, β -циклодекстрине или циклогептаамилозе. Примеры циклодекстринов включают производные циклодекстрина, такие как простые гидроксипропиловый и сульфобутиловый эфиры циклодекстринов, такие как гидроксипропил- β -циклодекстрин и простой сульфобутиловый эфир β -циклодекстрина. Примеры буферов для таких составов включают буферы на основе
35 карбоновой кислоты, такие как цитратные, лактатные и малеатные буферные растворы.

Соединения по изобретению могут также вводиться чрескожно с использованием известных систем для чрескожной доставки и эксципиентов. Например, соединение может быть смешано с усилителями проникновения, такими как пропиленгликоль, монолаурат полиэтиленгликоля, азациклоалкан-2-оны и т.п., и включено в пластырь
40 или подобную систему доставки. Дополнительные эксципиенты, включая желирующие средства, эмульгаторы и буферы, могут использоваться в таких трансдермальных композициях, если желательно.

Вторичные средства

Соединения по изобретению могут быть использованы в качестве единственного
45 средства для лечения заболевания или могут быть скомбинированы с одним или более дополнительными терапевтическими средствами для получения желаемого терапевтического эффекта. Таким образом, в одном варианте осуществления фармацевтические композиции по изобретению содержат другие лекарственные средства,

которые вводят совместно с соединением по изобретению. Например, композиция может дополнительно включать один или более лекарственных средств (также называемых "вторичные средства"). Такие терапевтические средства известны в данной области техники и включают антагонисты рецептора аденозина, антагонисты α -адренергического рецептора, антагонисты β 1-адренергического рецептора, агонисты β 2-адренергического рецептора, антагонист β -адренергического рецептора/антагонисты α 1-рецептора двойного действия, брейкеры конечного продукта усиленного гликозилирования, антагонисты альдостерона, ингибиторы альдостерон синтазы, ингибиторы аминопептидазы N, андрогены, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента/неприлизина двойного действия, активаторы и стимуляторы ангиотензин-превращающего фермента 2, вакцины ангиотензина-II, антикоагулянты, антидиабетические средства, антидиарейные средства, средства против глаукомы, антилипидные средства, антиноцицептивные средства, антитромбические средства, антагонисты рецептора AT₁ и антагонист рецептора AT₁/ингибиторы неприлизина двойного действия и многофункциональные блокаторы рецептора ангиотензина, антагонисты рецептора брадикинина, блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы химазы, дигоксин, диуретики, агонисты допамина, ингибиторы эндотелин-превращающего фермента, антагонисты рецептора эндотелина, ингибиторы HMG-CoA редуктазы, эстрогены, агонисты и/или антагонисты рецептора эстрогена, ингибиторы обратного захвата моноамина, миорелаксанты, натрийуретические пептиды и их аналоги, антагонисты рецептора выведения натрийуретического пептида, ингибиторы неприлизина, доноры оксида азота, нестероидные противовоспалительные средства, антагонисты рецептора N-метил-D-аспартата, агонисты рецептора опиоидов, ингибиторы фосфодиэстеразы, аналоги простагландина, агонисты рецептора простагландина, ингибиторы ренина, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, блокатор натриевого канала, растворимые стимуляторы и активаторы гуанилатциклазы, трициклические антидепрессанты, антагонисты рецептора вазопрессина и их комбинации. Частные примеры этих средств детализированы здесь.

Соответственно, в еще одном аспекте изобретения фармацевтическая композиция включает соединение по изобретению, второе активное средство и фармацевтически приемлемый носитель. Третье, четвертое и т.д. активные средства могут также быть включены в композицию. В комбинированной терапии количество вводимого соединения по изобретению, а также количество вторичных средств, может быть меньше, чем количество, обычно вводимое в рамках монотерапии.

Соединения по изобретению могут быть физически смешаны со вторым активным средством с образованием композиции, содержащей оба средства; или каждое средство может присутствовать в отдельных и различных композициях, которые вводят пациенту одновременно или в разное время. Например, соединение по изобретению может быть скомбинировано со вторым активным средством с использованием обычных процедур и оборудования с образованием комбинации активных средств, включающей соединение по изобретению и второе активное средство. Дополнительно, активные средства могут быть скомбинированы с фармацевтически приемлемым носителем с образованием фармацевтической композиции, включающей соединение по изобретению, второе активное средство и фармацевтически приемлемый носитель. В этом варианте осуществления компоненты композиции обычно перемешивают или смешивают, чтобы создать физическую смесь. Эту физическую смесь затем вводят в терапевтически эффективном количестве, используя любой из путей, описанных здесь.

Альтернативно, активные средства могут оставаться отдельными и различными перед введением пациенту. В этом варианте осуществления средства физически не смешивают вместе перед введением, но вводят одновременно или в разное время как отдельные композиции. Такие композиции могут быть упакованы отдельно или могут
 5 быть упакованы вместе в наборе. При введении в разное время вторичное средство обычно вводят спустя меньше чем 24 часа после введения соединения по изобретению, в интервале от конкурентного введения с введением соединения по изобретению до введения приблизительно через 24 часа. Это также называется последовательным введением. Таким образом, соединение по изобретению может вводиться перорально
 10 одновременно или последовательно с другим активным средством с использованием двух таблеток, по одной таблетке для каждого активного средства, где последовательно может означать введение немедленно после введения соединения по изобретению или через некоторое предварительно определенное время спустя (например, один час спустя или три часа спустя). Также вторичное средство может вводиться спустя более чем 24
 15 часа после введения соединения по изобретению. Альтернативно, комбинация может вводиться разными путями введения, то есть, одно средство - перорально, а другое - ингаляцией.

В одном варианте осуществления набор включает первую лекарственную форму, включающую соединение по изобретению, и по меньшей мере одну дополнительную
 20 лекарственную форму, включающую одно или более вторичных средств, сформулированных здесь, в количествах, достаточных для осуществления способов по изобретению. Первая лекарственная форма и вторая (или третья и т.д.) лекарственные формы вместе включают терапевтически эффективное количество активных средств для лечения или профилактики заболевания или медицинского состояния у пациента.

Вторичное средство (или средства), когда оно включено, присутствует в
 25 терапевтически эффективном количестве, таком, что обычно его вводят в количестве, которое производит терапевтически благоприятное воздействие при использовании совместно с соединением по изобретению. Вторичное средство может быть в форме фармацевтически приемлемой соли, сольвата, оптически чистого стереоизомера и т.д.
 30 Вторичное средство может также быть в форме пролекарства, например, соединения, имеющего группу карбоновой кислоты, которая была этерифицирована. Таким образом, вторичные средства, перечисленные здесь, включают все такие формы, и они являются коммерчески доступными или могут быть получены с использованием обычных процедур и реактивов.

В одном варианте осуществления соединения по изобретению вводят в комбинации с антагонистом рецептора аденозина, репрезентативные примеры которого включают, но не ограничены ими, наксифиллин, ролофиллин, SLV-320, теофиллин и тонапофиллин.

В одном варианте осуществления соединения по изобретению вводят в комбинации с антагонистом α -адренергического рецептора, репрезентативные примеры которого
 40 включают, но не ограничены ими, доксазозин, празозин, тамсулозин и теразозин.

Соединения по изобретению могут также вводиться в комбинации с антагонистом β 1-адренергического рецептора (" β 1-блокаторы"). Репрезентативные β 1-блокаторы включают, но не ограничены ими, ацебутолол, альпренолол, амосулолол, аротинолол, атенолол, бефунолол, бетаксолол, бевантолол, бисопролол, бопиндолол, буциндолол,
 45 букумолол, буфетолол, буфуролол, бунитролол, бупранолол, бубридин, бутофилолол, каразолол, картеолол, карведилол, целипролол, цетамолол, клоранолол, дилевалола, эпанола, эсмола, инденола, лабетолола, левобунола, мепиндола, метипранолола, метопролола, такой как метопролол сукцинат и метопролол тартрат, мопролол, надолол,

надоксол, небивалол, нипрадил, окспренол, пенбутол, пербутол, пиндол, практол, пронетал, пропранол, сотал, суфинал, талиндо, тертатол, тилисол, тимол, толипрол, ксибенол и их комбинации. В одном частном варианте осуществления β 1-антагонист выбран из атенолола, биспролола, метопролола, пропранолола, соталола и их комбинаций. Как правило, β 1-блокатор вводят в количестве, достаточном, чтобы обеспечить приблизительно от 2-900 мг на дозу.

В одном варианте осуществления соединения по изобретению вводят в комбинации с агонистом β 2-адренергического рецептора, репрезентативные примеры которого включают, но не ограничены ими, альбутерол, битолтерол, фенотерол, формотерол, индакатерол, изоэтарин, левалбутерол, метапротерен, пирбутерол, сальбутамол, сальмефамол, сальметерол, тербуталин, вилантерол и т.п. Как правило, агонист β 2-адренергического рецептора вводят в количестве, достаточном, чтобы обеспечить приблизительно от 0,05-500 мкг на дозу.

В одном варианте осуществления соединения по изобретению вводят в комбинации с брейкером конечного продукта усиленного гликозилирования (AGE), примеры которого включают, для иллюстрации, а не ограничения, алагебриум (или ALT-711) и TRC4149.

В другом варианте осуществления соединения по изобретению вводят в комбинации с антагонистом альдостерона, репрезентативные примеры которого включают, но не ограничены ими, эплеренон, спиронолактон и их комбинации. Как правило, антагонист альдостерона вводят в количестве, достаточном, чтобы обеспечить приблизительно от 5-300 мг в сутки.

В одном варианте осуществления соединения по изобретению вводят в комбинации с ингибитором аминопептидазы N или дипептидил пептидазы, примеры которого включают, для иллюстрации, а не для ограничения, бестатин и PC18 (2-амино-4-метилсульфонил бутан тиол, метионин тиол).

Соединения по изобретению могут также вводиться в комбинации с ингибитором ангиотензин-превращающего фермента (ACE). Репрезентативные ингибиторы ACE включают, но не ограничены ими, аккуприл, алацеприл, беназеприл, беназеприлат, каптоприл, церанаприл, цилазаприл, делаприл, эналаприл, эналаприлат, фосиноприл, фосиноприлат, имидаприл, лизиноприл, моэксиприл, моноприл, мовелтоприл, пентоприл, периндоприл, хинаприл, хинаприлат, рамиприл, рамиприлат, сараласин ацетат, спираприл, темокаприл, трандолаприл, зофеноприл и их комбинации. В частном варианте осуществления ингибитор ACE выбран из беназеприла, каптоприла, эналаприла, лизиноприла, рамиприла и их комбинаций. Как правило, ингибитор ACE вводят в количестве, достаточном, чтобы обеспечить приблизительно 1-150 мг в сутки.

В другом варианте осуществления соединения по изобретению вводят в комбинации с ингибитором ангиотензин-превращающего фермента/неприлизина двойного действия (ACE/NEP), примеры которого включают, но не ограничены ими: AVE-0848 ((4S,7S,12bR)-7-[3-метил-2(S)-сульфанилбутирамидо]-6-оксо-1,2,3,4,6,7,8,12b-октагидропиридо[2,1-a][2]-бензазепин-4-карбоновая кислота); AVE-7688 (илепатрил) и его родительское соединение; BMS-182657 (2-[2-оксо-3(S)-[3-фенил-2(S)-сульфанилпропионамидо]-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-1-ил]уксусная кислота); CGS-35601 (N-[1-[4-метил-2(S)-сульфанилпентанамидо]циклопентилкарбонил]-L-триптофан); фасидотрил; фасидотрилат; эналаприлат; ER-32935 ((3R,6S,9aR)-6-[3(S)-метил-2(S)-сульфанилпентанамидо]-5-оксопергидротиазоло[3,2-a]азепин-3-карбоновая кислота); гемпатрилат; MDL-101264 ((4S,7S,12bR)-7-[2(S)-(2-морфолиноацетилтио)-3-фенилпропионамидо]-6-оксо-1,2,3,4,6,7,8,12b-октагидропиридо[2,1-a][2]бензазепин-4-

карбоновая кислота); MDL-101287 ([4S-[4 α ,7 α (R*),12b β]]-7-[2-(карбоксиметил)-3-фенилпропионамидо]-6-оксо-1,2,3,4,6,7,8,12b-октагидропиридо[2,1-a][2]бензазепин-4-карбоновая кислота); омапатрилат; RB-105 (N-[2(S)-(меркаптометил)-3(R)-фенилбутил]-L-аланин); сампатрилат; SA-898 ((2R,4R)-N-[2-(2-гидроксифенил)-3-(3-меркаптопропионил)тиазолидин-4-илкарбонил]-L-фенилаланин); Sch-50690 (N-[1(S)-карбокси-2-[N2-(метансульфонил)-L-лизиламино]этил]-L-валил-L-тирозин); и их комбинации также могут быть включены. В одном частном варианте осуществления ингибитор ACE/NEP выбран из AVE-7688, эналаприлата, фасидотрила, фасидотрилата, омапатрилата, сампатрилата и их комбинаций.

В одном варианте осуществления соединения по изобретению вводят в комбинации с активатором или стимулятором ангиотензин-превращающего фермента 2 (ACE2).

В одном варианте осуществления соединения по изобретению вводят в комбинации с вакциной ангиотензина, примеры которой включают, но не ограничены ими, ATR12181 и CYT006-AngQb.

В одном варианте осуществления соединения по изобретению вводят в комбинации с антикоагулянтом, репрезентативные примеры которого включают, но не ограничены ими: кумарины, такие как варфарин; гепарин; и прямые ингибиторы тромбина, такие как аргатробан, бивалирудин, дабигатран и лепирудин.

В еще одном варианте осуществления соединения по изобретению вводят в комбинации с антидиабетическим средством. Репрезентативные антидиабетические средства включают инъекционные лекарственные средства, а также перорально эффективные лекарственные средства, и их комбинации. Примеры инъекционных лекарственных средств включают, но не ограничены ими, инсулин и производные инсулина. Примеры перорально эффективных лекарственных средств включают, но не ограничены ими: бигуаниды, такие как метформин; антагонисты глюкагона; ингибиторы α -глюкозидазы, такие как акарбоза и миглитол; ингибиторы дипептидил пептидазы IV (DPP-IV ингибиторы), такие как алоглиптин, денаглиптин, линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин и вилдаглиптин; меглитиниды, такие как репаглинид; оксадиазолидиндионы; сульфонилмочевины, такие как хлорпропамид, глимепирид, глипизид, глибурид и толазамид; тиазолидиндионы, такие как пиоглитазон и розиглитазон; и их комбинации.

В другом варианте осуществления соединения по изобретению вводят в комбинации с противодиарейными лекарственными средствами. Репрезентативные выборы лечения включают, но не ограничены ими, пероральные регидратирующие растворы (ORS), лоперамид, дифеноксилат и висмута субсалицилат.

В еще одном варианте осуществления соединения по изобретению вводят в комбинации со средством против глаукомы. Репрезентативные средства против глаукомы включают, но не ограничены ими: α -адренергические агонисты, такие как бримонидин; антагонисты β 1-адренергического рецептора; топические β 1-блокаторы, такие как бетаксолол, левобунолол и тимолол; ингибиторы ангидразы угольной кислоты, такие как ацетазоламид, бринзоламид или дорзоламид; холинергические агонисты, такие как цевимелин и DMXB-анабазеин; соединения эпинефрина; миотики, такие как пилокарпин; и аналоги простагландина.

В еще одном варианте осуществления соединения по изобретению вводят в комбинации с противолипидным средством. Репрезентативные противолипидные средства включают, но не ограничены ими: ингибиторы транспортного белка сложного эфира холестерина (CETP), такие как анацетрапиб, дальцетрапиб и торцетрапиб; статины, такие как аторвастатин, флувастатин, ловастатин, правастатин, розувастатин и

симвастатин; и их комбинации.

В одном варианте осуществления соединения по изобретению вводят в комбинации с антитромбическим средством. Репрезентативные антитромбические средства включают, но не ограничены ими: аспирин; антитромбоцитарные средства, такие как клопидогрел, прасутрел и тиклопидин; гепарин, и их комбинации.

В одном варианте осуществления соединения по изобретению вводят в комбинации с антагонистом рецептора AT_1 , также известным как блокатор рецептора типа 1 ангиотензина II (ARB). Репрезентативные ARB включают, но не ограничены ими, абитесартан, азилсартан (например, азилсартан медоксомил), бензиллосартан, кандесартан, кандесартан цилексетил, элисартан, эмбусартан, энолтасосартан, эпросартан, EXP3174, фонсартан, форасартан, глицилосартан, ирбесартан, изотеолин, лосартан, медоксимил, милфасартан, олмесартан (например, олмесартан медоксомил), опомисартан, пратосартан, риписартан, саприсартан, саралазин, сармезин, ТАК-591, тасосартан, телмисартан, валсартан, золасартан и их комбинации. В частном варианте осуществления ARB выбран из азилсартан медоксомила, кандесартан цилексетила, эпросартана, ирбесартана, лосартана, олмесартан медоксомила, ирбесартана, саприсартана, тасосартана, телмисартана, валсартана и их комбинаций. Примеры солей и/или пролекарств включают кандесартан цилексетил, эпросартан мезилат, лосартана калиевую соль и олмесартан медоксомил. Как правило, ARB вводят в количестве, достаточном, чтобы обеспечить приблизительно 4-600 мг на дозу, с введением, например, 20-320 мг в сутки.

Соединения по изобретению могут также вводиться в комбинации с агентом двойного действия, таким как ингибитор антагониста рецептора AT_1 /ингибитор неприлизин (ARB/NEP), примеры которого включают, но не ограничены ими, соединения, описанные в публикациях США 2008/0269305 и 2009/0023228, оба на имя Allegretti et al., поданных 23 апреля 2008, такие как соединение 4'-{2-этокси-4-этил-5-[(S)-2-меркапто-4-метилпентаноиламино)метил]имидазол-1-илметил}-3'-фторбифенил-2-карбоновая кислота.

Соединения по изобретению могут также вводиться в комбинации с многофункциональными блокаторами рецептора ангиотензина, как описано в Kurtz & Klein (2009) Hypertension Research 32:826-834.

В одном варианте осуществления соединения по изобретению вводят в комбинации с антагонистом рецептора брадикинина, например, икатибантом (HOE-140). Ожидается, что эта комбинированная терапия может представлять преимущество, заключающееся в профилактике отека Квинке или других нежелательных последствий повышенных уровней брадикинина.

В одном варианте осуществления соединения по изобретению вводят в комбинации с блокатором кальциевых каналов. Репрезентативные блокаторы кальциевого канала включают, но не ограничены ими, амлодипин, анипамил, аранипин, барнидипин, бенциклан, бенидипин, бепридил, клентиазем, цилнидипин, циннаризин, дилтиазем, эфонидипин, элгодипин, этафенон, фелодипин, фендилиин, флунаризин, галлопамил, исрадипин, лацидипин, лерканидипин, лидофлазин, ломеризин, манидипин, мибефрадил, никардипин, нифедипин, нигулдипин, нилудипин, нилвадипин, нимодипин, нисолдипин, нитрендипин, нивалдипин, пергексиллин, прениламин, риозидин, семотиадил, теродилин, тиапамил, верапамил и их комбинации. В частном варианте осуществления блокатор кальциевого канала выбран из амлодипина, бепридила, дилтиазема, фелодипина, исрадипина, лацидипина, никардипина, нифедипина, нигулдипина, нилудипина, нимодипина, нисолдипина, риозидина, верапамила и их комбинаций. Как правило,

блокатор кальциевого канала вводят в количестве, достаточном, чтобы обеспечить приблизительно 2-500 мг на дозу.

В одном варианте осуществления соединения по изобретению вводят в комбинации с ингибитором химазы, таким как TPC-806 и 2-(5-формиламино-6-оксо-2-фенил-1,6-дигидропиримидин-1-ил)-N-[[3,4-диоксо-1-фенил-7-(2-пиридилокси)]-2-гептил]ацетамидом (NK3201).

В одном варианте осуществления соединения по изобретению вводят в комбинации с диуретиком. Репрезентативные диуретики включают, но не ограничены ими: ингибиторы ангидразы карбоновой кислоты, такие как ацетазоламид и дихлорфенамид; петлевые диуретики, которые включают производные сульфида, такие как ацетазоламид, амбусид, азосернид, буметанид, бутазоламид, хлораминофенамид, клофенамид, клопамид, клорексолон, дисульфамид, этоксоламид, фуросемид, мефрусид, метазоламид, пиретанид, торсемид, трипамид и ксипамид, а также несульфонамидные диуретики, такие как этакриновая кислота и другие феноксиуксусные кислоты, такие как тиениловая кислота, индакринон и хинкарбат; осмотические диуретики, такие как маннит; калий-сберегающие диуретики, которые включают антагонисты альдостерона, такие как спиронолактон, и ингибиторы Na^+ каналов, такие как амилорид и триамтерен; тиазид и тиазид-подобные диуретики, такие как альтиазид, бендрофлуметиазид, бензилгидрохлортиазид, бензтиазид, бутиазид, хлорталидон, хлортиазид, циклопентиазид, циклотиазид, эпитиазид, этиазид, фенхизон, флуметиазид, гидрохлортиазид, гидрофлуметиазид, индапамид, метилклотиазид, метикран, метолазон, парафлутизид, политиазид, хинетазон, теклотиазид и трихлорметиазид; и их комбинации. В частном варианте осуществления диуретик выбран из амилорида, буметанида, хлортиазида, хлорталидона, дихлорфенамида, этакриновой кислоты, фуросемида, гидрохлортиазида, гидрофлуметиазида, индапамида, метилклотиазида, метолазона, торсемида, триамтерена и их комбинаций. Диуретик вводят в количестве, достаточном, чтобы обеспечить приблизительно 5-50 мг в сутки, более предпочтительно 6-25 мг в сутки, с обычными дозировками, составляющими 6,25 мг, 12,5 мг или 25 мг в сутки.

Соединения по изобретению могут также вводиться в комбинации с ингибитором эндотелин-превращающего фермента (ECE), примеры которого включают, но не ограничены ими, фосфорамидон, CGS 26303 и их комбинации.

В частном варианте осуществления соединения по изобретению вводят в комбинации с антагонистом рецептора эндотелина. Репрезентативные антагонисты рецептора эндотелина включают, но не ограничены ими: селективные антагонисты рецептора эндотелина, которые воздействуют на рецепторы эндотелина, такие как авосентан, амбрисентан, атрасентан, BQ-123, класосентан, дарусентан, ситаксентан и зиботентан; и двойные антагонисты рецептора эндотелина, которые воздействуют и на рецепторы эндотелина А, и на рецепторы эндотелина В, такие как босентан, мацитентан, тезосентан.

В еще одном варианте осуществления соединения по изобретению вводят в комбинации с одним или более ингибиторами HMG-CoA редуктазы, которые также известны как статины. Репрезентативные статины включают, но не ограничены ими, аторвастатин, флувастатин, ловастатин, питавастатин, правастатин, розувастатин и симвастатин.

В одном варианте осуществления соединения по изобретению вводят в комбинации с ингибитором обратного захвата моноамина, примеры которого включают, для иллюстрации, а не для ограничения, ингибиторы обратного захвата норэпинефрина, такие как атомоксетин, бупроприон и метаболит бупроприона гидроксибупроприон, мапротилин, ребоксетин и виллоксазин; селективные ингибиторы обратного захвата

серотонина (SSRI), такие как циталопрам и метаболит циталопрама десметилциталопрам, дапоксетин, эсциталопрам (например, эсциталопрам оксалат), флуоксетин и десметилловый метаболит флуоксетина норфлуоксетин, флувоксамин (например, флувоксамин малеат), пароксетин, сертралин и метаболит сертралина деметилсертралин; двойные ингибиторы обратного захвата серотонина-норэпинефрина (SNRI), такие как бицифадин, дулоксетин, милнаципран, нефазодон и венлафаксин; и их комбинации.

В другом варианте осуществления соединения по изобретению вводят в комбинации с миорелаксантом, примеры которого включают, но не ограничены ими: каризопродол, хлорзоксагон, циклобензаприн, дифлунисал, метаксалон, метокарбамол и их комбинации.

В одном варианте осуществления соединения по изобретению вводят в комбинации с натрийуретическим пептидом или аналогом, примеры которого включают, но не ограничены ими: карперитид, CD-NP (Nile Therapeutics), CU-NP, несиритид, PL-3994 (Palatin Technologies, Inc), уларитид, цендеритид и соединения, описанные в Ogawa et al. (2004) J. Biol. Chem. 279:28625-31. Эти соединения также упоминаются как агонисты рецептора-A натрийуретического пептида (NPR-A). В другом варианте осуществления соединения по изобретению вводят в комбинации с антагонистом рецептора клиренса натрийуретического пептида (NPR-C), таким как SC-46542, cANF (4-23) и AP-811 (Veale (2000) Bioorg Med Chem Lett 10:1949-52). Например, AP-811 показал синергизм в комбинации с ингибитором NEP, тиорфаном (Wegner (1995) Clin. Exper. Hypert. 17:861-876).

В другом варианте осуществления соединения по изобретению вводят в комбинации с ингибитором неприлизина (NEP). Репрезентативные ингибиторы NEP включают, но не ограничены ими: AHU-377; кандоксатрил; кандоксатрилат; дексекадотрил ((+)-N-[2 (R)-(ацетилтиометил)-3-фенилпропионил]глицина бензиловый эфир); CGS-24128 (3-[3-(бифенил-4-ил)-2-(фосфонометиламино)пропионамидо]пропионовая кислота); CGS-24592 ((S)-3-[3-(бифенил-4-ил)-2-(фосфонометиламино)пропионамидо]пропионовая кислота); CGS-25155 (N-[9(R)-(ацетилтиометил)-10-оксо-1-азаиклодекан-2(S)-илкарбонил]-4(R)-гидрокси-L-пролина бензиловый эфир); производные 3-(1-карбамоилциклогексил)пропионовой кислоты, описанные в WO2006/027680 на имя Herworth et al. (Pfizer Inc); JMV-390-1 (2(R)-бензил-3-(N-гидроксикарбамоил)пропионил-L-изолейцил-L-лейцин); эскадотрил; фосфорамидон; ретротиорфан; RU-42827 (2-(меркаптометил)-N-(4-пиридинил)бензолпропионамид); RU-44004 (N-(4-морфолинил)-3-фенил-2-(сульфанилметил)пропионамид); SCH-32615 ((S)-N-[N-(1-карбокси-2-фенилэтил)-L-фенилаланил]-β-аланин) и его пролекарство SCH-34826 ((S)-N-[N-[1-[(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метокси]карбонил]-2-фенилэтил]-L-фенилаланил]-β-аланин); сиалорфин; SCH-42495 (N-[2(S)-(ацетилсульфанилметил)-3-(2-метилфенил)пропионил]метионина этиловый эфир); спинорфин; SQ-28132 (N-[2-(меркаптометил)-1-оксо-3-фенилпропил]лейцин); SQ-28603 (N-[2-(меркаптометил)-1-оксо-3-фенилпропил]-β-аланин); SQ-29072 (7-[[2-(меркаптометил)-1-оксо-3-фенилпропил]амино]гептановая кислота); тиорфан и его пролекарство рацекадотрил; UK-69578 (цис-4-[[[1-[2-карбокси-3-(2-метоксиэтокси)пропил]циклопентил]карбонил]амино]-циклогексанкарбоновая кислота); UK-447841 (2-{1-[3-(4-хлорфенил)пропилкарбамоил]циклопентилметил}-4-метоксимасляная кислота); UK-505749 ((R)-2-метил-3-{1-[3-(2-метилбензотиазол-6-ил)пропилкарбамоил]циклопентил}пропионовая кислота); 5-бифенил-4-ил-4-(3-карбоксипропиониламино)-2-метилпентановая кислота и этиловый эфир 5-бифенил-4-ил-4-(3-карбоксипропиониламино)-2-метилпентановой кислоты (WO2007/056546); даглутрил [(3S,2'R)-3-{1-[2'-(этоксикарбонил)-4'-фенилбутил]циклопентан-1-

карбониламино}-2,3,4,5-тетрагидро-2-оксо-1H-1-бензазепин-1-уксусная кислота], описанный в WO2007/106708 на имя Khder et al. (Novartis AG); и их комбинации. В частном варианте осуществления ингибитор NEP выбран из АНУ-377, кандоксатрила, кандоксатрилата, CGS-24128, фосфорамидона, SCH-32615, SCH-34826, SQ-28603, тиорфана и их комбинаций. В частном варианте осуществления ингибитор NEP представляет собой такое соединение, как даглутрил или CGS-26303 ([N-[2-(бифенил-4-ил)-1(S)-(1H-тетразол-5-ил)этил]амино]метилфосфоновая кислота), которые имеют активность в качестве ингибиторов как эндотелин-превращающего фермента (ECE), так и NEP. Другие соединения двойного действия ECE/NEP могут также использоваться.

Ингибитор NEP вводят в количестве, достаточном, чтобы обеспечить приблизительно 20-800 мг в сутки, с типичными ежедневными дозировками в пределах 50-700 мг в сутки, более предпочтительно, 100-600 или 100-300 мг в сутки.

В одном варианте осуществления, соединения по изобретению вводят в комбинации с донором оксида азота, примеры которого включают, но не ограничены ими, никорандил; органические нитраты, такие как пентаэритрит тетранитрат; и сиднонимины, такие как линсидомин и молсидомин.

В еще одном варианте осуществления соединения по изобретению вводят в комбинации с нестероидным противовоспалительным средством (NSAID).

Репрезентативные NSAIDs включают, но не ограничены ими: ацететацин, ацетилсалициловую кислоту, алклофенак, альминопрофен, амфенак, амиприлозу, амоксиприн, аниролак, апазон, азапропазон, бенорилат, беноксапрофен, безпиперилон, броперамол, буклоксовую кислоту, карпрофен, клиданак, диклофенак, дифлунисал, дифталон, эноликам, этодолак, эторикоксиб, фенбуфен, фенклофенак, фенклозовую кислоту, фенопрофен, фентиазак, фепазон, флуфенамовую кислоту, флуфенизал, флупрофен, флурбипрофен, фуорофенак, ибуфенак, ибупрофен, индометацин, индопрофен, изоксепак, изоксикам, кетопрофен, кеторолак, лофемизол, лорноксикам, меклофенамат, меклофенамовую кислоту, мефенамовую кислоту, мелоксикам, мезаламин, миропрофен, мофебутазон, набуметон, напроксен, нифлумовую кислоту, оксапрозин, окспинак, оксифенбутазон, фенилбутазон, пироксикам, пирпрофен, пранопрофен, салсалат, судоксикам, сульфасалазин, сулиндак, супрофен, теноксикам, тиопинак, тиапрофеновую кислоту, тиоксапрофен, толфенамовую кислоту, толметин, трифлумидат, зидометацин, зомепирак и их комбинации. В частном варианте осуществления NSAID выбран из этодолака, флурбипрофена, ибупрофена, индометацина, кетопрофена, кеторолака, мелоксикама, напроксена, оксапрозина, пироксикама и их комбинаций.

В одном варианте осуществления соединения по изобретению вводят в комбинации с антагонистом рецептора N-метил-D-аспартата (NMDA), примеры которого включают, для иллюстрации, а не для ограничения, амантадин, декстрометорфан, декстропропосифен, кетамин, кетобемидон, мемантин, метадон и т.д.

В другом варианте осуществления соединения по изобретению вводят в комбинации с агонистом рецептора опиоида (также называемым опиоидным анальгетиком).

Репрезентативные агонисты рецептора опиоида включают, но не ограничены ими: бупренорфин, буторфанол, кодеин, дигидрокодеин, фентанил, гидрокодон, гидроморфон, леваллорфан, леворфанол, меперидин, метадон, морфин, налбуфин, налмефен, налорфин, налоксон, налтрексон, налорфин, оксикодон, оксиморфон, пентазоцин, пропоксифен, трамадол и их комбинации. В частных вариантах осуществления агонист рецептора опиоида выбран из кодеина, дигидрокодеина, гидрокодона, гидроморфона, морфина, оксикодона, оксиморфона, трамадола и их комбинаций.

В частном варианте осуществления соединения по изобретению вводят в комбинации с ингибитором фосфодиэстеразы (PDE), в частности, ингибитором PDE-V.

Репрезентативные ингибиторы PDE-V включают, но не ограничены ими, аванафил, лоденафил, мироденафил, силденафил (Revatio®), тадалафил (Adcirca®), варденафил (Levitra®) и уденафил.

В другом варианте осуществления соединения по изобретению вводят в комбинации с аналогом простагландина (также называемым простаноиды или аналоги простагличина). Репрезентативные аналоги простагландина включают, но не ограничены ими, берапрост натрий, биматопрост, эпопростенол, илопрост, латанопрост, тафлупрост, травопрост и трепростинил, причем особый интерес представляют биматопрост, латанопрост и тафлупрост.

В еще одном варианте осуществления соединения по изобретению вводят в комбинации с агонистом рецептора простагландина, примеры которого включают, но не ограничены ими, биматопрост, латанопрост, травопрост и т.д.

Соединения по изобретению могут также вводиться в комбинации с ингибитором ренина, примеры которого включают, но не ограничены ими, алискирен, эналкирен, ремикирен и их комбинации.

В другом варианте осуществления соединения по изобретению вводят в комбинации с селективным ингибитором обратного захвата серотонина (SSRI). Репрезентативные SSRI включают, но не ограничены ими: циталопрам и метаболит циталопрама десметилциталопрам, дапоксетин, эсциталопрам (например, эсциталопрам оксалат), флуоксетин и десметилловый метаболит флуоксетина норфлуоксетин, флувоксамин (например, флувоксамин малеат), пароксетин, сертралин и метаболит сертралина деметилсертралин, и их комбинации.

В одном варианте осуществления соединения по изобретению вводят в комбинации с агонистом рецептора серотонина 5-HT_{1D}, примеры которого включают, для иллюстрации, а не для ограничения, триптаны, такие как алмотриптан, авитриптан, элетриптан, фроватриптан, наратриптан, ризатриптан, суматриптан и золмитриптан.

В одном варианте осуществления соединения по изобретению вводят в комбинации с блокатором натриевого канала, примеры которого включают, для иллюстрации, а не для ограничения, карбамазепин, фосфенитоин, ламотриггин, лидокаин, мексилетин, окскарбазепин, фенитоин и их комбинации.

В одном варианте осуществления соединения по изобретению вводят в комбинации с растворимым стимулятором или активатором гуанилатциклазы, примеры которого включают, но не ограничены ими, атацигват, риоцигват и их комбинации.

В одном варианте осуществления соединения по изобретению вводят в комбинации с трициклическим антидепрессантом (ТСА), примеры которого включают, для иллюстрации, а не для ограничения, амитриптилин, амитриптилиноксид, бутриптилин, кломипрамин, демексиптилин, десипрамин, дибензепин, диметакрин, досулепин, докседин, имипрамин, имипраминоксид, лофепрамин, мелитрацен, метапрамин, нитроксазепин, нортриптилин, ноксиптилин, пипофезин, пропизепин, протриптилин, хинупрамин и их комбинации.

В одном варианте осуществления соединения по изобретению вводят в комбинации с антагонистом рецептора вазопрессина, примеры которого включают, для иллюстрации, а не для ограничения, кониваптан и толваптан.

Комбинированные вторичные терапевтические средства могут также быть полезными в дальнейшей комбинированной терапии с соединениями по изобретению. Например, соединения по изобретению могут быть скомбинированы с диуретиком и ARB, или

блокатором кальциевого канала и ARB, или диуретиком и ингибитором ACE, или блокатором кальциевого канала и статином. Частные примеры включают комбинацию ингибитора ACE эналаприла (в форме малеатной соли) и диуретика гидрохлортиазида, который выпускается под маркой Vaseretic®, или комбинацию блокатора кальциевого канала амлодипина (в форме безилатной соли) и ARB олмесартана (в форме пролекарства медоксомила), или комбинацию блокатора кальциевого канала и статина, все могут также использоваться с соединениями по изобретению. Другие терапевтические средства, такие как агонисты $\alpha 2$ -адренергического рецептора и антагонисты рецептора вазопрессина, могут также быть использованы в комбинированной терапии. Примеры агонистов $\alpha 2$ -адренергического рецептора включают клонидин, дексмететомидин и гуанфацин.

Следующие составы иллюстрируют репрезентативные фармацевтические композиции по изобретению.

Примеры твердых желатиновых капсул для перорального введения

Соединение по изобретению (50 г), 440 г высушенной распылением лактозы и 10 г стеарата магния тщательно смешивали. Полученную композицию затем загружали в твердые желатиновые капсулы (500 мг композиции на капсулу). Альтернативно, соединение по изобретению (20 мг) тщательно смешивали с крахмалом (89 мг), микрокристаллической целлюлозой (89 мг) и стеаратом магния (2 мг). Смесь затем пропускали через сито No. 45 меш U.S. и загружали в твердую {трудную} желатиновую капсулу (200 мг композиции на капсулу).

Альтернативно, соединение по изобретению (30 г), вторичное средство (20 г), 440 г высушенной распылением лактозы и 10 г стеарата магния тщательно смешивали и действовали, как описано выше.

Пример состава для желатиновой капсулы для перорального введения

Соединение по изобретению (100 мг) тщательно смешивали с полиоксиэтилен сорбитан моноолеатом (50 мг) и порошком крахмала (250 мг). Смесь затем загружали в желатиновую капсулу (400 мг композиции на капсулу). Альтернативно, соединение по изобретению (70 мг) и вторичное средство (30 мг) тщательно смешивали с полиоксиэтилен сорбитан моноолеатом (50 мг) и порошком крахмала (250 мг), и полученную смесь загружали в желатиновую капсулу (400 мг композиции на капсулу).

Альтернативно, соединение по изобретению (40 мг) тщательно смешивали с микрокристаллической целлюлозой (Avicel PH 103; 259,2 мг) и стеаратом магния (0,8 мг). Смесь затем загружали в желатиновую капсулу (размер #1, белая, непрозрачная) (300 мг композиции на капсулу).

Пример состава таблетки для перорального введения

Соединение по изобретению (10 мг), крахмал (45 мг) и микрокристаллическую целлюлозу (35 мг) пропускали через сито No. 20 меш U.S. и тщательно смешивали. Гранулы, полученные таким образом, высушивали при 50-60°C и пропускали через сито No. 16 меш U.S. Раствор поливинилпирролидона (4 мг в форме 10% раствора в стерилизованной воде) смешивали с карбоксиметил крахмалом натрия (4,5 мг), стеаратом магния (0,5 мг) и тальком (1 мг), и эту смесь затем пропускали через сито No. 16 меш U.S. Затем к гранулам добавляли карбоксиметил крахмал натрия, стеарат магния и тальк. После смешивания смесь прессовали на машине для таблетирования, получая таблетку весом 100 мг.

Альтернативно, соединение по изобретению (250 мг) тщательно смешивали с микрокристаллической целлюлозой (400 мг), дымящим диоксидом кремния (10 мг) и стеариновой кислотой (5 мг). Смесь затем прессовали, получая таблетки (665 мг

композиции на таблетку).

Альтернативно, соединение по изобретению (400 мг) тщательно смешивали с кукурузным крахмалом (50 мг), кроскармеллозой натрия (25 мг), лактозой (120 мг) и стеаратом магния (5 мг). Смесь затем прессовали, получая таблетку с одной насечкой (600 мг композиции на таблетку).

Альтернативно, соединение по изобретению (100 мг) тщательно смешивали с кукурузным крахмалом (100 мг) с водным раствором желатина (20 мг). Смесь высушивали и измельчали в тонкодисперсный порошок. Микрокристаллическую целлюлозу (50 мг) и стеарат магния (5 мг) затем смешивали с составом желатина, гранулировали, и полученную смесь прессовали, получая таблетку (100 мг соединения по изобретению на таблетку).

Пример состава суспензии для перорального введения

Следующие ингредиенты смешивали, получая суспензию, содержащую 100 мг соединения по изобретению на 10 мл суспензии:

Ингредиенты	Количество
Соединение по изобретению	1,0 г
Фумаровая кислота	0,5 г
Хлорид натрия	2,0 г
Метилпарабен	0,15 г
Пропилпарабен	0,05 г
Гранулированный сахар	25,5 г
Сорбит (70%-ый раствор)	12,85 г
Veegum® К (алюмосиликат магния)	1,0 г
Ароматизатор	0,035 мл
Красители	0,5 мг
Дистиллированная вода	q.s. до 100 мл

Пример жидкого состава для перорального введения

Подходящим жидким составом является состав с буфером на основе карбоновой кислоты, таким как цитратный, лактатный и малеатный буферный раствор. Например, соединение по изобретению (которое может быть заранее перемешано с ДМСО) смешивали с 100 мМ буфера на основе цитрата аммония, и рН корректировали до рН 5, или смешивали с 100 мМ раствора лимонной кислоты, и рН корректировали до рН 2. Такие растворы могут также включать солюбилизующий эксципиент, такой как циклодекстрин, например, раствор может включать 10 вес.% гидроксипропил-β-циклодекстрина.

Другие подходящие составы включают 5%-ый раствор NaHCO_3 , с циклодекстрином или без него.

Пример инъекционного состава для введения инъекцией

Соединение по изобретению (0,2 г) смешивали с 0,4 М буферного раствора на основе ацетата натрия (2,0 мл). Величину рН полученного раствора доводили до рН 4 с использованием 0,5н. водного раствора соляной кислоты или 0,5н. водного раствора гидроксида натрия, по мере необходимости, и затем добавляли достаточное количество воды для инъекции, чтобы получить полный объем 20 мл. Затем смесь фильтровали через стерильный фильтр (0,22 микрона), получая стерильный раствор, подходящий для введения инъекцией.

Примеры композиций для введения ингаляцией

Соединение по изобретению (0,2 мг) измельчали и затем смешивали с лактозой (25 мг). Эту смешанную смесь затем загружали в желатиновый картридж для ингаляции. Содержимое картриджа вводят, используя, например, сухой порошковый ингалятор.

Альтернативно, измельченное соединение по изобретению (10 г) диспергировали в растворе, полученном растворением лецитина (0,2 г) в деминерализованной воде (200 мл). Полученную суспензию высушивали распылением и затем измельчали, получая
 5 измельченную композицию, включающую частицы, имеющие в среднем диаметр меньше чем приблизительно 1,5 мкм. Измельченную композицию затем загружали в картриджи для ингалятора с отмеряемой дозой, содержащие сжатый 1,1,1,2-тетрафторэтан в количестве, достаточном, чтобы обеспечить от приблизительно 10 мкг до приблизительно 500 мкг соединения по изобретению на дозу при введении с помощью ингалятора.

10 Альтернативно, соединение по изобретению (25 мг) растворяли в буферизованном цитратом (рН 5) изотоническом солевом растворе (125 мл). Смесь перемешивали и обрабатывали ультразвуком, пока соединение не растворилось. Величину рН раствора проверяли и корректировали, в случае необходимости, до рН 5, медленно добавляя водный 1н. раствор NaOH. Раствор вводили, используя небулайзер, который
 15 обеспечивает от приблизительно 10 мкг до приблизительно 500 мкг соединения по изобретению на дозу.

ПРИМЕРЫ

Следующие Примеры получения и Примеры приведены для иллюстрации некоторых вариантов осуществления изобретения. Эти некоторые варианты осуществления, однако,
 20 не предназначены для какого-либо ограничения объема изобретения, если не указано особо.

Следующие аббревиатуры имеют следующие значения, если не указано иное, и любые другие аббревиатуры, используемые здесь и не определенные, имеют их стандартное общепринятое значение:

25	AcOH	уксусная кислота
	Boc	трет-бутоксикарбонил
	CPME	циклопентил метиловый эфир
	DCC	1,3-дициклогексилкарбодимид
	DCM	дихлорметан или метиленхлорид
30	DIPEA	N,N-диизопропилэтиламин
	DMA	N,N-диметилацетамид
	DMAP	4-диметиламинопиридин
	DMF	N,N-диметилформамид
	EDCI	N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодимид
	Et ₃ N	триэтиламин
35	EtOAc	этилацетат
	EtOH	этанол
	HATU	N,N,N',N'-тетраметил-O-(7-азабензотриазол-1-ил)урония гексафторфосфат
	HCTU	(2-(6-хлор-1Н-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметиламиний гексафторфосфат)
	HEPES	4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинэтансульфоновая кислота
	HOBT	1-гидроксibenзотриазол
40	Msc	(7-метоксикумарин-4-ил)ацил
	MeCN	ацетонитрил
	MeTHF	2-метилтетрагидрофуран
	Pd(dppf) ₂ Cl ₂	1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцен палладия хлорид
	TFA	трифторуксусная кислота
	THF	тетрагидрофуран

45 Если не указано иное, все материалы, такие как реактивы, исходные материалы и растворители, были получены от коммерческих поставщиков (таких как Sigma-Aldrich, Fluka Riedel-de Haën и т.п.) и использовались без дальнейшей очистки.

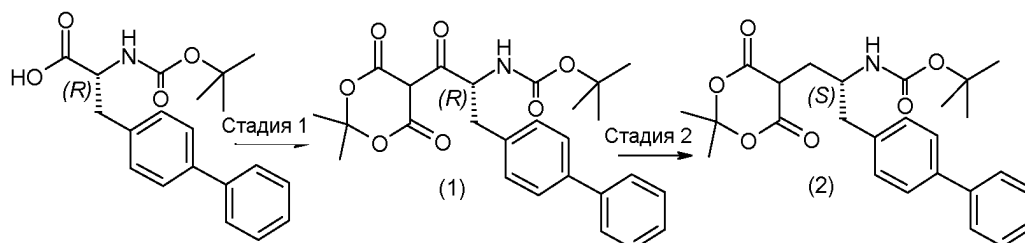
Реакции проводили в атмосфере азота, если не указано иное. Развитие реакций

проверяли тонкослойной хроматографией (TLC), аналитической высокоэффективной жидкостной хроматографией (анал. ВЭЖХ) и масс-спектрометрией, подробности которых приведены в конкретных примерах. Растворители, используемые в аналитической ВЭЖХ, были следующими: растворитель А 98% H₂O/2% MeCN/1,0 мл/л TFA; растворитель В 90% MeCN/10% H₂O/1,0 мл/л TFA.

Реакции осуществляли, например, как описано конкретно в каждом примере получения; обычно реакционные смеси очищали экстракцией и другими способами очистки, такими как зависящая от температуры и растворителя кристаллизация и осаждение. Кроме того, реакционные смеси обычно очищали препаративной ВЭЖХ, обычно используя наборы колонок Microsorb C18 и Microsorb BDS и обычные элюенты. Развитие реакций обычно измеряли жидкостной хроматографией с масс-спектрометрией (LCMS). Исследование изомеров осуществляли спектроскопией ядерного эффекта Оверхаузера (NOE). Исследование продуктов реакции обычно осуществляли масс-спектрометрией и ¹H-ЯМР. Для измерения ЯМР, образцы растворяли в дейтеризованном растворителе (CD₃OD, CDCl₃ или DMSO-d₆), и спектры ¹H-ЯМР получали с помощью прибора Varian Gemini 2000 (400 МГц) в стандартных условиях наблюдения. Масс-спектрометрическую идентификацию соединений обычно проводили, используя способ ионизации с электрораспылением (ESMS) с прибором Applied Biosystems (Foster City, CA) model API 150 ПРИМ. или прибором Agilent (Palo Alto, CA) model 1200 LC/MSD.

Пример получения 1

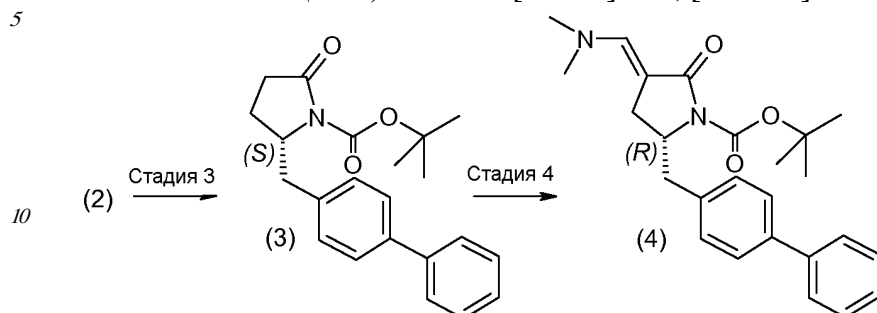
(2R,4S)-5бифенил-4-ил-4-трет-бутоксикарбониламино-2-гидроксиметил-пентановой кислоты этиловый эфир (соединение 7) и (2S,4S)-5-бифенил-4-ил-4-трет-бутоксикарбониламино-2-гидроксиметил-пентановой кислоты этиловый эфир (соединение 8)



Стадия 1: К раствору (R)-3-бифенил-4-ил-2-трет-бутоксикарбониламино-пропионовой кислоты (50 г, 146 ммоль), кислоты Мелдрама (23,3 г, 161 ммоль) и DMAP (27,8 г, 227 ммоль) в безводном DCM (500 мл) добавляли раствор DCC (33,3 г, 161 ммоль) в безводном DCM (200 мл) за 1 час при -5°C в атмосфере азота. Смесь перемешивали при -5°C в течение 8 часов, затем охлаждали в течение ночи, в течение которой осаждались крошечные кристаллы дициклогексилмочевины. После фильтрации смесь промывали 5%-ым KHSO₄ (4×200 мл) и насыщенным водным раствором NaCl (1×200 мл), затем высушивали при охлаждении MgSO₄ в течение ночи. Раствор упаривали, получая сырое Соединение 1 (68 г, твердое вещество светло-желтого цвета). LC-MS: [M+Na]:490, [2M+Na]:957.

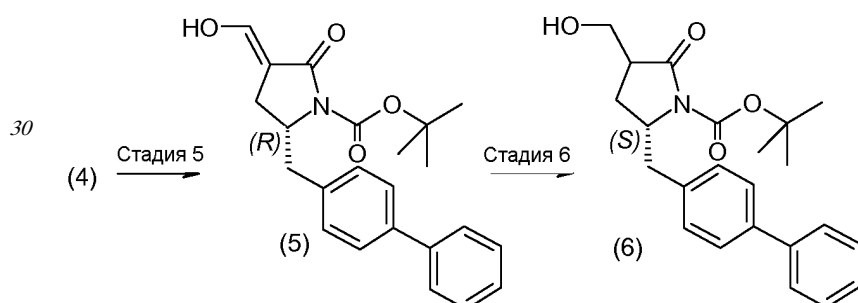
Стадия 2: К раствору сырого Соединения 1 (68 г, 147 ммоль) в безводном DCM (1 л) добавляли AcOH (96,7 г, 1,6 моль) при -5°C в атмосфере азота. Смесь перемешивали при -5°C в течение 0,5 часов, затем добавляли NaBH₄ (13,9 г, 366 ммоль) небольшими частями за 1 час. После перемешивания в течение еще 1 часа при -5°C, добавляли насыщенный водный раствор NaCl (300 мл). Органический слой промывали насыщенным

водным раствором NaCl (2×300 мл) и водой (2×300 мл), высушивали над MgSO₄, фильтровали и упаривали, получая сырой продукт, который далее очищали хроматографией (гексаны:EtOAc=5:1), получая Соединение 2 (46 г, твердое вещество светло-желтого цвета). LC-MS: [M+Na]:476, [2M+Na]:929.



15 Стадия 3: Раствор Соединения 2 (46 г, 101 ммоль) в безводном толуоле (300 мл) нагревали с обратным холодильником в атмосфере азота в течение 3 часов. После выпаривания растворителя, остаток очищали хроматографией (гексаны:EtOAc=10:1), получая Соединение 3 (27 г, твердое вещество светло-желтого цвета). LC-MS: [M+Na]:374, [2M+Na]:725; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 7,64-7,62 (м, 4H), 7,51-7,46 (м, 2H), 7,42-7,39 (м, 1H), 7,39-7,30 (м, 2H), 4,50-4,43 (м, 1H), 3,27-3,89 (м, 1H), 2,88-2,80 (м, 1H), 2,48-2,42 (м, 2H), 2,09-1,88 (м, 2H), 1,66 (с, 9H).

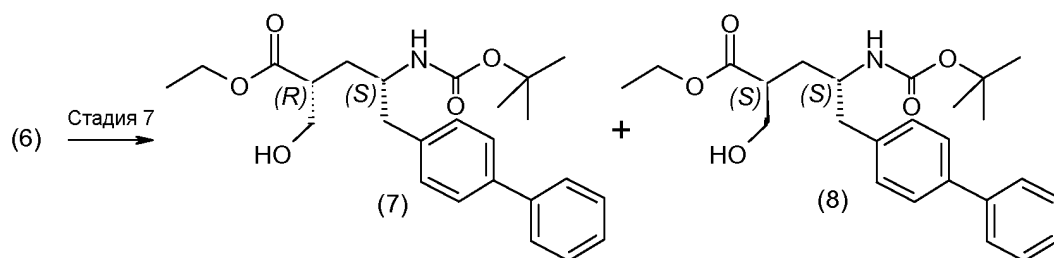
20 Стадия 4: Смесь Соединения 3 (27 г, 77 ммоль) и трет-бутоксид-N,N,N',N'-тетраметилметандиамина (40,3 г, 231 ммоль) нагревали до 80°C в атмосфере азота. После перемешивания в течение 3 часов при 80°C, смесь разбавляли EtOAc (300 мл), промывали водой (2×150 мл) и насыщенным водным раствором NaCl (2×150 мл), высушивали над MgSO₄, фильтровали и упаривали, получая сырое Соединение 4 (29,7 г, светло-желтое масло). LC-MS: [M+H]:425, [2M+H]:835.



35 Стадия 5: К раствору сырого Соединения 4 (29,7 г, 73 ммоль) в THF (200 мл) добавляли 1M HCl (81 мл) при 0°C в атмосфере азота. После перемешивания в течение 1 часа при комнатной температуре, смесь разбавляли EtOAc (100 мл) и подкисляли насыщенным водным раствором NaHCO₃ до pH 7. Водный слой экстрагировали EtOAc (2×150 мл), и объединенные органические слои промывали водой (2×150 мл) и насыщенным водным раствором NaCl (1×150 мл), высушивали над MgSO₄, фильтровали и упаривали, получая сырое Соединение 5 (29,4 г, желтое масло). LC-MS: [M+Na]:402, [2M+Na]:781.

40 Стадия 6: К раствору Соединения 5 (29,4 г, 77 ммоль) в безводном THF (300 мл) добавляли безводный EtOH (30 мл) и AcOH (92,5 г, 1,5 моль) при -5°C в атмосфере азота. Смесь перемешивали при -5°C в течение 0,5 часов, затем добавляли небольшими частями за 1 час NaBH₃CN (19,4 г, 308 ммоль). После перемешивания в течение одного дополнительного часа при -5°C, смесь подкисляли насыщенным водным раствором NaHCO₃ до pH 7. Водные слои экстрагировали EtOAc (2×200 мл), и объединенные

органические слои промывали водой (2×150 мл) и насыщенным водным раствором NaCl (1×150 мл), высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали, получая сырой продукт, который далее очищали хроматографией (гексаны:EtOAc=5:1), получая Соединение 6 (11,2 г, твердое вещество светло-желтого цвета). LC-MS: [M+Na]:404, [2M+Na]:785.



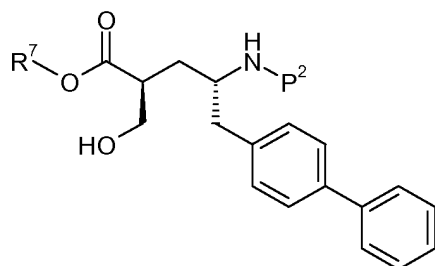
Стадия 7: К раствору Соединения 6 (11,2 г, 29 ммоль) в безводном EtOH (500 мл) добавляли безводный K₂CO₃ (8,0 г, 58 ммоль) при 0°C в атмосфере азота. После перемешивания в течение 1 часа при 0°C, смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 часов. После фильтрации фильтрат концентрировали, и остаток разбавляли водой (150 мл), DCM (200 мл) и насыщенным водным раствором NaCl (50 мл). После разделения водный слой экстрагировали DCM (2×150 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором NaCl (2×200 мл), высушивали над MgSO₄ и концентрировали, получая сырой продукт, который затем очищали хроматографией на колонках (гексаны:EtOAc=5:1), получая Соединения 7 и 8 (8,3 г, твердое вещество светло-желтого цвета).

Соединение 7: LC-MS: [M+Na]=450, [2M+Na]=877; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 7,58-7,23 (м, 9H), 4,46-4,43 (д, 1H), 4,20-4,13 (м, 2H), 3,94 (с, 1H), 3,82-3,70 (м, 2H), 2,85-2,70 (м, 3H), 2,25-2,22 (д, 1H), 2,01-1,92 (м, 1H), 1,47 (с, 9H), 1,26-1,24 (м, 3H).

Соединение 8: LC-MS: [M+Na]=450, [2M+Na]=877; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 7,58-7,55 (м, 4H), 7,50-7,43 (м, 2H), 7,40-7,30 (м, 1H), 7,26-7,23 (м, 1H), 4,46 (м, 1H), 4,21-4,13 (м, 2H), 3,94 (м, 1H), 3,82-3,77 (м, 2H), 2,83-2,81 (д, 2H), 2,66-2,63 (м, 1H), 2,24 (м, 1H), 1,83-1,81 (м, 2H), 1,38 (с, 9H), 1,30-1,25 (м, 3H).

Пример получения 2

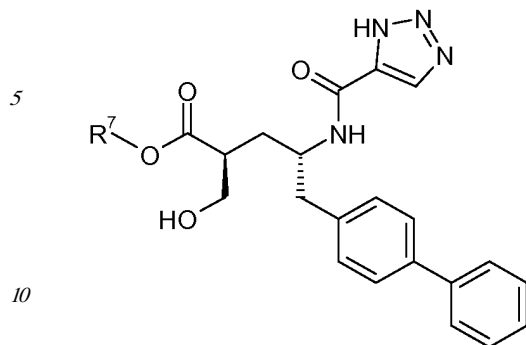
(2S,4S)-5-Бифенил-4-ил-4-трет-бутоксикарбониламино-2-гидроксиметил-пентановая кислота (R⁷=H; P²=BOC) и (2S,4S)-4-амино-5-бифенил-4-ил-2-гидроксиметил-пентановой кислоты этиловый эфир (R⁷=-CH₂CH₃; P² удален)



Этиловый эфир (2S,4S)-5-бифенил-4-ил-4-трет-бутоксикарбониламино-2-гидроксиметил-пентановой кислоты (210 мг) омыляли LiOH, получая BOC-защищенную кислоту (R⁷=H; P²=BOC) (120 мг). Этиловый эфир (2S,4S)-5-Бифенил-4-ил-4-трет-бутоксикарбониламино-2-гидроксиметил-пентановой кислоты (~180 мг) подвергали удалению защитной группы для HCl, получая сложный эфир амина (R⁷=-CH₂CH₃; P²

удален) как соль HCl (120 мг).

ПРИМЕР 1



А. Этиловый эфир (2S,4S)-5-бифенил-4-ил-2-гидроксиметил-4-[(3H-[1,2,3]триазол-4-карбонил)амино]пентановой кислоты ($R^7 = -CH_2CH_3$)

В. (2S,4S)-5-Бифенил-4-ил-2-гидроксиметил-4-[(3H-[1,2,3]триазол-4-карбонил)амино]пентановая кислота ($R^7 = H$)

1,2,3-Триазол-4-карбоновую кислоту (87,3 мг, 772 мкмоль, 1,5 экв.) объединяли с HATU (293 мг, 772 мкмоль, 1,5 экв.) и DIPEA (179 мкл, 2,0 экв.) и перемешивали в течение 5 минут при комнатной температуре в DCM (3 мл), получая активированную кислоту. Этиловый эфир (2S,4S)-5-бифенил-4-ил-4-трет-бутоксикарбониламино-2-гидроксиметил-пентановой кислоты (220 мг, 514 мкмоль, 1,0 экв.) объединяли с DCM и TFA (1 мл каждый) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь упаривали и подвергали азеотропной обработке толуолом (2х). Добавляли активированную кислоту, и полученную смесь перемешивали в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали DCM. Слои разделяли, и органический слой высушивали и упаривали. Две трети продукта очищали препаративной ВЭЖХ, получая соединение А ($R^7 = -CH_2CH_3$) (60 мг, 98%-ая чистота), MS m/z $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{23}H_{26}N_4O_4$, 423,40; найдено 423,2. Одну треть продукта гидролизovali, добавляя 1М NaOH в воде (619 мкл) в THF (1 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворитель выпаривали, и полученный материал очищали препаративной ВЭЖХ, получая соединение В ($R^7 = H$) (35 мг, 99%-ая чистота), MS m/z $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{21}H_{22}N_4O_4$, 395,16; найдено 395,2.

С. 5-Метил-2-оксо-[1,3]диоксол-4-илметилэтиловый эфир (2S,4S)-5-бифенил-4-ил-2-гидроксиметил-4-[(3H-[1,2,3]триазол-4-карбонил)амино]пентановой кислоты ($R^7 = -CH_2$ -5-метил[1,3]диоксол-2-он)

(2S,4S)-5-Бифенил-4-ил-4-трет-бутоксикарбониламино-2-гидроксиметил-пентановую кислоту (75 мг, 190 мкмоль, 1,0 экв.), HOBt (76 мг, 560 мкмоль, 3,0 экв.) и EDCI (100 мкл, 560 мкмоль, 3,0 экв.) растворяли в DCM (2 мл). После перемешивания в течение 10 минут добавляли 4-гидроксиметил-5-метил-[1,3]диоксол-2-он (0,2 г, 1,5 ммоль, 8,0 экв.) и 4-метилморфолин (82 мкл, 4,0 экв.). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разбавляли DCM и промывали водой и насыщенным водным раствором NaCl. Органический слой собирали и концентрировали. Добавляли MeCN (1,9 мл) и 4М HCl в диоксане (190 мкл, 4,0 экв.) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Растворитель удаляли, получая промежуточную соль HCl, которую использовали на следующей стадии сочетания. 1,2,3-Триазол-4-карбоновую кислоту (25 мг, 220 мкмоль, 1,2 экв.) и HATU (71 мг, 190 мкмоль, 1,0 экв.) растворяли в DMF (1,5 мл), и полученный раствор перемешивали в

течение 5 минут, с последующим добавлением DIPEA (650 мкл) и промежуточной соли HCl. Реакцию контролировали, и через 1 час добавляли дополнительный эквивалент 1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты, NATU и DIPEA. Реакционную смесь гасили водой, и продукт очищали препаративной ВЭЖХ, получая целевое соединение (39,5 мг; чистота 95%). MS m/z $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{26}H_{26}N_4O_7$, 507,18; найдено 507,4.

D. 2-Метоксиэтиловый эфир (2S,4S)-5-бифенил-4-ил-2-гидроксиметил-4-[(3H-[1,2,3] триазол-4-карбонил)амино]пентановой кислоты ($R^7=-(CH_2)_2OCH_3$)

(2S,4S)-5-Бифенил-4-ил-2-гидроксиметил-4-[(3H-[1,2,3]триазол-4-карбонил)амино] пентановую кислоту (20 мг, 39 мкмоль, 1,0 экв.) растворяли в 2-метоксиэтаноле (3 мл), с последующим добавлением 4М HCl в диоксане (295,0 мкл). Смесь нагревали и поддерживали при 60°C в течение 4 часов. Смесь концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ, получая целевое соединение (10 мг; чистота 95%). MS m/z $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{24}H_{28}N_4O_5$, 453,21; найдено 453,3.

E. 2-(2-Метокси-этокси)этиловый эфир (2S,4S)-5-бифенил-4-ил-2-гидроксиметил-4-[(3H-[1,2,3]триазол-4-карбонил)амино]пентановой кислоты ($R^7=-(CH_2)_2O(CH_2)_2OCH_3$)

(2S,4S)-5-Бифенил-4-ил-2-гидроксиметил-4-[(3H-[1,2,3]триазол-4-карбонил)амино] пентановую кислоту (20 мг, 39 мкмоль, 1,0 экв.) растворяли в 2-(2-метоксиэтокси)этаноле (3 мл), с последующим добавлением 4М HCl в диоксане (295,0 мкл). Смесь нагревали и поддерживали при 60°C в течение 4 часов. Смесь концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ, получая целевое соединение (13 мг; чистота 95%). MS m/z $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{26}H_{32}N_4O_6$, 497,23; найдено 497,6.

F. 1-Циклогексилоксикарбонилокси-этиловый эфир (2S,4S)-5-бифенил-4-ил-2-гидроксиметил-4-[(3H-[1,2,3]триазол-4-карбонил)амино]пентановой кислоты ($R^7=CH(CH_3)OSOOC$ -циклогексил)

(2S,4S)-5-Бифенил-4-ил-4-трет-бутоксикарбониламино-2-гидроксиметил-пентановую кислоту (50 мг, 120 мкмоль, 1,0 экв.), DMA (1 мл), DIPEA (0,13 мл, 0,75 ммоль) и 1-хлорэтил циклогексил карбонат (52 мг, 250 мкмоль, 2,0 экв.) объединяли. Реакционный сосуд закрывали и нагревали в микроволновом реакторе при 80°C в течение 2 часов. Смесь высушивали под вакуумом, растворяли в MeCN (2 мл) и объединяли с 4М HCl в диоксане (500 мкл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Осадок отфильтровывали и отбрасывали, и фильтрат, содержащий промежуточное соединение, концентрировали и подвергали следующей стадии. 1,2,3-Триазол-4-карбоновую кислоту (14 мг, 120 мкмоль, 0,5 экв.) и NATU (48 мг, 120 мкмоль, 1,0 экв.) растворяли в DMF (1 мл), и полученный раствор перемешивали в течение 5 минут, с последующим добавлением DIPEA (44 мкл) и промежуточного соединения с последней стадии. Смесь перемешивали в течение 5 минут. Реакционную смесь гасили водой, и продукт высушивали под вакуумом. Продукт затем очищали препаративной ВЭЖХ, получая целевое соединение (4,8 мг, 95%-ая чистота. MS m/z $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{30}H_{36}N_4O_7$, 565,26; найдено 565,4.

G. 1-Изопропоксикарбонилокси-этиловый эфир (2S,4S)-5-бифенил-4-ил-2-гидроксиметил-4-[(3H-[1,2,3]триазол-4-карбонил)амино]пентановой кислоты ($R^7=CH(CH_3)OSOOC$ -CH(CH₃)₂)

(2S,4S)-5-Бифенил-4-ил-4-трет-бутоксикарбониламино-2-гидроксиметил-пентановую кислоту (50 мг, 120 мкмоль, 1,0 экв.), DMA (1 мл), DIPEA (0,13 мл) и 1-хлорэтил

изопропил карбонат (83 мг, 0,5 ммоль, 4,0 экв.) объединяли. Реакционный сосуд закупоривали и нагревали в микроволновом реакторе при 80°C в течение 2 часов. Смесь высушивали под вакуумом, растворяли в MeCN (2 мл) и объединяли с 4М HCl в диоксане (500 мкл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Осадок отфильтровывали и отбрасывали, и фильтрат, содержащий промежуточное соединение, концентрировали и подвергали следующей стадии. 1,2,3-Триазол-4-карбоновую кислоту (14 мг, 120 мкмоль, 0,5 экв.) и HATU (48 мг, 120 мкмоль, 1,0 экв.) растворяли в DMF (1 мл), и полученный раствор перемешивали в течение 5 минут, с последующим добавлением DIPEA (44 мкл) и промежуточного соединения с последней стадии. Смесь перемешивали в течение 5 минут. Реакционную смесь гасили водой, и продукт высушивали под вакуумом. Продукт затем очищали препаративной ВЭЖХ, получая целевое соединение (6 мг; чистота 95%). MS m/z [M+H]⁺ рассчитано для C₂₇H₃₂N₄O₇, 525,23; найдено 525,4.

Н. 2-Метансульфонил-этиловый эфир (2S,4S)-5-бифенил-4-ил-2-гидроксиметил-4-[(3Н-[1,2,3]триазол-4-карбонил)амино]пентановой кислоты (R⁷ = -(CH₂)₂SO₂CH₃)

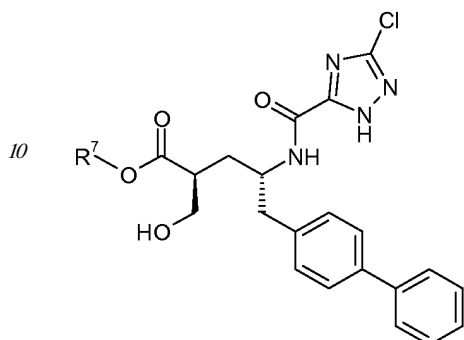
(2S,4S)-5-Бифенил-4-ил-4-трет-бутоксикарбониламино-2-гидроксиметил-пентановую кислоту (100 мг, 250 мкмоль, 1,0 экв.), HOBt (0,1 г, 750 мкмоль, 3,0 экв.) и EDCI (130 мкл, 3,0 экв.) растворяли в DCM (2 мл). После перемешивания в течение 10 минут добавляли 2-(метилсульфонил)этанол (250 мг, 2,0 ммоль, 8,0 экв.) и 4-метилморфолин (110 мкл, 4,0 экв.). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 часов. Реакционную смесь гасили водой. Слой DCM отделяли, концентрировали, и продукт очищали флэш-хроматографией (70-100% EtOAc/гексаны за 15 минут). Чистые фракции объединяли и концентрировали. Добавляли MeCN (2,5 мл) и 4М HCl в диоксане (250 мкл, 4,0 экв.) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворитель удаляли, получая промежуточную соль HCl, которую использовали на следующей стадии сочетания. 1,2,3-Триазол-4-карбоновую кислоту (28,3 мг, 250 мкмоль, 1,0 экв.) и HATU (95,2 мг, 250 мкмоль, 1,0 экв.) растворяли в DMF (2,0 мл), и полученный раствор перемешивали в течение 5 минут, с последующим добавлением DIPEA (131 мкл) и промежуточной соли HCl. Через 5 минут реакционную смесь гасили водой, и продукт очищали препаративной ВЭЖХ, получая целевое соединение (64 мг; чистота 95%). MS m/z [M+H]⁺ рассчитано для C₂₄H₂₈N₄O₆S, 501,17; найдено 501,4.

І. 2-Морфолин-4-ил-этиловый эфир (2S,4S)-5-бифенил-4-ил-2-гидроксиметил-4-[(3Н-[1,2,3]триазол-4-карбонил)амино]пентановой кислоты (R⁷ = -O-(CH₂)₂-морфолин)

(2S,4S)-5-Бифенил-4-ил-4-трет-бутоксикарбониламино-2-гидроксиметил-пентановую кислоту (100 мг, 250 мкмоль, 1,0 экв.), HOBt (0,2 г, 1,5 ммоль, 6,0 экв.) и EDCI (260 мкл, 6,0 экв.) растворяли в DCM (2 мл). После перемешивания в течение 10 минут добавляли 4-морфолинэтанол (330 мг, 2,5 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре, пока реакция не была полностью завершена (~3 часа). Смесь затем разбавляли DCM и промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃. Органический слой отделяли, высушивали и концентрировали. Добавляли MeCN (2,5 мл) и 4М HCl в диоксане (250 мкл) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворитель удаляли, получая промежуточную соль HCl, которую использовали на следующей стадии сочетания. 1,2,3-Триазол-4-карбоновую кислоту (28,3 мг, 250 мкмоль, 1,0 экв.) и HATU (95 мг, 250 мкмоль, 1,0 экв.) растворяли в DMF (2,0 мл), и полученный раствор перемешивали в течение 5 минут, с последующим добавлением DIPEA (87,2

мкл) и промежуточной соли HCl. Через 5 минут смесь разбавляли EtOAc, затем промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃. Органический слой отделяли, концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ, получая целевое соединение (60 мг; чистота 95%). MS m/z [M+H]⁺ рассчитано для C₂₇H₃₃N₅O₅, 508,25; найдено 508,4.

ПРИМЕР 2



А. (2S,4S)-5-Бифенил-4-ил-4-[(5-хлор-2Н-[1,2,4]-триазол-3-карбонил)амино]-2-гидроксиметил-пентановая кислота (R⁷=H)

5-Хлор-2Н-1,2,4-триазол-3-карбоновую кислоту (51,8 мг, 351 мкмоль, 1,5 экв.) и NATU (133 мг, 351 мкмоль, 1,5 экв.) растворяли в DMF (3,0 мл), и полученную смесь перемешивали в течение 5 минут, получая активированную кислоту. Этиловый эфир (2S,4S)-5-бифенил-4-ил-4-трет-бутоксикарбониламино-2-гидроксиметил-пентановой кислоты (100 мг, 234 мкмоль, 1,0 экв.) растворяли в MeCN (2 мл), с последующим добавлением 4М HCl в диоксане (0,5 мл, 2,0 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, затем концентрировали досуха. Добавляли активированную кислоту и полученную смесь перемешивали в течение 2 минут, с последующим добавлением DIPEA (81,5 мкл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили водой, и растворитель удаляли под вакуумом. Высушенное твердое вещество растворяли в EtOH (2,0 мл), с последующим добавлением 1,0 М LiOH в воде (2,0 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, и реакционную смесь гасили AcOH. Растворитель удаляли под вакуумом, остаток растворяли в AcOH/MeCN и очищали препаративной ВЭЖХ. Чистые фракции объединяли и лиофилизировали, получая целевое соединение (61 мг, 95%-ая чистота). MS m/z [M+H]⁺ рассчитано для C₂₁H₂₁ClN₄O₄, 429,13; найдено 429,4.

Следует отметить, что, как объяснено здесь, соединения, такие как это, могут существовать в форме таутомера, например, как (2S,4S)-5-бифенил-4-ил-4-[(5-хлор-1Н-[1,2,4]триазол-3-карбонил)амино]-2-гидроксиметил-пентановая кислота.

В. Этиловый эфир (2S,4S)-5-бифенил-4-ил-4-[(5-хлор-2Н-[1,2,4]-триазол-3-карбонил)амино]-2-гидроксиметил-пентановой кислоты (R⁷=CH₂CH₃)

5-Хлор-2Н-1,2,4-триазол-3-карбоновую кислоту (60,8 мг, 412 мкмоль, 1,5 экв.) и NATU (157 мг, 412 мкмоль, 1,5 экв.) растворяли в DMF (4,0 мл), и полученную смесь перемешивали в течение 5 минут при комнатной температуре, получая активированную кислоту. DIPEA (95,7 мкл) и (2S,4S)-4-амино-5-бифенил-4-ил-2-гидроксиметил-пентановую кислоту (соль HCl, 100 мг, 275 мкмоль, 1,0 экв.) добавляли к активированной кислоте и полученную смесь перемешивали в течение 10 минут. Реакционную смесь гасили водой, и продукт высушивали под вакуумом. Высушенное твердое вещество растворяли в AcOH и очищали препаративной ВЭЖХ. Чистые фракции объединяли и

лиофилизировали, получая целевое соединение (88 мг, 95%-ая чистота). MS m/z $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{23}H_{25}ClN_4O_4$, 457,16; найдено 457,4.

С. 2-Метоксиэтиловый эфир (2S,4S)-5-бифенил-4-ил-4-[(5-хлор-2Н-[1,2,4]-триазол-3-карбонил)амино]-2-гидроксиметил-пентановой кислоты ($R^7=-(CH_2)_2OCH_3$)

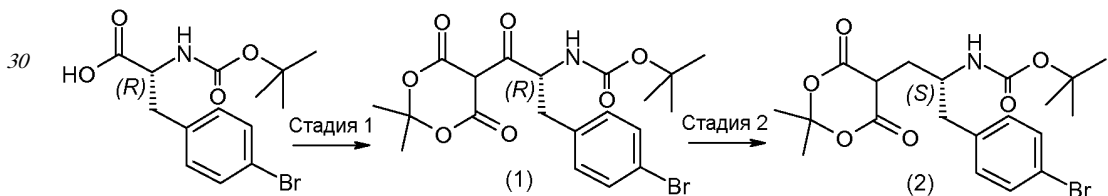
(2S,4S)-5-Бифенил-4-ил-4-[(5-хлор-2Н-[1,2,4]-триазол-3-карбонил)амино]-2-гидроксиметил-пентановую кислоту (10 мг, 23 мкмоль, 1,0 экв.) растворяли в 2-метоксиэтаноле (0,8 мл), с последующим добавлением 4М HCl в диоксане (117 мкл). Полученную смесь нагревали и поддерживали при 80°C в течение приблизительно 3,5 часов. Смесь концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ, получая целевое соединение (7,2 мг, 95%-ая чистота). MS m/z $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{24}H_{27}ClN_4O_5$, 487,17; найдено 487,4.

D. 2-(2-Метокси-этокси)этиловый эфир (2S,4S)-5-бифенил-4-ил-4-[(5-хлор-2Н-[1,2,4]-триазол-3-карбонил)амино]-2-гидроксиметил-пентановой кислоты ($R^7=-(CH_2)_2O(CH_2)_2OCH_3$)

(2S,4S)-5-Бифенил-4-ил-4-[(5-хлор-2Н-[1,2,4]-триазол-3-карбонил)амино]-2-гидроксиметил-пентановую кислоту (10 мг, 23 мкмоль, 1,0 экв.) растворяли в 2-метоксиэтаноле (0,8 мл), с последующим добавлением 4М HCl в диоксане (117 мкл). Полученную смесь нагревали и поддерживали при 80°C в течение приблизительно 6 часов. Смесь концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ, получая целевое соединение (6,6 мг, 95%-ая чистота). MS m/z $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{26}H_{31}ClN_4O_6$, 531,19; найдено 531,4.

Пример получения 3

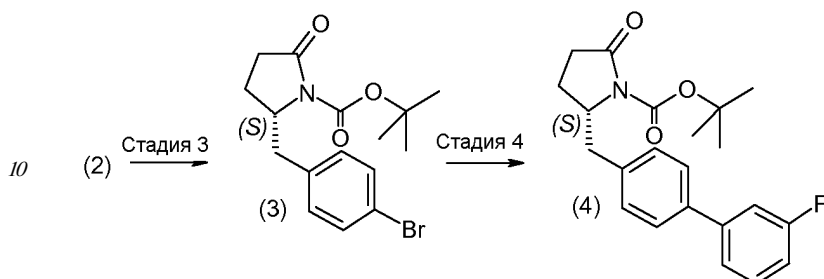
Этиловый эфир (2S,4S)-4-амино-5-(3'-фторбифенил-4-ил)-2-гидроксиметил-пентановой кислоты (соединение 11) и (2S,4S)-4-трет-бутоксикарбониламино-5-(3'-фторбифенил-4-ил)-2-гидроксиметил-пентановая кислота (соединение 11)



Стадия 1: К раствору (R)-3-(4-бромфенил)-2-трет-бутоксикарбониламино-пропионовой кислоты (50 г, 145 ммоль), кислоты Мелдрама (23 г, 160 ммоль) и DMAP (27,8 г, 227 ммоль) в безводном DCM (500 мл) добавляли раствор DCC (33,3 г, 161 ммоль) в безводном DCM (200 мл) за 1 час при -5°C в атмосфере азота. Смесь перемешивали при -5°C в течение 8 часов, затем охлаждали в течение ночи, в течение которой осаждались крошечные кристаллы дициклогексилмочевины. После фильтрации смесь промывали 5%-ым $KHSO_4$ (4×200 мл) и насыщенным водным раствором NaCl (1×200 мл), затем высушивали при охлаждении с помощью $MgSO_4$ в течение ночи. Раствор упаривали, получая сырое Соединение 1 (65,9 г, твердое вещество светло-желтого цвета). LC-MS: $[M+Na]:493$, $[2M+Na]:963$.

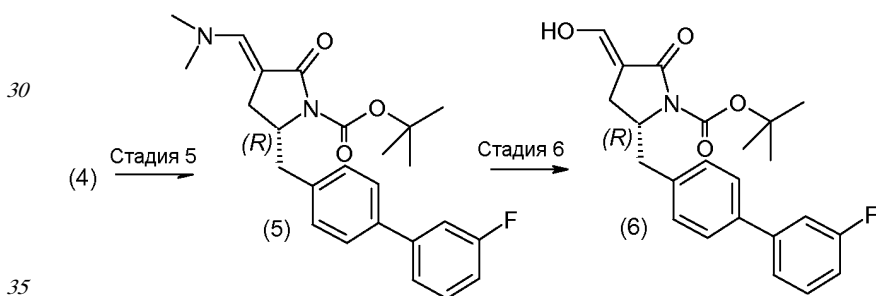
Стадия 2: К раствору сырого Соединения 1 (65,9 г, 140 ммоль) в безводном DCM (1 л) добавляли AcOH (92,5 г, 1,5 моль) при -5°C в атмосфере азота. Смесь перемешивали при -5°C в течение 0,5 часов, затем $NaBH_4$ (13,2 г, 350 ммоль) добавляли небольшими частями за 1 час. После перемешивания в течение еще 1 часа при -5°C, добавляли

насыщенный водный раствор NaCl (300 мл). Органический слой промывали насыщенным водным раствором NaCl (2×300 мл) и водой (2×300 мл), высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали, получая сырой продукт, который затем очищали хроматографией (гексаны:EtOAc=6:1), получая Соединение 2 (33 г, твердое вещество) светлого-желтого цвета). LC-MS: [M+Na]:479, [2M+Na]:935.



15 Стадия 3: Раствор Соединения 2 (33 г, 72,3 ммоль) в безводном толуоле (300 мл) нагревали с обратным холодильником в атмосфере азота в течение 3 часов. После выпаривания растворителя остаток очищали хроматографией (гексаны:EtOAc=10:1), получая Соединение 3 (21 г, светлого-желтого масла). LC-MS: [M+Na]:377, [2M+Na]:731.

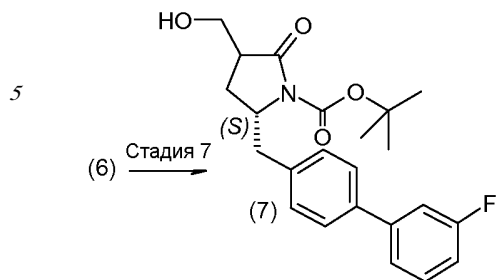
20 Стадия 4: К раствору Соединения 3 (21 г, 60 ммоль) в 1,4-диоксане (250 мл) добавляли 3-фторфенилбороновую кислоту (8,8 г, 63 ммоль) и Pd(dppf)₂Cl₂ (4,4 г, 6 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. После перемешивания в течение 10 минут добавляли раствор K₂CO₃ (16,6 г, 120 ммоль) в воде (250 мл). Смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение ночи. После выпаривания растворителя добавляли воду (200 мл), и материал экстрагировали EtOAc (3×200 мл ×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором NaCl (250 мл), высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали, получая сырой продукт, который затем очищали хроматографией на колонках (гексаны:EtOAc=4:1), получая Соединение 4 (16,2 г, светлого-желтого масла). LC-MS: [M+Na]:392, [2M+Na]:761.



40 Стадия 5: Смесь Соединения 4 (16,2 г, 43,8 ммоль) и трет-бутоксид-N,N,N',N'-тетраметилметандиамина (22,9 г, 131 ммоль) нагревали до 80°C в атмосфере азота. После перемешивания в течение 3 часов при 80°C, смесь разбавляли EtOAc (300 мл), промывали водой (2×150 мл) и насыщенным водным раствором NaCl (2×150 мл), высушивали над MgSO₄, фильтровали и упаривали, получая сырое Соединение 5 (18,6 г, светлого-желтого масла). LC-MS: [M+H]:425, [2M+H]:849.

45 Стадия 6: К раствору сырого Соединения 5 (18,6 г, 43,8 ммоль) в THF (200 мл) добавляли 1M HCl (48 мл) при 0°C в атмосфере азота. После перемешивания в течение 1 часа при комнатной температуре смесь разбавляли EtOAc (100 мл) и подкисляли насыщенным водным раствором NaHCO₃ до pH 7. Водный слой экстрагировали EtOAc (2×150 мл), и объединенные органические слои промывали водой (2×150 мл) и насыщенным водным раствором NaCl (1×150 мл), высушивали над MgSO₄, фильтровали

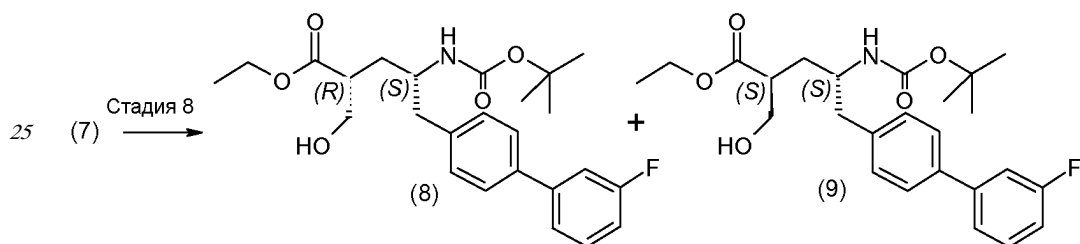
и упаривали, получая сырое Соединение 6 (17,4 г, желтое масло). LC-MS: $[M+Na]:420$, $[2M+Na]:817$.



10 Стадия 7: К раствору Соединения 6 (17,4 г, 43,8 ммоль) в безводном THF (300 мл) добавляли безводный EtOH (30 мл) и AcOH (52,6 г, 867 ммоль) при -5°C в атмосфере азота. Смесь перемешивали при -5°C в течение 0,5 часов, затем NaBH_3CN (6,9 г, 110 ммоль) добавляли небольшими частями за 1 час. После перемешивания в течение одного

15 дополнительного часа при -5°C , смесь подкисляли насыщенным водным раствором NaHCO_3 до pH 7. Водный слой экстрагировали EtOAc (2×200 мл), и объединенные органические слои промывали водой (2×150 мл) и насыщенным водным раствором NaCl (1×150 мл), высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали, получая

20 сырой продукт, который затем очищали хроматографией (гексаны:EtOAc=6:1), получая соединение 7 (6,7 г, твердое вещество светло-желтого цвета). LC-MS: $[M+Na]:422$, $[2M+Na]:821$.



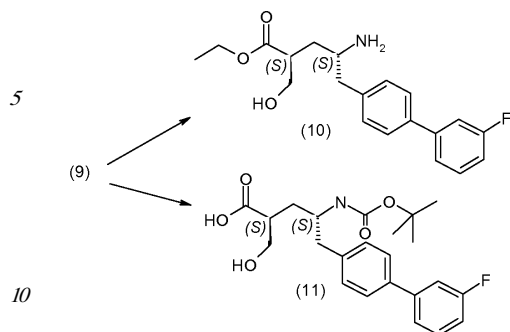
30 Стадия 8: К раствору Соединения 7 (6,7 г, 16,7 ммоль) в безводном EtOH (500 мл) добавляли безводный K_2CO_3 (4,6 г, 33,3 ммоль) при 0°C в атмосфере азота. После перемешивания в течение 1 часа при 0°C смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 часов. После фильтрации фильтрат концентрировали, и остаток разбавляли водой (150 мл), DCM (200 мл) и насыщенным водным раствором NaCl (50 мл). После разделения водный слой экстрагировали DCM (2×150 мл).

35 Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором NaCl (2×200 мл), высушивали над MgSO_4 и концентрировали, получая сырой продукт, который затем очищали хроматографией на колонках (гексаны:EtOAc=5:1), получая Соединения 8 и 9 (5,2 г, твердое вещество светло-желтого цвета).

40 Соединение 8, этиловый эфир (2R,4S)-4-трет-бутоксикарбониламино-5-(3'-фторбифенил-4-ил)-2-гидроксиметил-пентановой кислоты: LC-MS: $[M+Na]=468$, $[2M+Na]=913$; ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 7,50-7,48 (м, 2H), 7,39-7,34 (м, 3H), 7,27-7,23 (м, 2H), 7,01 (м, 1H), 4,42 (с, 1H), 4,20-4,13 (м, 2H), 3,90 (с, 1H), 3,78-3,74 (м, 2H), 2,84-2,82 (м, 2H), 2,70 (с, 1H), 2,22 (с, 1H), 2,02-1,95 (м, 1H), 1,59-1,50 (м, 1H), 1,39 (с, 9H), 1,27-1,23 (м, 3H).

45 Соединение 9, этиловый эфир (2S,4S)-4-трет-бутоксикарбониламино-5-(3'-фторбифенил-4-ил)-2-гидроксиметил-пентановой кислоты: LC-MS: $[M+Na]=468$, $[2M+Na]=913$; ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 7,50-7,48 (м, 2H), 7,39-7,34 (м, 3H), 7,25-7,23 (м,

2H), 7,01 (м, 1H), 4,42 (с, 1H), 4,19-4,13 (м, 2H), 3,90 (с, 1H), 3,79-3,75 (м, 2H), 2,83-2,81 (м, 2H), 2,70 (м, 1H), 2,21 (с, 1H), 1,79-1,74 (м, 2H), 1,37 (с, 9H), 1,29-1,23 (м, 3H).



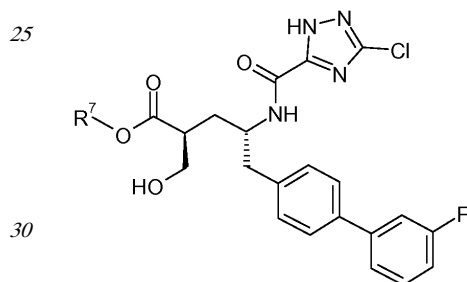
Соединение 9 (700 мг) растворяли в MeCN (10 мл) и 4М HCl в диоксане (2 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, затем концентрировали, получая Соединение 10 как соль HCl.

Соединение 9 (700 мг) растворяли в EtOH (8 мл) и 1М LiOH (8 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь концентрировали, затем разбавляли водой и подкисляли 1М HCl. Твердые частицы отфильтровывали, высушивали и лиофилизировали, получая Соединение 11.

ПРИМЕР 3

А. Этиловый эфир (2S,4S)-4-[(5-хлор-2Н-[1,2,4]триазол-3-карбонил)амино]-5-(3'-фторбифенил-4-ил)-2-гидроксиметил-пентановой кислоты ($R^7 = -CH_2CH_3$)

В. и (2S,4S)-4-[(5-хлор-2Н-[1,2,4]триазол-3-карбонил)амино]-5-(3'-фторбифенил-4-ил)-2-гидроксиметил-пентановая кислота ($R^7 = H$)



5-Хлор-2Н-1,2,4-триазол-3-карбоновую кислоту (29,0 мг, 196 мкмоль, 1,5 экв.) и НАТУ (74,7 мг, 196 мкмоль, 1,5 экв.) растворяли в DMF (1,9 мл), и полученную смесь перемешивали в течение 5 минут при комнатной температуре. Добавляли DIPEA (45,6 мкл) и этиловый эфир (2S,4S)-4-амино-5-(3'-фторбифенил-4-ил)-2-гидроксиметил-пентановой кислоты (соль HCl, 50 мг, 130 мкмоль, 1,0 экв.) и полученную смесь перемешивали в течение 10 минут. Смесь разбавляли EtOAc и промывали водой. Органический слой отделяли и концентрировали, получая сложноэфирное промежуточное соединение А. Это промежуточное соединение растворяли в EtOH (1,0 мл) и 1М LiOH в воде (786 мкл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, и реакционную смесь гасили AcOH. Продукт очищали препаративной ВЭЖХ, получая соединение В (29,2 мг, 95%-ая чистота). MS m/z $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{21}H_{20}ClFN_4O_4$, 447,12; найдено 447,2.

С. 2-Морфолин-4-ил-этиловый эфир (2S,4S)-4-[(5-хлор-2Н-[1,2,4]триазол-3-карбонил)амино]-5-(3'-фторбифенил-4-ил)-2-гидроксиметил-пентановой кислоты ($R^7 = -O-(CH_2)_2$ -морфолин)

(2S,4S)-4-Трет-бутоксикарбониламино-5-(3'-фторбифенил-4-ил)-2-гидроксиметил-

пентановую кислоту (150 мг, 359 мкмоль, 1,0 экв.), NOBt (290 мг, 2,2 ммоль, 6,0 экв.) и EDCI (380 мкл, 6,0 экв.) растворяли в DCM (3 мл). После перемешивания в течение 10 минут добавляли 4-морфолинэтанол (470 мг, 3,6 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре, пока реакция не была полностью завершена (~2 часа). Смесь

затем разбавляли DCM и промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 . Органический слой отделяли, высушивали и концентрировали. Добавляли MeCN (4,5 мл) и 4М HCl в диоксане (719 мкл) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворитель удаляли, получая промежуточную соль HCl, которую использовали на следующей стадии сочетания. 5-Хлор-2Н-1,2,4-триазол-3-карбоновую кислоту (79,5 мг, 539 мкмоль, 1,5 экв.) и NATU (205 мг, 539 мкмоль, 1,5 экв.) растворяли в DMF (3,0 мл), и полученный раствор перемешивали в течение 5 минут с последующим добавлением DIPEA (313 мкл) и промежуточной соли HCl. Через 5 минут смесь разбавляли EtOAc, затем промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 . Органический слой отделяли, концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ, получая целевое соединение (43 мг, 95%-ая чистота). MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{ClFN}_5\text{O}_5$, 560,20; найдено 560,0.

D. 2-Метансульфонил-этиловый эфир (2S,4S)-4-[(5-хлор-2Н-[1,2,4]триазол-3-карбонил)амино]-5-(3'-фторбифенил-4-ил)-2-гидроксиметил-пентановой кислоты ($\text{R}^7 = (\text{CH}_2)_2\text{SO}_2\text{CH}_3$)

(2S,4S)-4-Трет-бутоксикарбониламино-5-(3'-фторбифенил-4-ил)-2-гидроксиметил-пентановую кислоту (100 мг, 240 мкмоль, 1,0 экв.), NOBt (970 мг, 720 мкмоль, 3,0 экв.) и EDCI (130 мкл, 3,0 экв.) растворяли в DCM (2 мл). После перемешивания в течение 10 минут добавляли 2-(метилсульфонил)этанол (240 мг, 1,9 ммоль, 8,0 экв.) и 4-метилморфолин (100 мкл, 4,0 экв.). Смесь затем разбавляли DCM и промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 . Органический слой отделяли, высушивали и концентрировали. Добавляли MeCN (2,4 мл) и 4М HCl в диоксане (240 мкл, 4,0 экв.) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворитель удаляли, получая промежуточную соль HCl, которую использовали на следующей стадии сочетания. 5-Хлор-2Н-1,2,4-триазол-3-карбоновую кислоту (35,3 мг, 240 мкмоль, 1,0 экв.) и NATU (91,1 мг, 240 мкмоль, 1,0 экв.) растворяли в DMF (1,9 мл), и полученный раствор перемешивали в течение 5 минут с последующим добавлением DIPEA (125 мкл) и промежуточной соли HCl. Через 5 минут реакционную смесь гасили водой, и продукт очищали препаративной ВЭЖХ, получая целевое соединение (42 мг, 95%-ая чистота). MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{ClFN}_4\text{O}_6\text{S}$, 553,12; найдено 553,4.

E. 2-Метоксиэтиловый эфир (2S,4S)-4-[(5-хлор-2Н-[1,2,4]триазол-3-карбонил)амино]-5-(3'-фторбифенил-4-ил)-2-гидроксиметил-пентановой кислоты ($\text{R}^7 = (\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$)

(2S,4S)-4-Трет-бутоксикарбониламино-5-(3'-фторбифенил-4-ил)-2-гидроксиметил-пентановую кислоту (80 мг, 190 мкмоль, 1,0 экв.) растворяли в 2-метоксиэтаноле (2,0 мл), с последующим добавлением 4М HCl в диоксане. Смесь нагревали и поддерживали при 75°C в течение 2 часов. Смесь высушивали под вакуумом, получая промежуточную соль HCl, которую использовали на следующей стадии сочетания. 5-Хлор-2Н-1,2,4-триазол-3-карбоновую кислоту (28,3 мг, 192 мкмоль, 1,0 экв.) и NATU (72,9 мг, 192 мкмоль, 1,0 экв.) растворяли в DMF (2,0 мл), и полученный раствор перемешивали в течение 5 минут, с последующим добавлением DIPEA (66,8 мкл) и промежуточной соли HCl. Через 5 минут реакционную смесь гасили водой, и продукт очищали препаративной

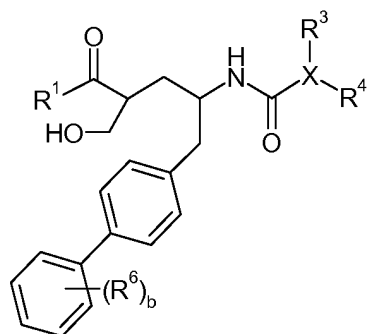
ВЭЖХ, получая целевое соединение (46 мг, 95%-ая чистота). MS m/z $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{24}H_{26}ClFN_4O_5$, 505,16; найдено 505,1.

Р. 2-(2-Метоксиэтокси)этиловый эфир (2S,4S)-4-[(5-хлор-2Н-[1,2,4]триазол-3-карбонил)амино]-5-(3'-фторбифенил-4-ил)-2-гидроксиметил-пентановой кислоты ($R^7 = -[(CH_2)_2O]_2CH_3$)

Этиловый эфир (2S,4S)-4-[(5-хлор-2Н-[1,2,4]триазол-3-карбонил)амино]-5-(3'-фторбифенил-4-ил)-2-гидроксиметил-пентановой кислоты (60 мг, 0,1 ммоль) растворяли в EtOH (2,0 мл, 34 ммоль) и 1М LiOH в воде (0,6 мл, 0,6 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь концентрировали, разбавляли водой и подкисляли 1М HCl до pH~4. Твердые частицы отфильтровывали и высушивали. Часть твердого материала (10 мг) растворяли в 2-(2-метоксиэтокси)этанол (2,0 мл, 17 ммоль). Добавляли 4М HCl в диоксане (0,8 мл, 3,1 ммоль) и смесь нагревали до 75°C в течение 6 часов. Продукт затем очищали препаративной ВЭЖХ, получая целевое соединение (10 мг, 95%-ая чистота). MS m/z $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{26}H_{30}ClFN_4O_6$, 549,18; найдено 549,2.

ПРИМЕР 4

Следуя процедурам, описанным здесь в примерах, и с заменой подходящих исходных материалов и реактивов, получали соединения, имеющие формулу Ша-1:



(Ша-1)

Прим.	R^1	R^3	R^4	b	R^6	Формула	MS m/z: $[M+H]^+$	
							Рассчитано	Найдено
1	-OH	H	H	0	-	$C_{21}H_{22}N_4O_4$	395,16	395,2
2	-OH	H	H	1	2'-F	$C_{21}H_{21}FN_4O_4$	413,15	413,4
3	-OH	H	H	1	3'-F	$C_{21}H_{21}FN_4O_4$	413,15	413,5
4	$-CH_2CH_3$	H	H	1	3'-F	$C_{23}H_{25}FN_4O_4$	441,19	441,4
5	$-O(CH_2)_2-OCH_3$	H	H	1	3'-F	$C_{24}H_{27}FN_4O_5$	471,20	471,6
6	$-[O-(CH_2)_2]_2-OCH_3$	H	H	1	3'-F	$C_{26}H_{31}FN_4O_6$	515,22	515,4

1. (2R,4S)-5-Бифенил-4-ил-2-гидроксиметил-4-[(3Н-[1,2,3]триазол-4-карбонил)амино]пентановая кислота.

2. (2S,4S)-5-(2'-Фторбифенил-4-ил)-2-гидроксиметил-4-[(3Н-[1,2,3]триазол-4-карбонил)амино]пентановая кислота.

3. (2S,4S)-5-(3'-Фторбифенил-4-ил)-2-гидроксиметил-4-[(3Н-[1,2,3]триазол-4-карбонил)

амино]пентановая кислота.

4. (2S,4S)-5-(3'-Фторбифенил-4-ил)-2-гидроксиметил-4-[(3H-[1,2,3]триазол-4-карбонил)амино]пентановой кислоты этиловый эфир.

5. (2S,4S)-5-(3'-Фторбифенил-4-ил)-2-гидроксиметил-4-[(3H-[1,2,3]триазол-4-карбонил)амино]пентановой кислоты 2-метоксиэтиловый эфир.

6. (2S,4S)-5-(3'-Фторбифенил-4-ил)-2-гидроксиметил-4-[(3H-[1,2,3]триазол-4-карбонил)амино]пентановой кислоты 2-(2-метокси-этокси)этиловый эфир.

10

$$-XR^3R^4 =$$

Прим.	R ¹	R ³	R ⁴	b	R ⁶	Формула	MS m/z: [M+H] ⁺	
							Рассчитано	Найдено
7	-OH	H	-OH	0	-	C ₂₁ H ₂₂ N ₄ O ₅	411,16	411,2
8	-OH	H	-OH	1	2'-F	C ₂₁ H ₂₁ FN ₄ O ₅	429,15	429,2
9	-OH	H	H	1	3'-Cl	C ₂₁ H ₂₁ ClN ₄ O ₄	429,13	429,2
10	-OH	H	-OH	1	3'-Cl	C ₂₁ H ₂₁ ClN ₄ O ₅	445,12	445,4

15

7. (2S,4S)-5-Бифенил-4-ил-2-гидроксиметил-4-[(1-гидрокси-1H-[1,2,3]триазол-4-карбонил)амино]пентановая кислота.

8. (2S,4S)-5-(2'-Фторбифенил-4-ил)-2-гидроксиметил-4-[(1-гидрокси-1H-[1,2,3]триазол-4-карбонил)амино]пентановая кислота.

9. (2S,4S)-5-(3'-Хлор-бифенил-4-ил)-2-гидроксиметил-4-[(1H-[1,2,3]триазол-4-карбонил)амино]пентановая кислота.

10. (2S,4S)-5-(3'-Хлор-бифенил-4-ил)-2-гидроксиметил-4-[(1-гидрокси-1H-[1,2,3]триазол-4-карбонил)амино]пентановая кислота.

30

$$-XR^3R^4 =$$

Прим.	R ¹	R ³	R ⁴	b	R ⁶	Формула	MS m/z: [M+H] ⁺	
							Рассчитано	Найдено
11	-OH	H	H	0	-	C ₂₁ H ₂₂ N ₄ O ₄	395,16	395,2

35

11. (2S,4S)-5-Бифенил-4-ил-2-гидроксиметил-4-[(1H-[1,2,4]триазол-3-карбонил)амино]пентановая кислота.

40

$$-XR^3R^4 =$$

Прим.	R ¹	R ³	R ⁴	b	R ⁶	Формула	MS m/z: [M+H] ⁺	
							Рассчитано	Найдено
12	-OH	H	H	0	-	C ₂₁ H ₂₂ N ₄ O ₄	395,16	395,0
13	-OH	-CH ₃	H	0	-	C ₂₂ H ₂₄ N ₄ O ₄	409,18	409,5
14	-OH	-OH	H	0	-	C ₂₁ H ₂₂ N ₄ O ₅	411,16	411,4
15	-OCH ₂ CH ₃	-OH	H	0	-	C ₂₃ H ₂₆ N ₄ O ₅	439,19	439,4

45

16	-OH	Cl	H	1	2'-F	C ₂₁ H ₂₀ ClFN ₄ O ₄	447,12	447,2
----	-----	----	---	---	------	--	--------	-------

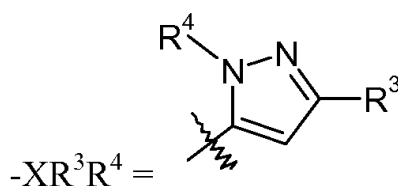
12. (S)-5-Бифенил-4-ил-2-гидроксиметил-4-[(2H-[1,2,4]триазол-3-карбонил)амино]пентановая кислота.

13. (2S,4S)-5-Бифенил-4-ил-2-гидроксиметил-4-[(5-метил-2H-[1,2,4]триазол-3-карбонил)амино]пентановая кислота.

14. (2S,4S)-5-Бифенил-4-ил-2-гидроксиметил-4-[(5-гидрокси-2H-[1,2,4]триазол-3-карбонил)амино]пентановая кислота.

15. (2S,4S)-5-Бифенил-4-ил-2-гидроксиметил-4-[(5-гидрокси-2H-[1,2,4]триазол-3-карбонил)амино]пентановой кислоты этиловый эфир.

16. (2S,4S)-4-[(5-Хлор-2H-[1,2,4]триазол-3-карбонил)амино]-5-(2'-фторбифенил-4-ил)-2-гидроксиметил-пентановая кислота.



Прим.	R ¹	R ³	R ⁴	b	R ⁶	Формула	MS m/z: [M+H] ⁺	
							Рассчитано	Найдено
17	-OH	-OH	H	0	-	C ₂₂ H ₂₃ N ₃ O ₅	410,16	410,4
18	-OH	-COOH	H	0	-	C ₂₃ H ₂₃ N ₃ O ₆	438,16	438,4
19	-OH	-C(O)CH ₃	H	0	-	C ₂₄ H ₂₅ N ₃ O ₅	436,18	436,4
20	-OH	-C(O)-N(CH ₃) ₂	H	0	-	C ₂₅ H ₂₈ N ₄ O ₅	465,21	465,4
21	-OH	-C(O)-N(CH ₃) ₂	H	0	-	C ₂₅ H ₂₈ N ₄ O ₅	465,21	465,4
22	-OH	-C(O)-N(CH ₃)-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	H	0	-	C ₂₇ H ₃₂ N ₄ O ₆	509,23	509,4

23	-OH	-C(O)NH-циклопропил	H	0	-	C ₂₆ H ₂₈ N ₄ O ₅	477,21	477,2
24	-OH		H	0	-	C ₂₆ H ₂₈ N ₄ O ₅	477,21	477,4
25	-OH		H	0	-	C ₂₇ H ₃₀ N ₄ O ₅	491,22	491,4
26	-OH		H	0	-	C ₂₇ H ₃₀ N ₄ O ₆	507,22	507,4
27	-OH	2-хлор-фенил	H	0	-	C ₂₈ H ₂₆ Cl-N ₃ O ₄	504,16	504,4
28	-OH	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	H	0	-	C ₂₆ H ₃₁ N ₃ O ₄	450,23	450,4
29	-OH	2-хлор-фенил	H	1	3'-F	C ₂₈ H ₂₅ ClF-N ₃ O ₄	522,15	522,2
30	-OH		H	1	3'-F	C ₂₇ H ₂₅ FN ₄ O ₄	489,19	489,2

17. (2S,4S)-5-Бифенил-4-ил-2-гидроксиметил-4-[(5-гидрокси-2H-пиразол-3-карбонил)амино]пентановая кислота.

18. 5-((1S,3S)-1-Бифенил-4-илметил-3-карбокси-4-гидрокси-бутилкарбамоил)-1H-

пиразол-3-карбоновая кислота.

19. (2S,4S)-4-[(5-Ацетил-2Н-пиразол-3-карбонил)амино]-5-бифенил-4-ил-2-гидроксиметил-пентановая кислота.

20. (2R,4S)-5-Бифенил-4-ил-4-[(5-диметилкарбамоил-2Н-пиразол-3-карбонил)амино]-2-гидроксиметил-пентановая кислота.

21. (2S,4S)-5-Бифенил-4-ил-4-[(5-диметилкарбамоил-2Н-пиразол-3-карбонил)амино]-2-гидроксиметил-пентановая кислота.

22. (2S,4S)-5-Бифенил-4-ил-2-гидроксиметил-4-({5-[(2-метоксиэтил)-метил-карбамоил]-2Н-пиразол-3-карбонил}амино)пентановая кислота.

23. (2S,4S)-5-Бифенил-4-ил-4-[(5-циклопропилкарбамоил-2Н-пиразол-3-карбонил)амино]-2-гидроксиметил-пентановая кислота.

24. (2S,4S)-4-{[5-(Азетидин-1-карбонил)-2Н-пиразол-3-карбонил]амино}-5-бифенил-4-ил-2-гидроксиметил-пентановая кислота.

25. (2S,4S)-5-Бифенил-4-ил-2-гидроксиметил-4-{[5-(пирролидин-1-карбонил)-2Н-пиразол-3-карбонил]амино}пентановая кислота.

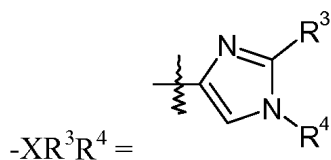
26. (2S,4S)-5-Бифенил-4-ил-2-гидроксиметил-4-{[5-(морфолин-4-карбонил)-2Н-пиразол-3-карбонил]амино}пентановая кислота.

27. (2S,4S)-5-Бифенил-4-ил-4-{[5-(2-хлорфенил)-2Н-пиразол-3-карбонил]амино}-2-гидроксиметил-пентановая кислота.

28. (2S,4S)-5-Бифенил-4-ил-4-[(5-бутил-2Н-пиразол-3-карбонил)амино]-2-гидроксиметил-пентановая кислота.

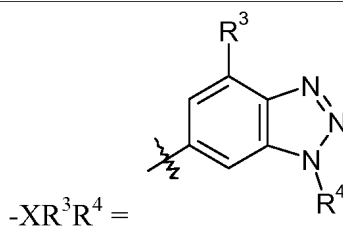
29. (2S,4S)-4-{[5-(2-Хлорфенил)-2Н-пиразол-3-карбонил]амино}-5-(3'-фторбифенил-4-ил)-2-гидроксиметил-пентановая кислота.

30. (2S,4S)-5-(3'-Фторбифенил-4-ил)-2-гидроксиметил-4-[(5-пиридин-2-ил-2Н-пиразол-3-карбонил)амино]пентановая кислота.



Прим.	R ¹	R ³	R ⁴	b	R ⁶	Формула	MS m/z: [M+H] ⁺	
							Рассчитано	Найдено
31	-ОН	-ОН	H	0	-	C ₂₂ H ₂₃ N ₃ O ₅	410,16	410,4

31. (2S,4S)-5-Бифенил-4-ил-4-[(2-гидрокси-1Н-имидазол-4-карбонил)амино]-2-гидроксиметил-пентановая кислота.



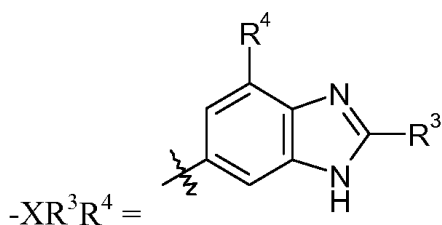
Прим.	R ¹	R ³	R ⁴	b	R ⁶	Формула	MS m/z: [M+H] ⁺	
							Рассчитано	Найдено
32	-ОН	Cl	H	0	-	C ₂₅ H ₂₃ ClN ₄ O ₄	479,14	479,2
33	-ОН	F	H	0	-	C ₂₅ H ₂₃ FN ₄ O ₄	463,17	463,0
34	-ОН	H	-ОН	1	3'-F	C ₂₅ H ₂₃ ClN ₄ O ₅	495,14	495,0

32. (R)-5-Бифенил-4-ил-4-[(7-хлор-3Н-бензотриазол-5-карбонил)амино]-2-

гидроксиметил-пентановая кислота.

33. (S)-5-Бифенил-4-ил-4-[(7-фтор-3Н-бензотриазол-5-карбонил)амино]-2-гидроксиметил-пентановая кислота.

34. (2S,4S)-5-(3'-Хлор-бифенил-4-ил)-4-[(3-гидрокси-3Н-бензотриазол-5-карбонил)амино]-2-гидроксиметил-пентановая кислота.



Прим.	R ¹	R ³	R ⁴	b	R ⁶	Формула	MS m/z: [M+H] ⁺	
							Рассчитано	Найдено
35	-OH	-CH ₃	-CH ₃	0	-	C ₂₈ H ₂₉ N ₃ O ₄	472,22	472,2
36	-OH	H	Cl	0	-	C ₂₆ H ₂₄ ClN ₃ O ₄	478,15	478,1
37	-OCH ₂ CH ₃	H	Cl	0	-	C ₂₈ H ₂₈ ClN ₃ O ₄	506,18	506,1
38	-OH	-CH ₃	Cl	0	-	C ₂₇ H ₂₆ ClN ₃ O ₄	492,16	492,1
39	-OCH ₂ CH ₃	-CH ₃	Cl	0	-	C ₂₉ H ₃₀ ClN ₃ O ₄	520,19	520,2
40	-OH	-CH ₂ -CH ₃	Cl	0	-	C ₂₈ H ₂₈ ClN ₃ O ₄	506,18	506,2

35. (R)-5-Бифенил-4-ил-4-[(2,7-диметил-3Н-бензоимидазол-5-карбонил)амино]-2-гидроксиметил-пентановая кислота.

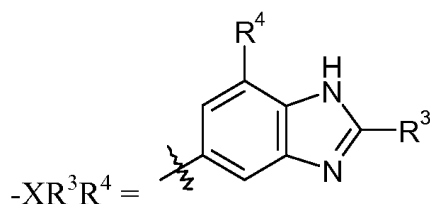
36. (R)-5-Бифенил-4-ил-4-[(7-хлор-3Н-бензоимидазол-5-карбонил)амино]-2-гидроксиметил-пентановая кислота.

37. (R)-5-Бифенил-4-ил-4-[(7-хлор-3Н-бензоимидазол-5-карбонил)амино]-2-гидроксиметил-пентановой кислоты этиловый эфир.

38. (R)-5-Бифенил-4-ил-4-[(7-хлор-2-метил-3Н-бензоимидазол-5-карбонил)амино]-2-гидроксиметил-пентановая кислота.

39. (R)-5-Бифенил-4-ил-4-[(7-хлор-2-метил-3Н-бензоимидазол-5-карбонил)амино]-2-гидроксиметил-пентановой кислоты этиловый эфир.

40. (R)-5-Бифенил-4-ил-4-[(7-хлор-2-этил-3Н-бензоимидазол-5-карбонил)амино]-2-гидроксиметил-пентановая кислота.

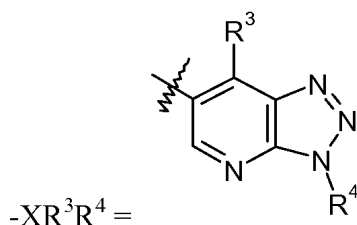


Прим.	R ¹	R ³	R ⁴	b	R ⁶	Формула	MS m/z: [M+H] ⁺	
							Рассчитано	Найдено
41	-OCH ₂ -CH ₃	-CH ₂ CH ₃	Cl	0	-	C ₃₀ H ₃₂ ClN ₃ O ₄	534,21	534,2
42	-OCH ₂ -CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	0	-	C ₃₀ H ₃₃ N ₃ O ₄	500,25	500,2

41. (R)-5-Бифенил-4-ил-4-[(7-хлор-2-этил-1Н-бензоимидазол-5-карбонил)амино]-2-гидроксиметил-пентановой кислоты этиловый эфир.

42. (R)-5-Бифенил-4-ил-4-[(2,7-диметил-1Н-бензоимидазол-5-карбонил)амино]-2-гидроксиметил-пентановой кислоты этиловый эфир.

5



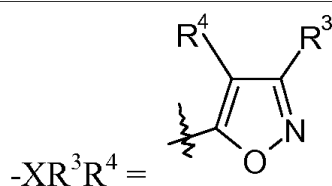
10

Прим.	R ¹	R ³	R ⁴	b	R ⁶	Формула	MS m/z: [M+H] ⁺	
							Рассчитано	Найдено
43	-OH	H	H	0	-	C ₂₄ H ₂₃ N ₅ O ₄	446,18	446,0
44	-O-CH ₂ CH ₃	Cl	H	0	-	C ₂₇ H ₂₇ ClN ₄ O ₄	507,17	507,3

43. (S)-5-Бифенил-4-ил-2-гидроксиметил-4-[(1H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-6-карбонил)амино]пентановая кислота.

44. (R)-5-Бифенил-4-ил-4-[(7-хлор-3H-бензотриазол-5-карбонил)амино]-2-гидроксиметил-пентановой кислоты этиловый эфир.

15



20

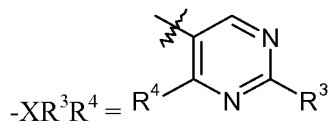
Прим.	R ¹	R ³	R ⁴	b	R ⁶	Формула	MS m/z: [M+H] ⁺	
							Рассчитано	Найдено
45	-OH	-OH	H	0	-	C ₂₂ H ₂₂ N ₂ O ₆	411,15	411,2
46	-O-CH ₂ CH ₃	-OH	H	0	-	C ₂₄ H ₂₆ N ₂ O ₆	439,18	439,4

25

45. (2S,4S)-5-Бифенил-4-ил-4-[(3-гидрокси-изоксазол-5-карбонил)амино]-2-гидроксиметил-пентановая кислота.

46. (2S,4S)-5-Бифенил-4-ил-4-[(3-гидрокси-изоксазол-5-карбонил)амино]-2-гидроксиметил-пентановой кислоты этиловый эфир.

30



35

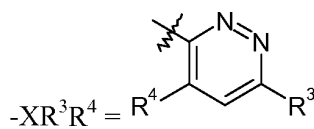
Прим.	R ¹	R ³	R ⁴	b	R ⁶	Формула	MS m/z: [M+H] ⁺	
							Рассчитано	Найдено
47	-OH	-OH	H	0	-	C ₂₃ H ₂₃ N ₃ O ₅	422,16	422,2
48	-O-CH ₂ CH ₃	-OH	H	0	-	C ₂₅ H ₂₇ N ₃ O ₅	450,20	450,2

47. (2S,4S)-5-Бифенил-4-ил-2-гидроксиметил-4-[(2-гидрокси-пиримидин-5-карбонил)амино]пентановая кислота.

40

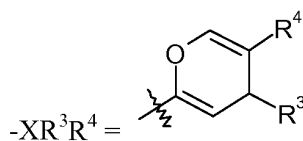
48. (2S,4S)-5-Бифенил-4-ил-2-гидроксиметил-4-[(2-гидрокси-пиримидин-5-карбонил)амино]пентановой кислоты этиловый эфир.

45



Прим.	R ¹	R ³	R ⁴	b	R ⁶	Формула	MS m/z: [M+H] ⁺	
							Рассчитано	Найдено
49	-OH	-OH	H	0	-	C ₂₃ H ₂₃ N ₃ O ₅	422,16	422,2

49. (2S,4S)-5-Бифенил-4-ил-2-гидроксиметил-4-[(6-гидрокси-пиридазин-3-карбонил)амино]пентановая кислота.

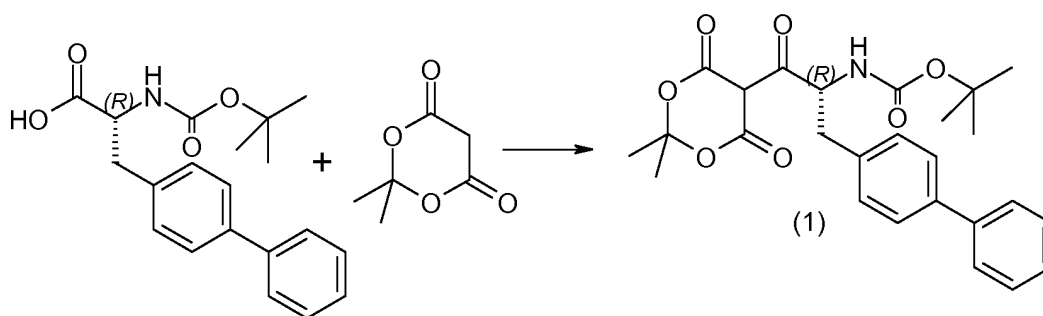


Прим.	R ¹	R ³	R ⁴	b	R ⁶	Формула	MS m/z: [M+H] ⁺	
							Рассчитано	Найдено
50	-OH	=O	-OH	0	-	C ₂₄ H ₂₃ NO ₇	438,15	438,0

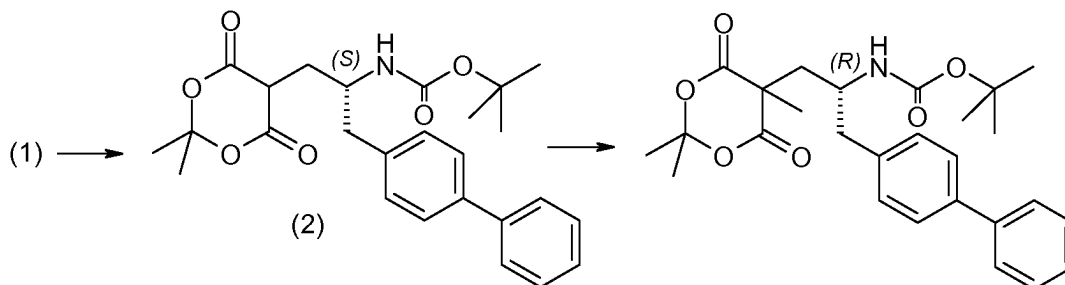
50. (2S,4S)-5-Бифенил-4-ил-2-гидроксиметил-4-[(5-гидрокси-4-оксо-4Н-пиран-2-карбонил)амино]пентановая кислота.

Пример получения 4

Трет-бутиловый эфир [(R)-2-бифенил-4-ил-1-(2,2,5-триметил-4,6-диоксо-[1,3]диоксан-5-илметил)этил]карбаминовой кислоты



(R)-3-Бифенил-4-ил-2-трет-бутоксикарбониламино-пропионовую кислоту (5,0 г, 15 ммоль) и 2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дион (2,3 г, 16,1 ммоль) объединяли в DMAP (3,2 г, 26,4 ммоль). Добавляли дополнительное количество DMAP (2,0 г, 16,1 ммоль) и DCM (50 мл) и полученную смесь перемешивали и охлаждали до -5°C (продувка азотом) в течение 30 минут. EDCI (HCl; 3,1 г, 16,1 ммоль) добавляли частями, поддерживая внутреннюю температуру ниже 0°C при перемешивании. Смесь затем охлаждали до -5°C, перемешивали при этой температуре в течение 3 часов, затем оставляли при -20°C в течение ночи. Смесь затем промывали 0,4 М водным раствором KHSO₄ (80 мл) и насыщенным водным раствором NaCl (20 мл), затем высушивали над MgSO₄ в течение ночи. Твердые частицы отфильтровывали, и фильтрат затем упаривали досуха, получая сырое Соединение 1 (3,2 г).



АсОН (8,6 мл) добавляли к раствору сырого Соединения 1 (6,4 г, 14 ммоль, 1,0 экв.) в безводном MeCN (90 мл), добавляли АсОН (8,6 мл) при -5°C в атмосфере азота. Смесь перемешивали при -5°C в течение 30 минут, затем боргидрид натрия (1,3 г, 34,5 ммоль, 2,5 экв.) добавляли небольшими частями за 2 часа. После перемешивания в течение еще 1 часа при -5°C, добавляли насыщенный водный раствор NaCl и 1,7 М NaCl в воде (30 мл). Слои разделяли, и органический слой промывали насыщенным водным раствором

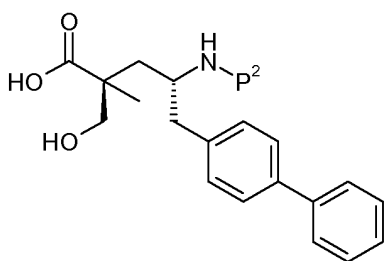
NaCl (2×30 мл) и водой (2×30 мл), сушили над MgSO₄, фильтровали и упаривали.

Полученный сырой продукт далее очищали хроматографией (5:1 гептан:EtOAc), получая Соединение 2 (1,1 г, чистота 98,4%) в форме твердого вещества светло-желтого цвета.

Соединение 2 (5,0 г, 11 ммоль, 1,0 экв.) и K₂CO₃ (1,8 г, 13,2 ммоль, 1,2 экв.) растворяли в DMF (33,9 мл) и охлаждали до 0°C при перемешивании в атмосфере азота. Добавляли метилйодид (892 мкл, 1,3 экв.) и полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа. Смеси давали нагреться до комнатной температуры (23°C) и держали в течение ночи. Добавляли насыщенные водные растворы NaCl (35 мл) и EtOAc (35 мл) и полученную смесь перемешивали в течение 2 минут. Слои разделяли, и органический слой упаривали. Остаток растирали с EtOAc (20 мл). Твердое вещество отфильтровывали и высушивали под вакуумом. Фильтрат концентрировали и снова растирали с EtOAc, получая целевое соединение (3,9 г).

Пример получения 5

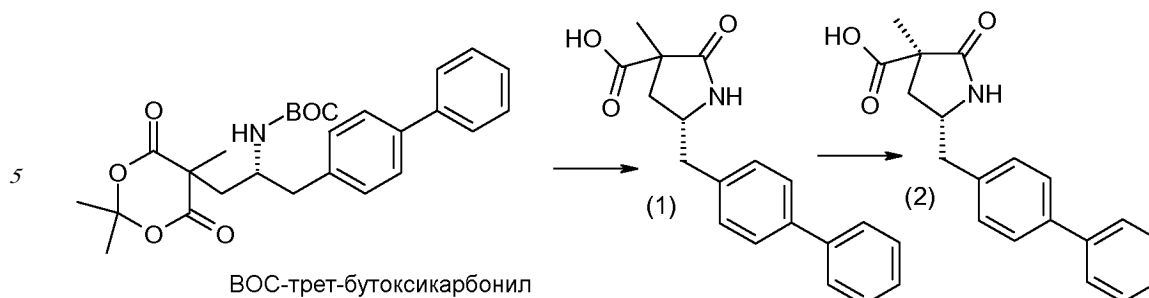
(2S,4R)-5-Бифенил-4-ил-4-трет-бутоксикарбониламино-2-гидроксиметил-2-метил-пентановая кислота (P²=BOC) и (2S,4R)-4-амино-5-бифенил-4-ил-2-гидроксиметил-2-метил-пентановая кислота (P² удален)



Дистиллированную воду (140 мл) очищали 30 минут в атмосфере азота, затем канюлировали в сосуд, содержащий 0,1 М диоксида самария в THF (800 мл), следя, чтобы воздух не контактировал с раствором. Поддерживая атмосферу азота, дегазированный раствор трет-бутилового эфира [(R)-2-бифенил-4-ил-1-(2,2,5-триметил-4,6-диоксо-1,3-диоксидан-5-илметил)этил]карбаминовой кислоты (3,7 г, 8,0 ммоль, 1,0 экв.) и THF (100 мл) добавляли через канюлю. Полученную смесь перемешивали в течение 15 минут, затем подвергали воздействию воздуха. Добавляли насыщенный водный раствор NaCl (12 мл), 10%-ую лимонную кислоту (6 мл) и EtOAc (30 мл). Смесь перемешивали в течение 5 минут, затем оба слоя экстрагировали. Органический слой высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Сырой продукт очищали хроматографией (330 г золотая колонка, 50% EtOAc с градиентом 0,5% AcOH/простой эфир), получая BOC-защищенную кислоту (P²=BOC) (1,4 г). BOC-защищенную кислоту растворяли в MeCN (10 мл), с последующим добавлением 4н. HCl в диоксане (10 мл). Растворитель выпаривали, и продукт подвергали азеотропной обработке толуолом (2×), получая кислоту. (P² удален) (1,0 г).

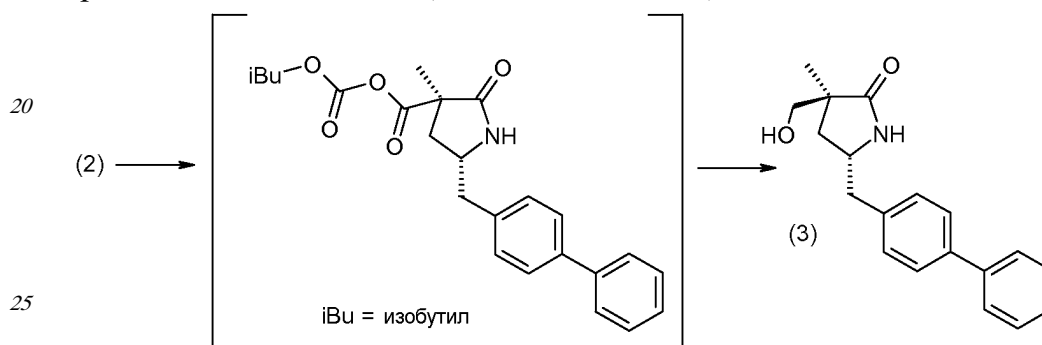
Пример получения 6

5-Метил-2-оксо-[1,3]диоксол-4-илметиловый эфир (2S,4R)-4-амино-5-бифенил-4-ил-2-гидроксиметил-2-метил-пентановой кислоты



Трет-бутиловый эфир [(R)-2-бифенил-4-ил-1-(2,2,5-триметил-4,6-диоксо-[1,3]диоксан-5-илметил)этил]карбаминовой кислоты (400,0 г, 855,5 ммоль) объединяли с СРМЕ (2 л), получая суспензию. Эту суспензию охлаждали при 0°C и добавляли 3,0 М НСl в СРМЕ (2,0 л). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов, получая свободнотекущую суспензию. Фильтрация и высушивание привели к Соединению 1 в форме 93:7 смеси диастереоизомеров (общее количество 206 г).

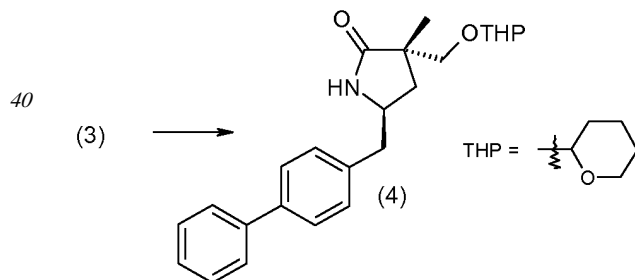
15 Ресуспендирование в MeTHF (1 л) при комнатной температуре с последующим добавлением СРМЕ (1 л; ресуспендирование в течение ночи при комнатной температуре) привели к Соединению 2 (170 г; 98% чистоты).



Соединение 2 (25,0 г, 80,8 ммоль) объединяли с THF (500 мл) и 4-метилморфолином (25 мл, 230 ммоль). Полученную смесь охлаждали при 0°C (температура кожуха -5°C), и изобутилхлорформиат (21,0 мл, 162 ммоль) добавляли по каплям через воронку для добавления, поддерживая внутреннюю температуру ниже 5°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 20 минут. Натрий тетрагидроборат (12,2 г, 323 ммоль), растворенный в воде (40 мл), добавляли по каплям и смесь перемешивали при 0°C в течение 20 минут (>98%-ое превращение). Реакционную смесь гасили 1М водным раствором НСl (300 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Большую часть растворителя отгоняли, получая белую суспензию. Эту суспензию перемешивали в течение 60 минут и затем фильтровали (малые частицы, медленная фильтрация), получая соединение 3 в форме твердого вещества белого цвета (23 г; >98%-ая чистота).

30

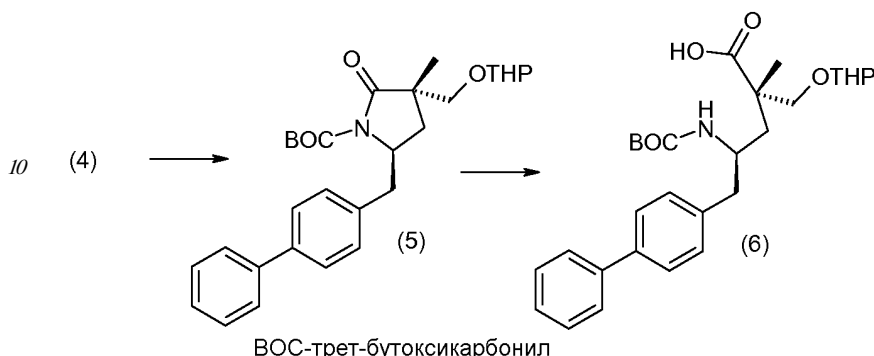
35



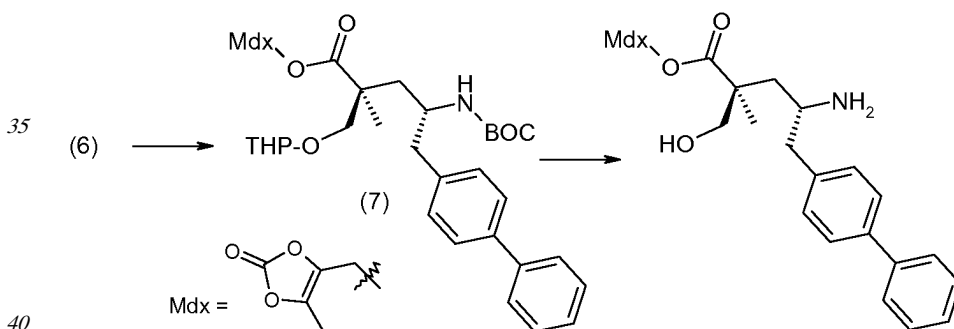
Соединение 3 (300 г, 1,0 моль) и DCM (3,8 л) объединяли, и полученную смесь охлаждали при 0°C. Добавляли дигидропиран (185 мл, 2,0 моль) и п-толуолсульфоновую кислоту (52,5 г, 305 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Добавляли водный раствор NaHCO₃ (10:90, NaHCO₃:вода, 3 л), и фазы разделяли.

Органический слой высушивали Na_2SO_4 с последующим удалением растворителя до приблизительно 500 мл. В сырой продукт добавляли простой диизопропиловый эфир (2 л) и затравочные кристаллы. Полученную суспензию перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Фильтрация и высушивание дали кристаллическое

Соединение 4 (320 г; >98%-ая чистота).



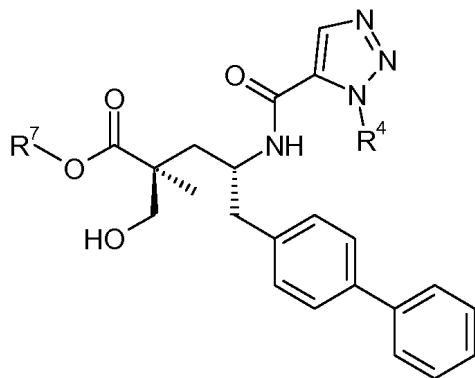
Соединение 4 (320,0 г, 843,2 ммоль) растворяли в THF (2,5 л), получая прозрачный раствор, который очищали азотом. Раствор охлаждали при 0°C , и 1,0 М бис (триметилсилил)амид натрия в THF (920 мл, 920 ммоль) добавляли по каплям за 30 минут. Смесь перемешивали при 0°C в течение 15 минут, затем ди-трет-бутилдикарбонат (202 г, 926 ммоль), растворенный в THF (500 мл), добавляли по каплям за 1 час, поддерживая внутреннюю температуру ниже 5°C . Смеси давали нагреться до комнатной температуры (>99%-ое превращение в Соединение 5). Смесь охлаждали до $<5^\circ\text{C}$ с последующим добавлением 1,0 М водного раствора LiOH (2,5 л, 2,5 моль). Охлаждающую ванну удаляли, и смесь перемешивали в течение ночи при 27°C (сохранение исходного материала ~4%). Смесь нагревали при 35°C в течение 4 часов (>98%-ое превращение), затем охлаждали до 15°C . Смесь разбавляли EtOAc (3 л) и насыщенным водным раствором NH_4Cl (0,37:0,63, NH_4Cl :вода, 3 л). Фазы разделяли, и органический слой промывали насыщенным водным раствором NH_4Cl (3 л) и насыщенным водным раствором NaCl (3 л). Органический слой высушивали Na_2SO_4 (1 кг), с последующим удалением растворителя, получая сырое Соединение 6 (463 г) в форме стекловидного липкого твердого вещества.



Сырое Соединение 6 (79,4 г) растворяли в DMF (640 мл). Добавляли K_2CO_3 (23,8 г, 172 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут. Смесь охлаждали при 0°C с последующим добавлением 4-хлорметил-5-метил-1,3-диоксол-2-она (20,6 мл, 188 ммоль). Смесь поддерживали при 0°C и перемешивали 3 часа (исходный материал ~55% и продукт ~38%). Смесь затем перемешивали при комнатной температуре ($20,2^\circ\text{C}$) в течение ночи (~16 часов; исходный материал был необнаруживаем). Добавляли EtOAc (1,5 л). Органический слой промывали 3М водным раствором NH_4Cl (2×1,5 л) и насыщенным водным раствором NaCl (1,5 л), высушивали

Na₂SO₄ (40 г), с последующим удалением растворителя, получая сырое Соединение 7 в форме густого масла. Сырое Соединение 7 растворяли в DCM (500 мл) с последующим добавлением 3,0 М водного раствора HCl в CPME (798 мл, 2,4 моль). Добавляли затравочные кристаллы и полученную смесь перемешивали в течение ночи, получая свободнотекущую суспензию. Объем уменьшали наполовину, и полученную суспензию фильтровали, помещали в колбу, и осадок после фильтрации промывали простым диизопропиловым эфиром, получая целевое соединение в форме грязно-белой твердой соли HCl (69,1 г; чистота 96,2%).

ПРИМЕР 5



А. (2S,4R)-5-Бифенил-4-ил-2-гидроксиметил-2-метил-4-[(3H-[1,2,3]триазол-4-карбонил)амино]пентановая кислота ($R^4=H$; $R^7=H$)

1,2,3-Триазол-4-карбоновую кислоту (130 мг, 1,2 ммоль, 1,2 экв.) и NATU (400 мг, 1,1 ммоль, 1,1 экв.) растворяли в DIPEA (167 мкл), и полученную смесь перемешивали в течение 5 минут при комнатной температуре в DMF (0,2 мл). Добавляли DIPEA (3 экв.) и (2S,4R)-4-амино-5-бифенил-4-ил-2-гидроксиметил-2-метил-пентановую кислоту (300 мг, 957 мкмоль, 1,0 экв.), растворенную в DMF (0,2 мл), и полученную смесь перемешивали в течение 15 минут. Реакционную смесь гасили AcOH, и продукт очищали препаративной ВЭЖХ, затем лиофилизировали, получая целевое соединение (120 мг, 95%-ая чистота). MS m/z $[M+H]^+$ рассчитано для C₂₂H₂₄N₄O₄, 409,18; найдено 409,4.

Следует отметить, что, как объяснено здесь, соединения, такие как это, могут существовать в форме таутомера, например, как (2S,4R)-5-бифенил-4-ил-2-гидроксиметил-2-метил-4-[(1H-[1,2,3]триазол-4-карбонил)амино]пентановая кислота.

В. Этиловый эфир (2S,4R)-5-бифенил-4-ил-2-гидроксиметил-2-метил-4-[(3H-[1,2,3]триазол-4-карбонил)амино]пентановой кислоты ($R^4=H$; $R^7=CH_2CH_3$)

1,2,3-Триазол-4-карбоновую кислоту (11,5 мг, 102 мкмоль, 1,2 экв.) и NATU (38,6 мг, 102 мкмоль, 1,2 экв.) растворяли в DMF (0,9 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 5 минут. Добавляли DIPEA (29,5 мкл, 2,0 экв.), получая активированную кислоту. (2S,4R)-5-Бифенил-4-ил-4-трет-бутоксикарбониламино-2-гидроксиметил-2-метил-пентановую кислоту (35 мг, 85 мкмоль, 1,0 экв.) растворяли в EtOH и добавляли 4М HCl в диоксане (423 мкл). Смесь нагревали до 60°C в течение ночи, затем концентрировали досуха и очищали хроматографией с обратной фазой (5-60% MeCN в воде в течение 18 минут). Чистые фракции объединяли и высушивали под вакуумом досуха, затем комбинировали с активированной кислотой. Через 20 минут, реакционную смесь гасили водой, и продукт высушивали под вакуумом и очищали препаративной ВЭЖХ, получая целевое соединение (4 мг, >95%-ая чистота). MS m/z $[M+H]^+$ рассчитано для C₂₄H₂₈N₄O₄, 437,21; найдено 437,3.

С. 5-Метил-2-оксо-[1,3]диоксол-4-илметиловый эфир (2S,4R)-5-бифенил-4-ил-2-гидроксиметил-2-метил-4-[(3Н-[1,2,3]триазол-4-карбонил)амино]пентановой кислоты ($R^4=H$; $R^7=-CH_2$ -5-метил-[1,3]диоксол-2-он)

(2S,4R)-5-Бифенил-4-ил-2-гидроксиметил-2-метил-4-[(3Н-[1,2,3]триазол-4-карбонил)амино]пентановую кислоту (100 мг, 245 мкмоль, 1,0 экв.), EDCI (52 мкл, 294 мкмоль, 1,2 экв.) и HOBt (39,7 мг, 294 мкмоль, 1,2 экв.) растворяли в DCM (5 мл). После перемешивания в течение 10 минут добавляли 4-гидроксиметил-5-метил-[1,3]диоксол-2-он (127 мг, 979 мкмоль, 4,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 часа и добавляли 4-метилморфолин (40,4 мкл, 1,5 экв.). Через 1 час сырой материал растворяли в AcOH и очищали препаративной ВЭЖХ, получая целевое соединение (20 мг). MS m/z $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{27}H_{28}N_4O_7$, 521,20; найдено 521,4.

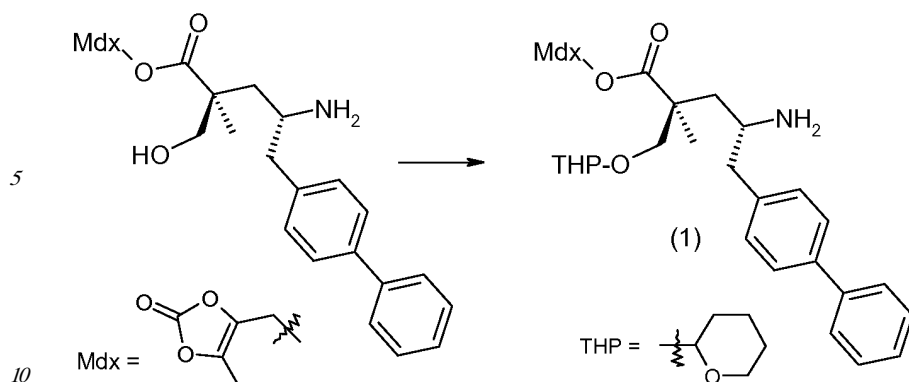
Следует отметить, что, как объяснено здесь, соединения, такие как это, могут существовать в форме таутомера, например, как 5-метил-2-оксо-[1,3]диоксол-4-илметиловый эфир (2S,4R)-5-бифенил-4-ил-2-гидроксиметил-2-метил-4-[(1Н-[1,2,3]триазол-4-карбонил)амино]пентановой кислоты.

Получение кристаллического 5-метил-2-оксо-[1,3]диоксол-4-илметилового эфира (2S,4R)-5-бифенил-4-ил-2-гидроксиметил-2-метил-4-[(1Н-[1,2,3]триазол-4-карбонил)амино]пентановой кислоты

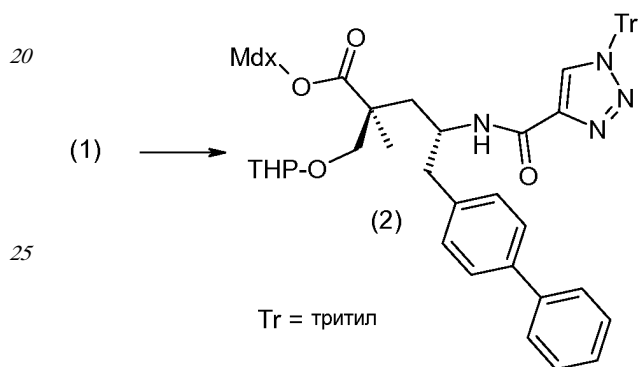
5-Метил-2-оксо-[1,3]диоксол-4-илметиловый эфир (2S,4R)-5-бифенил-4-ил-2-гидроксиметил-2-метил-4-[(1Н-[1,2,3]триазол-4-карбонил)амино]пентановой кислоты (50 мг) растворяли в минимальном количестве EtOAc в небольшой ампуле. Эту ампулу помещали в большую ампулу, содержащую гексаны (паровая диффузия). Большую ампулу затем закупоривали и оставляли в течение ночи, получая масляные стекловидные капельки. Обработка ультразвуком превращала эти капельки в липкое твердое вещество. Это липкое твердое вещество оставляли при комнатной температуре (закрытым) на 3 дня, получая белые хрустящие твердые частицы, сформированные на стенках. Обработка ультразвуком привела к тонким двоякопреломляющим игольчатым кристаллам (используемым ниже как затравочные кристаллы).

5-Метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-илметиловый эфир (2S,4R)-5-бифенил-4-ил-2-гидроксиметил-2-метил-4-[(1Н-1,2,3-триазол-4-карбонил)амино]пентановой кислоты (18,0 г, 34,6 ммоль) растворяли в MeOH (110 мл, 2700 ммоль). Медленно добавляли воду (100 мл), пока раствор не стал мутным (70 мл). Добавляли затравку, и смесь перемешивали в течение двух часов, получая постепенно загустевающую свободнотекущую суспензию. Остаток воды добавляли по каплям и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Полученные твердые частицы отфильтровывали и высушивали (16,2 г). Продукт анализировали порошковой дифракцией рентгеновских лучей, дифференциальной сканирующей калориметрией и термальным гравиметрическим анализом, как описано в примерах ниже, и определяли как целевой кристаллический материал.

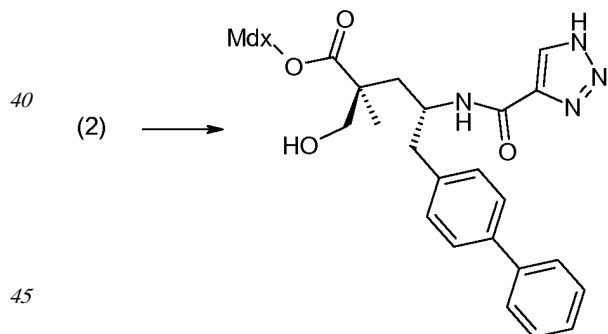
Альтернативное получение кристаллического 5-метил-2-оксо-[1,3]диоксол-4-илметилового эфира (2S,4R)-5-бифенил-4-ил-2-гидроксиметил-2-метил-4-[(1Н-[1,2,3]триазол-4-карбонил)амино]пентановой кислоты



5-Метил-2-оксо-[1,3]диоксол-4-илметил-2-амино-5-бифенил-4-ил-2-гидроксиметил-2-метил-пентановой кислоты (350 г, 757,7 ммоль) и DCM (4 л) объединяли, и полученную смесь охлаждали при 0°C. Добавляли дигидропиран (173 мл, 1,9 моль) и п-толуолсульфоновую кислоту (19,6 г, 113,6 ммоль) и смесь перемешивали при 0°C в течение 18 часов (>95%-ое превращение). Добавляли простой диизопропиловый эфир (2 л), и раствор концентрировали на роторном испарителе. Полученную суспензию перемешивали при 4°C в течение 4 часов. Фильтрация и высушивание дали Соединение 1 (312 г; >98%-ая чистота).



1-Тритил-1Н-1,2,3-триазол-4-карбоновую кислоту (2823 г, 796 ммоль) растворяли в THF (6 л). Добавляли DIPEA (330 мл, 1,9 моль) и полученную смесь охлаждали до 0°C. НСТУ (380 г, 918 ммоль) добавляли частями и смесь перемешивали при 0°C в течение 15 минут. Соединение 1 (312 г, 612 ммоль) добавляли и полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут (полное превращение). Реакционную смесь гасили водой (5 л) с последующим добавлением EtOAc (5 л). Фазы разделяли, и органический слой промывали насыщенным водным раствором NaCl (5 л), высушивали Na₂SO₄ и концентрировали на роторном испарителе. Сырой продукт ресуспендировали в 5 объемах MeOH, получая Соединение 2 (400 г; >98%-ая чистота).



Соединение 2 (40,0 г, 47,2 ммоль) растворяли в 1,25 М HCl в MeOH (200 мл) и перемешивали, чтобы помочь растворению (удаление >95% защитных групп после 2

часов при комнатной температуре). Медленно добавляли воду (200 мл), пока раствор не стал мутным (100 мл). Добавляли затравочные кристаллы, и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут, получая свободнотекущую суспензию. Остаток воды добавляли по каплям и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Фильтрация и высушивание приводили к целевому соединению в качестве промежуточного материала (30 г). Этот материал суспендировали в EtOAc (150 мл) и перемешивали в течение 30 минут. Гексаны (150 мл) добавляли медленно через воронку для добавления, и полученную свободнотекущую суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Фильтрация и высушивание давали кристаллический материал (15,3 г; чистота 99,1%).

D. 2-Морфолин-4-ил-этиловый эфир (2S,4R)-5-бифенил-4-ил-2-гидроксиметил-2-метил-4-[(3H-[1,2,3]триазол-4-карбонил)амино]пентановой кислоты ($R^4=H$; $R^7=-(CH_2)_2$ -морфолин)

(2S,4R)-5-Бифенил-4-ил-4-трет-бутоксикарбониламино-2-гидроксиметил-2-метил-пентановую кислоту (300 мг, 726 мкмоль, 1,0 экв.), EDCI (770 мкл, 6,0 экв.) и HOBT (590 мг, 4,4 ммоль, 6,0 экв.) растворяли в DCM (6 мл). После перемешивания в течение 2 минут добавляли 4-морфолинэтанол (879 мкл, 10,0 экв.) и полученную смесь перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре. Смесь разбавляли DCM и промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия. Органический слой отделяли, высушивали и концентрировали. Материал очищали (колонка с обратной фазой: 5-60% MeCN в воде с 0,05% TFA за 30 минут; соединение элюировало между 35-45% MeCN в воде), и чистые фракции объединяли и лиофилизировали. К лиофилизированному материалу добавляли MeCN (7,2 мл) и 4M HCl в диоксане (720 мкл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часов, и затем растворитель удаляли, получая промежуточное соединение. 1,2,3-Триазол-4-карбоновую кислоту (82 мг, 726 мкмоль, 1,0 экв.), NATU (280 мг, 720 мкмоль, 1,0 экв.) и DMF (5,8 мл) объединяли, и полученную смесь перемешивали в течение 5 минут. Добавляли DIPEA (505 мкл, 4,0 экв.) и промежуточное соединение и смесь перемешивали в течение 30 минут. Реакционную смесь гасили AcOH, и продукт очищали препаративной ВЭЖХ, получая целевое соединение (60 мг, 95%-ая чистота). MS m/z $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{28}H_{35}N_5O_5$, 522,26; найдено 522,4.

E. 2-Метоксиэтиловый эфир (2S,4R)-5-бифенил-4-ил-2-гидроксиметил-2-метил-4-[(3H-[1,2,3]триазол-4-карбонил)амино]пентановой кислоты ($R^4=H$; $R^7=-(CH_2)_2OCH_3$)

1,2,3-Триазол-4-карбоновую кислоту (49,7 мг, 439 мкмоль, 0,8 экв.), DIPEA (230 мл) и NATU (167 мг, 439 мкмоль, 0,8 экв.) растворяли в DMF (0,5 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 5 минут, получая активированную кислоту. (2S,4R)-5-Бифенил-4-ил-4-трет-бутоксикарбониламино-2-гидроксиметил-2-метил-пентановую кислоту (218 мг, 527 мкмоль, 1,0 экв.) растворяли в 4M HCl в диоксане (2 мл) и EtOH (4 мл). Смесь перемешивали в течение ночи при 70°C. Продукт упаривали под вакуумом и подвергали азеотропной обработке толуолом, затем объединяли с активированной кислотой. Через 15 минут реакционную смесь гасили AcOH, и продукт очищали препаративной ВЭЖХ и лиофилизировали, получая целевое соединение (40 мг). MS m/z $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{25}H_{30}N_4O_5$, 467,22; найдено 467,4.

F. 2-(2-Метокси-этокси)этиловый эфир (2S,4R)-5-бифенил-4-ил-2-гидроксиметил-2-метил-4-[(3H-[1,2,3]триазол-4-карбонил)амино]пентановой кислоты ($R^4=H$; $R^7=-(CH_2)_2O$

(CH₂)₂OCH₃)

(2S,4R)-5-Бифенил-4-ил-2-гидроксиметил-2-метил-4-[(3Н-[1,2,3]триазол-4-карбонил)амино]пентановую кислоту (100 мг, 245 мкмоль, 1,0 экв.) растворяли в 4М НСl в диоксане (0,6 мл) и 2-(2-метоксиэтокси)-этаноле (3 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 5 ночи при 65°C. Растворитель выпаривали и добавляли АсОН. Продукт затем очищали препаративной ВЭЖХ, получая целевое соединение (70 мг, 95%-ая чистота). MS m/z [M+H]⁺ рассчитано для C₂₇H₃₄N₄O₆, 511,25; найдено 511,4.

G. 2-Метансульфонил-этиловый эфир (2S,4R)-5-бифенил-4-ил-2-гидроксиметил-2-метил-4-[(3Н-[1,2,3]триазол-4-карбонил)амино]пентановой кислоты (R⁴=H; R⁷=(CH₂)-SO₂CH₃)

(2S,4R)-5-Бифенил-4-ил-4-трет-бутоксикарбониламино-2-гидроксиметил-2-метил-пентановую кислоту (207 мг, 501 мкмоль, 1,0 экв.), НОВt (0,2 г, 1,5 ммоль, 3,0 экв.) и EDCI (260 мкл, 3,0 экв.) растворяли в DCM (4 мл). После перемешивания в течение 15 минут добавляли 2-(метилсульфонил)этанол (0,5 г, 4,0 ммоль, 8,0 экв.) и 4-метилморфолин (220 мкл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили водой. Слой DCM отделяли и концентрировали, затем очищали флэш-хроматографией (10-100% EtOAc/гексаны). Добавляли MeCN (2 мл) и 4М НСl в диоксане (0,5 мл) и полученную смесь перемешивали при комнатной 20 температуре в течение 1 часа. Растворитель удаляли, получая промежуточную соль НСl, которую использовали на следующей стадии сочетания. 1,2,3-Триазол-4-карбоновую кислоту (56,6 мг, 501 мкмоль, 1,0 экв.), НАТУ (190 мг, 501 мкмоль, 1,0 экв.) растворяли в DMF (1 мл), и полученный раствор перемешивали в течение 5 минут, с последующим добавлением DIPEA (262 мкл) и промежуточной соли НСl. Через 10 минут реакционную 25 смесь гасили АсОН, и продукт очищали препаративной ВЭЖХ, получая целевое соединение (28 мг; чистота 95%). MS m/z [M+H]⁺ рассчитано для C₂₅H₃₀N₄O₆S, 515,19; найдено 515,4.

H. Изопропиловый эфир (2S,4R)-5-бифенил-4-ил-2-гидроксиметил-2-метил-4-[(3Н-[1,2,3]триазол-4-карбонил)амино]пентановой кислоты (R⁴=H; R⁷=CH(CH₃)₂)

(2S,4R)-4-Амино-5-бифенил-4-ил-2-гидроксиметил-2-метил-пентановую кислоту (76 мг, 242 мкмоль) в MeCN (0,4 мл, 8 ммоль) и 4М НСl в 1,4-диоксане (242 мкл, 969 мкмоль) объединяли с пропан-2-олом (0,5 мл) при 60°C. Полученную смесь перемешивали до 35 осаждения твердого вещества (~30 минут). Растворитель выпаривали под вакуумом, и твердые частицы подвергали азеотропной обработке в толуоле и высушивали под вакуумом. 1,2,3-Триазол-4-карбоновую кислоту (0,0274 г, 0,242 ммоль), DIPEA (169 мкл, 969 мкмоль) и НАТУ (92 мг, 242 мкмоль) объединяли в DMF (0,2 мл) и перемешивали в течение 5 минут при комнатной температуре. Затем смесь объединяли с высушенными 40 твердыми частицами, предварительно растворенными в DMF (0,2 мл) и DIPEA (0,5 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 15 минут, и реакционную смесь гасили АсОН. Продукт очищали препаративной ВЭЖХ и лиофилизировали, получая целевое соединение (38 мг; чистота 95%). MS m/z [M+H]⁺ рассчитано для C₂₅H₃₀N₄O₄, 451,23; найдено 451,4.

I. 2-Диметиламино-этиловый эфир (2S,4R)-5-бифенил-4-ил-2-гидроксиметил-2-метил-4-[(3Н-[1,2,3]триазол-4-карбонил)амино]пентановой кислоты (R⁴=H; R⁷=(CH₂)₂-N(CH₃)₂)
(2S,4R)-5-Бифенил-4-ил-4-трет-бутоксикарбониламино-2-гидроксиметил-2-метил-

пентановую кислоту (125 мг, 302 мкмоль), НОВт (240 мг, 1,8 ммоль) и EDCI (320 мкл, 1,8 ммоль) растворяли в DCM и перемешивали в течение 2 минут. Добавляли N,N-диметиламиноэтанол (304 мкл, 3,0 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Смесь разбавляли DCM и промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 . Органический слой отделяли, высушивали, концентрировали, затем очищали (колонка Interchim для хроматографии с обратной фазой; 5-70% MeCN в воде с 0,5% TFA). Очищенный материал объединяли с MeCN (3,0 мл, 58 ммоль) и 4М HCl в диоксане (0,3 мл, 1,2 ммоль), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Растворитель удаляли и подвергали азеотропной обработке толуолом (2х), получая 2-диметиламино-этиловый эфир (2S,4R)-4-амино-5-бифенил-4-ил-2-гидроксиметил-2-метил-пентановой кислоты.

1,2,3-Триазол-4-карбоновую кислоту (0,0274 г, 0,242 ммоль), DIPEA (169 мкл, 969 мкмоль) и НАТУ (92 мг, 242 мкмоль) объединяли в DMF (0,2 мл) и перемешивали в течение 5 минут при комнатной температуре. Затем смесь объединяли с 2-диметиламино-этиловым эфиром (2S,4R)-4-амино-5-бифенил-4-ил-2-гидроксиметил-2-метил-пентановой кислоты (93 мг, 240 мкмоль), предварительно растворенным в DMF (0,2 мл) и DIPEA (0,5 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 15 минут, и реакционную смесь гасили AcOH. Продукт очищали препаративной ВЭЖХ и лиофилизировали, получая целевое соединение (30 мг; чистота 95%). MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_4$, 480,25; найдено 480,4.

Л. Бутиловый эфир (2S,4R)-5-бифенил-4-ил-2-гидроксиметил-2-метил-4-[(3Н-[1,2,3] триазол-4-карбонил)амино]пентановой кислоты ($\text{R}^4=\text{H}$; $\text{R}^7=-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$)

(2S,4R)-4-Амино-5-бифенил-4-ил-2-гидроксиметил-2-метил-пентановую кислоту (76 мг, 242 мкмоль) в MeCN (0,4 мл, 8 ммоль) и 4М HCl в 1,4-диоксане (242 мкл, 969 мкмоль) объединяли с бутан-1-олом (0,5 мл) при 60°C. Полученную смесь перемешивали до наблюдаемого осаждения твердого вещества (~30 минут). Растворитель выпаривали под вакуумом, и твердые частицы подвергали азеотропной обработке в толуоле и высушивали под вакуумом. 1,2,3-Триазол-4-карбоновую кислоту (0,0274 г, 0,242 ммоль), DIPEA (169 мкл, 969 мкмоль) и НАТУ (92 мг, 242 мкмоль) объединяли в DMF (0,2 мл) и перемешивали в течение 5 минут при комнатной температуре. Затем смесь объединяли с высушенными твердыми частицами, предварительно растворенными в DMF (0,2 мл) и DIPEA (0,5 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 15 минут, и реакционную смесь гасили AcOH. Продукт очищали препаративной ВЭЖХ и лиофилизировали, получая целевое соединение (30 мг; чистота 95%). MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_4$, 465,24; найдено 465,4.

К. Пропиловый эфир (2S,4R)-5-бифенил-4-ил-2-гидроксиметил-2-метил-4-[(3Н-[1,2,3] триазол-4-карбонил)амино]пентановой кислоты ($\text{R}^4=\text{H}$; $\text{R}^7=-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$)

(2S,4R)-4-Амино-5-бифенил-4-ил-2-гидроксиметил-2-метил-пентановую кислоту (76 мг, 242 мкмоль) в MeCN (0,4 мл, 8 ммоль) и 4М HCl в 1,4-диоксане (242 мкл, 969 мкмоль) объединяли с пропан-1-олом (0,5 мл) при 60°C. Полученную смесь перемешивали до наблюдаемого осаждения твердого вещества (~30 минут). Растворитель выпаривали под вакуумом, и твердые частицы подвергали азеотропной обработке в толуоле и высушивали под вакуумом. 1,2,3-Триазол-4-карбоновую кислоту (0,0274 г, 0,242 ммоль), DIPEA (169 мкл, 969 мкмоль) и НАТУ (92 мг, 242 мкмоль) объединяли в DMF (0,2 мл) и перемешивали в течение 5 минут при комнатной температуре. Затем смесь объединяли с высушенными твердыми частицами, предварительно растворенными в DMF (0,2 мл)

и DIPEA (0,5 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 15 минут, и реакционную смесь гасили АсОН. Продукт очищали препаративной ВЭЖХ и лиофилизировали, получая целевое соединение (24 мг; чистота 95%). MS m/z [M+H]⁺ рассчитано для C₂₅H₃₀N₄O₄, 451,23; найдено 451,4.

L. 2-Пиперидин-1-ил-этиловый эфир (2S,4R)-5-бифенил-4-ил-2-гидроксиметил-2-метил-4-[(3Н-[1,2,3]триазол-4-карбонил)амино]пентановой кислоты (R⁴=H; R⁷=(CH₂)₂-пиперидинил)

(2S,4R)-5-Бифенил-4-ил-4-трет-бутоксикарбониламино-2-гидроксиметил-2-метил-пентановую кислоту (125 мг, 302 мкмоль), HOBt (240 мг, 1,8 ммоль) и EDCI (320 мкл, 1,8 ммоль) растворяли в DCM и перемешивали в течение 2 минут. Добавляли N-(2-гидроксиэтил)пиперидин (401 мкл, 3,0 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Смесь разбавляли DCM и промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃. Органический слой отделяли, высушивали, концентрировали, затем очищали (колонка Interchim для хроматографии с обратной фазой; 5-70% MeCN в воде с 0,5% TFA). Очищенный материал объединяли с MeCN (3,0 мл, 58 ммоль) и 4М HCl в диоксане (0,3 мл, 1,2 ммоль), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Растворитель удаляли и подвергали азеотропной обработке толуолом (2х), получая 2-пиперидин-1-ил-этиловый эфир (2S,4R)-4-амино-5-бифенил-4-ил-2-гидроксиметил-2-метил-пентановой кислоты.

1,2,3-Триазол-4-карбоновую кислоту (0,0274 г, 0,242 ммоль), DIPEA (169 мкл, 969 мкмоль) и HATU (92 мг, 242 мкмоль) объединяли в DMF (0,2 мл) и перемешивали в течение 5 минут при комнатной температуре. Затем эту смесь объединяли с 2-пиперидин-1-ил-этиловым эфиром (2S,4R)-4-амино-5-бифенил-4-ил-2-гидроксиметил-2-метил-пентановой кислоты (103 мг, 242 мкмоль), предварительно растворенным в DMF (0,2 мл) и DIPEA (0,5 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 15 минут, и реакционную смесь гасили АсОН. Продукт очищали препаративной ВЭЖХ и лиофилизировали, получая целевое соединение (40 мг; чистота 95%). MS m/z [M+H]⁺ рассчитано для C₂₉H₃₇N₅O₄, 520,28; найдено 520,4.

M. 3-Метилбутиловый эфир (2S,4R)-5-бифенил-4-ил-2-гидроксиметил-2-метил-4-[(3Н-[1,2,3]триазол-4-карбонил)амино]пентановой кислоты (R⁴=H; R⁷=(CH₂)₂-CH(CH₃)₂)

(2S,4R)-4-Амино-5-бифенил-4-ил-2-гидроксиметил-2-метил-пентановую кислоту (76 мг, 242 мкмоль) в MeCN (0,4 мл, 8 ммоль) и 4М HCl в 1,4-диоксане (242 мкл, 969 мкмоль) объединяли с 3-метил-бутан-1-олом (0,5 мл) при 60°C. Полученную смесь перемешивали до наблюдаемого осаждения твердого вещества (~30 минут). Растворитель выпаривали под вакуумом, и твердые частицы подвергали азеотропной обработке в толуоле и высушивали под вакуумом. 1,2,3-Триазол-4-карбоновую кислоту (0,0274 г, 0,242 ммоль), DIPEA (169 мкл, 969 мкмоль) и HATU (92 мг, 242 мкмоль) объединяли в DMF (0,2 мл) и перемешивали в течение 5 минут при комнатной температуре. Затем эту смесь объединяли с высушенными твердыми частицами, предварительно растворенными в DMF (0,2 мл) и DIPEA (0,5 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 15 минут, и реакционную смесь гасили АсОН. Продукт очищали препаративной ВЭЖХ и лиофилизировали, получая целевое соединение (28 мг; чистота 95%). MS m/z [M+H]⁺ рассчитано для C₂₇H₃₄N₄O₄, 479,26; найдено 479,4.

N. Пентиловый эфир (2S,4R)-5-бифенил-4-ил-2-гидроксиметил-2-метил-4-[(3Н-[1,2,3]

триазол-4-карбонил)амино]пентановой кислоты ($R^4=H$; $R^7=-(CH_2)_4CH_3$)

(2S,4R)-4-Амино-5-бифенил-4-ил-2-гидроксиметил-2-метил-пентановую кислоту (76 мг, 242 мкмоль) в MeCN (0,4 мл, 8 ммоль) и 4М HCl в 1,4-диоксане (242 мкл, 969 мкмоль) объединяли с пентан-1-олом (0,5 мл) при 60°C. Полученную смесь перемешивали до наблюдаемого осаждения твердого вещества (~30 минут). Растворитель выпаривали под вакуумом, и твердые частицы подвергали азеотропной обработке в толуоле и высушивали под вакуумом. 1,2,3-Триазол-4-карбоновую кислоту (0,0274 г, 0,242 ммоль), DIPEA (169 мкл, 969 мкмоль) и HATU (92 мг, 242 мкмоль) объединяли в DMF (0,2 мл) и перемешивали в течение 5 минут при комнатной температуре. Затем эту смесь объединяли с высушенными твердыми частицами, предварительно растворенными в DMF (0,2 мл) и DIPEA (0,5 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 15 минут, и реакционную смесь гасили AcOH. Продукт очищали препаративной ВЭЖХ и лиофилизировали, получая целевое соединение (30 мг; чистота 95%). MS m/z $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{27}H_{34}N_4O_4$, 479,26; найдено 479,4.

О. Изобутиловый эфир (2S,4R)-5-бифенил-4-ил-2-гидроксиметил-2-метил-4-[(3H-[1,2,3]триазол-4-карбонил)амино]пентановой кислоты ($R^4=H$; $R^7=-CH_2CH(CH_3)_2$)

(2S,4R)-4-Амино-5-бифенил-4-ил-2-гидроксиметил-2-метил-пентановую кислоту (76 мг, 242 мкмоль) в MeCN (0,4 мл, 8 ммоль) и 4М HCl в 1,4-диоксане (242 мкл, 969 мкмоль) объединяли с 2-метил-пропан-1-олом (0,5 мл) при 60°C. Полученную смесь перемешивали до наблюдаемого осаждения твердого вещества (~30 минут). Растворитель выпаривали под вакуумом, и твердые частицы подвергали азеотропной обработке в толуоле и высушивали под вакуумом. 1,2,3-Триазол-4-карбоновую кислоту (0,0274 г, 0,242 ммоль), DIPEA (169 мкл, 969 мкмоль) и HATU (92 мг, 242 мкмоль) объединяли в DMF (0,2 мл) и перемешивали в течение 5 минут при комнатной температуре. Затем эту смесь объединяли с высушенными твердыми частицами, предварительно растворенными в DMF (0,2 мл) и DIPEA (0,5 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 15 минут, и реакционную смесь гасили AcOH. Продукт очищали препаративной ВЭЖХ и лиофилизировали, получая целевое соединение (36 мг; чистота 95%). MS m/z $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{26}H_{32}N_4O_4$, 465,24; найдено 465,4.

Р. Индан-5-иловый эфир (2S,4R)-5-бифенил-4-ил-2-гидроксиметил-2-метил-4-[(3H-[1,2,3]триазол-4-карбонил)амино]пентановой кислоты ($R^4=H$; $R^7=$ инданил)

(2S,4R)-5-Бифенил-4-ил-2-гидроксиметил-2-метил-4-[(3H-[1,2,3]триазол-4-карбонил)амино]пентановую кислоту (118 мг, 290 мкмоль), HOBT (118 мг, 871 мкмоль) и EDCI (154 мкл, 871 мкмоль) растворяли в DCM и перемешивали в течение 15 минут. Добавляли 5-инданол (310 мг, 2,3 ммоль) и 4-метилморфолин (128 мкл, 1,2 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили водой, и слой DCM отделяли и концентрировали. Добавляли AcOH, и продукт очищали препаративной ВЭЖХ, получая целевое соединение (1,4 мг; чистота 95%). MS m/z $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{31}H_{32}N_4O_4$, 525,24; найдено 525,4.

Q. Оксетан-3-иловый эфир (2S,4R)-5-бифенил-4-ил-2-гидроксиметил-2-метил-4-[(3H-[1,2,3]триазол-4-карбонил)амино]пентановой кислоты ($R^4=H$; $R^7=$ оксетанил)

(2S,4R)-5-Бифенил-4-ил-4-трет-бутоксикарбониламино-2-гидроксиметил-2-метил-пентановую кислоту (100 мг, 242 мкмоль), HOBT (98 мг, 720 мкмоль) и EDCI (130 мкл, 720 мкмоль) растворяли в DCM и перемешивали в течение 15 минут. Добавляли оксетан-3-ол (140 мг, 1,9 ммоль) и 4-метилморфолин (110 мкл, 970 мкмоль) и полученную смесь

перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили водой, и слой DCM отделяли и концентрировали. Продукт затем очищали (колонок Interchim для хроматографии с обратной фазой), и высушивали под вакуумом.

Очищенный материал объединяли с MeCN (1 мл, 20 ммоль) и 4M HCl в диоксане (240 мкл, 970 мкмоль), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворитель удаляли, получая (2S,4R)-4-амино-5-бифенил-4-ил-2-гидроксиметил-2-метил-пентановой кислоты оксетан-3-иловый эфир.

1,2,3-Триазол-4-карбоновую кислоту (0,0274 г, 0,242 ммоль), DIPEA (169 мкл, 969 мкмоль) и NATU (92 мг, 242 мкмоль) объединяли в DMF (0,2 мл) и перемешивали в течение 5 минут при комнатной температуре. Затем эту смесь объединяли с оксетан-3-иловым эфиром (2S,4R)-4-амино-5-бифенил-4-ил-2-гидроксиметил-2-метил-пентановой кислоты (89,5 мг, 242 мкмоль), предварительно растворенным в DMF (0,2 мл) и DIPEA (0,5 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 15 минут, и реакционную смесь гасили AcOH. Продукт очищали препаративной ВЭЖХ и лиофилизировали, получая целевое соединение (17 мг; чистота 95%). MS m/z $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{25}H_{28}N_4O_5$, 465,21; найдено 465,4.

R. 2-Морфолин-4-ил-2-оксо-этиловый эфир (2S,4R)-5-бифенил-4-ил-2-гидроксиметил-2-метил-4-[(3H-[1,2,3]триазол-4-карбонил)амино]пентановой кислоты ($R^4=H$; $R^7=-CH_2C$ (O)-морфолинил)

4-(2-Хлорацетил)морфолин (63 мг, 387 мкмоль) добавляли к смеси (2S,4R)-5-бифенил-4-ил-4-трет-бутоксикарбониламино-2-гидроксиметил-2-метил-пентановой кислоты (100 мг, 242 мкмоль) и Et_3N (35 мкл, 254 мкмоль) в ацетоне (10 мл). Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 24 часов и осуществляли мониторинг завершения реакции. Когда реакция была полностью завершена, продукт очищали (колонок Interchim для хроматографии с обратной фазой), растворитель удаляли под вакуумом, получая 2-морфолин-4-ил-2-оксо-этиловый эфир (2S,4R)-4-амино-5-бифенил-4-ил-2-гидроксиметил-2-метил-пентановой кислоты.

1,2,3-Триазол-4-карбоновую кислоту (14 мг, 124 мкмоль), DIPEA (86,3 мкл, 496 мкмоль) и NATU (47,1 мг, 124 мкмоль) объединяли в DMF (0,2 мл) и перемешивали в течение 5 минут при комнатной температуре. Затем эту смесь объединяли с 2-морфолин-4-ил-2-оксо-этиловым эфиром (2S,4R)-4-амино-5-бифенил-4-ил-2-гидроксиметил-2-метил-пентановой кислоты (54 мг, 120 мкмоль). Полученную смесь перемешивали в течение 15 минут, и реакционную смесь гасили AcOH. Продукт очищали препаративной ВЭЖХ и лиофилизировали, получая целевое соединение (35 мг; чистота 95%). MS m/z $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{28}H_{33}N_5O_6$, 536,24; найдено 536,2.

S. Диметилкарбамоилметиловый эфир (2S,4R)-5-бифенил-4-ил-2-гидроксиметил-2-метил-4-[(3H-[1,2,3]триазол-4-карбонил)амино]пентановой кислоты ($R^4=H$; $R^7=-CH_2C$ (O)-N(CH₃)₂)

2-Хлор-N,N-диметилацетамид (40 мкл, 387 мкмоль) добавляли к смеси (2S,4R)-5-бифенил-4-ил-4-трет-бутоксикарбониламино-2-гидроксиметил-2-метил-пентановой кислоты (100 мг, 242 мкмоль) и Et_3N (35 мкл, 254 мкмоль) в ацетоне (10 мл). Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 24 часов и осуществляли мониторинг завершения реакции. Когда реакция была полностью завершена, продукт очищали (колонок Interchim для хроматографии с обратной фазой), растворитель удаляли под вакуумом, получая диметилкарбамоилметиловый эфир (2S,4R)-4-амино-5-бифенил-4-

ил-2-гидроксиметил-2-метил-пентановой кислоты.

1,2,3-Триазол-4-карбоновую кислоту (14 мг, 124 мкмоль), DIPEA (86,3 мкл, 496 мкмоль) и HATU (47,1 мг, 124 мкмоль) объединяли в DMF (0,2 мл) и перемешивали в течение 5 минут при комнатной температуре. Затем эту смесь объединяли с диметилкарбамоилметиловым эфиром (2S,4R)-4-амино-5-бифенил-4-ил-2-гидроксиметил-2-метил-пентановой кислоты (49 мг, 120 мкмоль). Полученную смесь перемешивали в течение 15 минут, и реакционную смесь гасили AcOH. Продукт очищали препаративной ВЭЖХ и лиофилизировали, получая целевое соединение (51 мг; чистота 95%). MS m/z [M+H]⁺ рассчитано для C₂₆H₃₁N₅O₅, 494,23; найдено 494,2.

Т. Метоксикарбонилметиловый эфир (2S,4R)-5-бифенил-4-ил-2-гидроксиметил-2-метил-4-[(3H-[1,2,3]триазол-4-карбонил)амино]пентановой кислоты (R⁴=H; R⁷=-CH₂C(O)-OCH₃)

Метиловый эфир хлоруксусной кислоты (34 мкл, 387 мкмоль) добавляли к смеси (2S,4R)-5-бифенил-4-ил-4-трет-бутоксикарбониламино-2-гидроксиметил-2-метил-пентановой кислоты (100 мг, 242 мкмоль) и Et₃N (35 мкл, 254 мкмоль) в ацетоне (10 мл). Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 24 часов и осуществляли мониторинг завершения реакции. Когда реакция была полностью завершена, продукт очищали (колонка Interchim для хроматографии с обратной фазой), растворитель удаляли под вакуумом, получая метоксикарбонилметиловый эфир (2S,4R)-4-амино-5-бифенил-4-ил-2-гидроксиметил-2-метил-пентановой кислоты.

1,2,3-Триазол-4-карбоновую кислоту (14 мг, 124 мкмоль), DIPEA (86,3 мкл, 496 мкмоль) и HATU (47,1 мг, 124 мкмоль) объединяли в DMF (0,2 мл) и перемешивали в течение 5 минут при комнатной температуре. Затем эту смесь объединяли с метоксикарбонилметиловым эфиром (2S,4R)-4-амино-5-бифенил-4-ил-2-гидроксиметил-2-метил-пентановой кислоты (47,8 мг, 124 мкмоль). Полученную смесь перемешивали в течение 15 минут, и реакционную смесь гасили AcOH. Продукт очищали препаративной ВЭЖХ и лиофилизировали, получая целевое соединение (18 мг; чистота 95%). MS m/z [M+H]⁺ рассчитано для C₂₅H₂₈N₄O₆, 481,20; найдено 481,2.

U. Ацетоксиметиловый эфир (2S,4R)-5-бифенил-4-ил-2-гидроксиметил-2-метил-4-[(3H-[1,2,3]триазол-4-карбонил)амино]пентановой кислоты (R⁴=H; R⁷=-CH₂OC(O)CH₃)

Бромметил ацетат (38 мкл, 387 мкмоль) добавляли к смеси (2S,4R)-5-бифенил-4-ил-4-трет-бутоксикарбониламино-2-гидроксиметил-2-метил-пентановой кислоты (100 мг, 242 мкмоль) и Et₃N (35 мкл, 254 мкмоль) в ацетоне (10 мл). Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 24 часов и осуществляли мониторинг завершения реакции. Когда реакция была полностью завершена, продукт очищали ((колонка Interchim для хроматографии с обратной фазой), растворитель удаляли под вакуумом, получая ацетоксиметиловый эфир (2S,4R)-4-амино-5-бифенил-4-ил-2-гидроксиметил-2-метил-пентановой кислоты.

1,2,3-Триазол-4-карбоновую кислоту (14 мг, 124 мкмоль), DIPEA (86,3 мкл, 496 мкмоль) и HATU (47,1 мг, 124 мкмоль) объединяли в DMF (0,2 мл) и перемешивали в течение 5 минут при комнатной температуре. Затем эту смесь объединяли с ацетоксиметиловым эфиром (2S,4R)-4-амино-5-бифенил-4-ил-2-гидроксиметил-2-метил-пентановой кислоты (47,8 мг, 124 мкмоль). Полученную смесь перемешивали в течение 15 минут, и реакционную смесь гасили AcOH. Продукт очищали препаративной ВЭЖХ и лиофилизировали, получая целевое соединение (3 мг; чистота 95%). MS m/z [M+H]⁺

рассчитано для $C_{25}H_{28}N_4O_6$, 481,20; найдено 481,2.

V. Бутирилоксиметилловый эфир (2S,4R)-5-бифенил-4-ил-2-гидроксиметил-2-метил-4-[(3H-[1,2,3]триазол-4-карбонил)амино]пентановой кислоты ($R^4=H$; $R^7=-CH_2OC(O)(CH_2)_2CH_3$)

Хлорметилбутират (49 мкл, 387 мкмоль) добавляли к смеси (2S,4R)-5-бифенил-4-ил-4-трет-бутоксикарбониламино-2-гидроксиметил-2-метил-пентановой кислоты (100 мг, 242 мкмоль) и Et_3N (35 мкл, 254 мкмоль) в ацетоне (10 мл). Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 24 часов и осуществляли мониторинг завершения реакции.

Когда реакция была полностью завершена, продукт очищали (колонка Interchim для хроматографии с обратной фазой), растворитель удаляли под вакуумом, получая бутирилоксиметилловый эфир (2S,4R)-4-амино-5-бифенил-4-ил-2-гидроксиметил-2-метил-пентановой кислоты.

1,2,3-Триазол-4-карбоновую кислоту (14 мг, 124 мкмоль), DIPEA (86,3 мкл, 496 мкмоль) и HATU (47,1 мг, 124 мкмоль) объединяли в DMF (0,2 мл) и перемешивали в течение 5 минут при комнатной температуре. Затем эту смесь объединяли с бутирилоксиметилловым эфиром (2S,4R)-4-амино-5-бифенил-4-ил-2-гидроксиметил-2-метил-пентановой кислоты (51 мг, 120 мкмоль). Полученную смесь перемешивали в течение 15 минут, и реакционную смесь гасили $AcOH$. Продукт очищали препаративной ВЭЖХ и лиофилизировали, получая целевое соединение (1 мг; чистота 95%). MS m/z $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{27}H_{32}N_4O_6$, 509,23; найдено 509,4.

W. Бензилоксикарбонилметилловый эфир (2S,4R)-5-бифенил-4-ил-2-гидроксиметил-2-метил-4-[(3H-[1,2,3]триазол-4-карбонил)амино]пентановой кислоты ($R^4=H$; $R^7=-CH_2C(O)O$ -бензил)

(2S,4R)-5-Бифенил-4-ил-4-трет-бутоксикарбониламино-2-гидроксиметил-2-метил-пентановую кислоту (100 мг, 242 мкмоль), HOBt (98 мг, 726 мкмоль) и EDCI (128 мкл, 726 мкмоль) растворяли в DCM (2 мл). После перемешивания в течение 15 минут добавляли бензилгликолят (274 мкл, 1,9 ммоль) и 4-метилморфолин (106 мкл, 967 мкмоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, и затем реакционную смесь гасили водой. Слой DCM отделяли, концентрировали, очищали (колонка Interchim для хроматографии с обратной фазой) и высушивали под вакуумом. Очищенный материал объединяли с MeCN (1 мл, 20 ммоль) и 4M HCl в диоксане (240 мкл, 970 μ ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворитель затем удаляли, получая бензилоксикарбонилметилловый эфир (2S,4R)-4-амино-5-бифенил-4-ил-2-гидроксиметил-2-метил-пентановой кислоты.

1,2,3-Триазол-4-карбоновую кислоту (14 мг, 124 мкмоль), DIPEA (86,3 мкл, 496 мкмоль) и HATU (47,1 мг, 124 мкмоль) объединяли в DMF (0,2 мл) и перемешивали в течение 5 минут при комнатной температуре. Затем эту смесь объединяли с бензилоксикарбонилметилловым эфиром (2S,4R)-4-амино-5-бифенил-4-ил-2-гидроксиметил-2-метил-пентановой кислоты (57,2 мг, 124 мкмоль). Полученную смесь перемешивали в течение 15 минут, и реакционную смесь гасили $AcOH$. Продукт очищали препаративной ВЭЖХ и лиофилизировали, получая целевое соединение (19 мг; чистота 95%). MS m/z $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{31}H_{32}N_4O_6$, 557,23; найдено 557,2.

X. 2-(2-Оксо-пирролидин-1-ил)-этиловый эфир (2S,4R)-5-бифенил-4-ил-2-гидроксиметил-2-метил-4-[(3H-[1,2,3]триазол-4-карбонил)амино]пентановой кислоты ($R^4=H$; $R^7=-(CH_2)_2$ -оксопирролидинил)

(2S,4R)-5-Бифенил-4-ил-4-трет-бутоксикарбониламино-2-гидроксиметил-2-метил-пентановую кислоту (100 мг, 242 мкмоль), HOBt (98 мг, 726 мкмоль) и EDCI (128 мкл, 726 мкмоль) растворяли в DCM (2 мл). После перемешивания в течение 15 минут добавляли 1-(2-гидроксиэтил)-2-пирролидон (218 мкл, 1,9 ммоль) и 4-метилморфолин (106 мкл, 967 мкмоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, и затем реакционную смесь гасили водой. Слой DCM отделяли, концентрировали, очищали (колонка Interchim для хроматографии с обратной фазой) и высушивали под вакуумом. Очищенный материал объединяли с MeCN (1 мл, 20 ммоль) и 4М HCl в диоксане (240 мкл, 970 мкмоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворитель затем удаляли, получая 2-(2-оксо-пирролидин-1-ил)этиловый эфир (2S,4R)-4-амино-5-бифенил-4-ил-2-гидроксиметил-2-метил-пентановой кислоты.

1,2,3-Триазол-4-карбоновую кислоту (14 мг, 124 мкмоль), DIPEA (86,3 мкл, 496 мкмоль) и HATU (47,1 мг, 124 мкмоль) объединяли в DMF (0,2 мл) и перемешивали в течение 5 минут при комнатной температуре. Затем эту смесь объединяли с 2-(2-оксо-пирролидин-1-ил)этиловым эфиром (2S,4R)-4-амино-5-бифенил-4-ил-2-гидроксиметил-2-метил-пентановой кислоты (52,6 мг, 124 мкмоль). Полученную смесь перемешивали в течение 15 минут, и реакционную смесь гасили AcOH. Продукт очищали препаративной ВЭЖХ и лиофилизировали, получая целевое соединение (13 мг; чистота 95%). MS m/z [M+H]⁺ рассчитано для C₂₈H₃₃N₅O₅, 520,25; найдено 520,4.

Y. Этоксикарбонилоксиметилловый эфир (2S,4R)-5-бифенил-4-ил-2-гидроксиметил-2-метил-4-[(3H-[1,2,3]триазол-4-карбонил)амино]пентановой кислоты (R⁴=H; R⁷=-CH₂OC(O)OCH₂CH₃)

Хлорметилэтилкарбонат (54 мг, 387 мкмоль) добавляли к смеси (2S,4R)-5-бифенил-4-ил-4-трет-бутоксикарбониламино-2-гидроксиметил-2-метил-пентановой кислоты (100 мг, 242 мкмоль) и Et₃N (35 мкл, 254 мкмоль) в ацетоне (10 мл). Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 24 часов и осуществляли мониторинг завершения реакции. Когда реакция была полностью завершена, продукт очищали (колонка Interchim для хроматографии с обратной фазой), растворитель удаляли под вакуумом, получая этоксикарбонилоксиметилловый эфир (2S,4R)-4-амино-5-бифенил-4-ил-2-гидроксиметил-2-метил-пентановой кислоты.

1,2,3-Триазол-4-карбоновую кислоту (14 мг, 124 мкмоль), DIPEA (86,3 мкл, 496 мкмоль) и HATU (47,1 мг, 124 мкмоль) объединяли в DMF (0,2 мл) и перемешивали в течение 5 минут при комнатной температуре. Затем эту смесь объединяли с этоксикарбонилоксиметилловым эфиром (2S,4R)-4-амино-5-бифенил-4-ил-2-гидроксиметил-2-метил-пентановой кислоты (51 мг, 120 мкмоль). Полученную смесь перемешивали в течение 15 минут, и реакционную смесь гасили AcOH. Продукт очищали препаративной ВЭЖХ и лиофилизировали, получая целевое соединение (5 мг; чистота 90%). MS m/z [M+H]⁺ рассчитано для C₂₆H₃₀N₄O₇, 511,21; найдено 511,6.

Z. Бензиловый эфир (2S,4R)-5-бифенил-4-ил-2-гидроксиметил-2-метил-4-[(3H-[1,2,3]триазол-4-карбонил)амино]пентановой кислоты (R⁴=H; R⁷=бензил)

(2S,4R)-5-Бифенил-4-ил-4-трет-бутоксикарбониламино-2-гидроксиметил-2-метил-пентановую кислоту (100 мг, 242 мкмоль), HOBt (98 мг, 726 мкмоль) и EDCI (128 мкл, 726 мкмоль) растворяли в DCM (2 мл). После перемешивания в течение 15 минут добавляли бензиловый спирт (200 мкл, 1,9 ммоль) и 4-метилморфолин (106 мкл, 967 мкмоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи,

и затем реакционную смесь гасили водой. Слой DCM отделяли, концентрировали, очищали (колонка Interchim для хроматографии с обратной фазой) и высушивали под вакуумом. Очищенный материал объединяли с MeCN (1 мл, 20 ммоль) и 4М HCl в диоксане (240 мкл, 970 мкмоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворитель затем удаляли, получая бензиловый эфир (2S,4R)-4-амино-5-бифенил-4-ил-2-гидроксиметил-2-метил-пентановой кислоты.

1,2,3-Триазол-4-карбоновую кислоту (14 мг, 124 мкмоль), DIPEA (86,3 мкл, 496 мкмоль) и NATU (47,1 мг, 124 мкмоль) объединяли в DMF (0,2 мл) и перемешивали в течение 5 минут при комнатной температуре. Затем эту смесь объединяли с бензиловым эфиром (2S,4R)-4-амино-5-бифенил-4-ил-2-гидроксиметил-2-метил-пентановой кислоты (50 мг, 120 мкмоль). Полученную смесь перемешивали в течение 15 минут, и реакционную смесь гасили AcOH. Продукт очищали препаративной ВЭЖХ и лиофилизировали, получая целевое соединение (13 мг; чистота 95%). MS m/z [M+H]⁺ рассчитано для C₂₉H₃₀N₄O₄, 499,23; найдено 499,4.

ЗА. (S)-2-Амино-3-метил-бутирилоксиметилловый эфир (2S,4R)-5-бифенил-4-ил-2-гидроксиметил-2-метил-4-[(3H-[1,2,3]триазол-4-карбонил)амино]пентановой кислоты (R⁴=H; R⁷=-CH₂OC(O)CH(NH₂)[CH(CH₃)₂])

Хлорметилловый эфир (S)-2-бензилоксикарбониламино-3-метил-масляной кислоты (232 мг, 774 мкмоль) добавляли к смеси (2S,4R)-5-бифенил-4-ил-4-трет-бутоксикарбониламино-2-гидроксиметил-2-метил-пентановой кислоты (0,2 г, 484 мкмоль) и Et₃N (71 мкл, 508 мкмоль) в ацетоне (10 мл). Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 24 часов и осуществляли мониторинг завершения реакции. Когда реакция была полностью завершена, продукт очищали (колонка Interchim для хроматографии с обратной фазой), растворитель удаляли под вакуумом. Добавляли MeCN (2 мл) и 4М HCl в 1,4-диоксане (2 мл, 8 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 30 минут. Растворитель выпаривали под вакуумом, и продукт подвергали азеотропной обработке толуолом (1×), получая (S)-2-бензилоксикарбониламино-3-метил-бутирилоксиметилловый эфир (2S,4R)-4-амино-5-бифенил-4-ил-2-гидроксиметил-2-метил-пентановой кислоты.

1,2,3-Триазол-4-карбоновую кислоту (18 мг, 156 мкмоль), DIPEA (81,6 мкл, 468 мкмоль) и NATU (59,3 мг, 156 мкмоль) объединяли в DMF (0,2 мл) и перемешивали в течение 5 минут при комнатной температуре. Затем эту смесь объединяли с (S)-2-бензилоксикарбониламино-3-метил-бутирилоксиметилловым эфиром (2S,4R)-4-амино-5-бифенил-4-ил-2-гидроксиметил-2-метил-пентановой кислоты (90 мг, 160 мкмоль), растворенным {разжиженным} в DMF (1 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 20 минут, и растворитель выпаривали. Оставшееся твердое вещество растворяли в дегазированном 4,4% растворе муравьиной кислоты в метаноле (5 мл) в колбе, содержащей палладиевую чернь (~100 мг), в атмосфере азота. Смесь непрерывно перемешивали при комнатной температуре. Смесь фильтровали и промывали MeOH. Растворитель выпаривали, и продукт очищали препаративной ВЭЖХ, получая целевое соединение (25 мг; чистота 95%). MS m/z [M+H]⁺ рассчитано для C₂₈H₃₅N₅O₆, 538,26; найдено 538,4.

ЗВ. (S)-2-Метоксикарбониламино-3-метил-бутирилоксиметилловый эфир (2S,4R)-5-бифенил-4-ил-2-гидроксиметил-2-метил-4-[(3H-[1,2,3]триазол-4-карбонил)амино]пентановой кислоты (R⁴=H; R⁷=-CH₂OC(O)CH[NH(COOCH₃)] [CH(CH₃)₂])

Хлорметилловый эфир (S)-2-метоксикарбониламино-3-метил-масляной кислоты (140

мг, 630 мкмоль) добавляли к смеси (2S,4R)-5-бифенил-4-ил-4-трет-бутоксикарбониламино-2-гидроксиметил-2-метил-пентановой кислоты (0,2 г, 484 мкмоль) и Et₃N (71 мкл, 508 мкмоль) в ацетоне (10 мл). Смесь нагревали с обратным

холодильником в течение 24 часов и осуществляли мониторинг завершения реакции. Когда реакция была полностью завершена, продукт очищали (колонка Interchim для хроматографии с обратной фазой), растворитель удаляли под вакуумом. Добавляли MeCN (2 мл) и 4М HCl в 1,4-диоксане (2 мл, 8 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 30 минут. Растворитель выпаривали под вакуумом, и продукт подвергали азеотропной обработке толуолом (1×), получая (S)-2-метоксикарбониламино-3-метил-бутирилоксиметиловый эфир (2S,4R)-4-амино-5-бифенил-4-ил-2-гидроксиметил-2-метил-пентановой кислоты.

1,2,3-Триазол-4-карбоновую кислоту (45,2 мг, 400 мкмоль), DIPEA (209 мкл, 1,2 ммоль) и HCTU (165 мг, 400 мкмоль) объединяли в DMF (0,2 мл) и перемешивали в течение 5 минут при комнатной температуре. Затем эту смесь объединяли с (S)-2-метоксикарбониламино-3-метил-бутирилоксиметиловым эфиром (2S,4R)-4-амино-5-бифенил-4-ил-2-гидроксиметил-2-метил-пентановой кислоты (200 мг, 400 мкмоль). Полученную смесь перемешивали в течение 15 минут, и реакционную смесь гасили AcOH. Продукт очищали препаративной ВЭЖХ и лиофилизировали, получая целевое соединение (15 мг; чистота 95%). MS m/z [M+H]⁺ рассчитано для C₃₀H₃₇N₅O₈, 596,26; найдено 596,4.

ZC. (R)-1-Циклогексилоксикарбонилокси-этиловый эфир (2S,4R)-5-бифенил-4-ил-2-гидроксиметил-2-метил-4-[(3H-[1,2,3]триазол-4-карбонил)амино]пентановой кислоты (R⁴=H; R⁷==CH(CH₃)OC(O)O-циклогексил)

ZD. (S)-1-Циклогексилоксикарбонилокси-этиловый эфир (2S,4R)-5-бифенил-4-ил-2-гидроксиметил-2-метил-4-[(3H-[1,2,3]триазол-4-карбонил)амино]пентановой кислоты (R⁴=H; R⁷==CH(CH₃)OC(O)O-циклогексил)

1-Хлорэтил циклогексил карбонат (240 мг, 1,2 ммоль) добавляли к смеси (2S,4R)-5-бифенил-4-ил-4-трет-бутоксикарбониламино-2-гидроксиметил-2-метил-пентановой кислоты (300 мг, 726 мкмоль) и Et₃N (106 мкл, 762 мкмоль) в ацетоне (10 мл). Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 24 часов и осуществляли мониторинг завершения реакции. Индивидуальные изомеры разделяли (~1:1) и очищали (колонка Interchim для хроматографии с обратной фазой), растворитель удаляли под вакуумом. Добавляли MeCN (2 мл) и HCl в 1,4-диоксане (3 мл, 10 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 30 минут. Растворитель выпаривали под вакуумом, и продукт подвергали азеотропной обработке толуолом (1×), получая 1-циклогексилоксикарбонилокси-этиловый эфир (2S,4R)-4-амино-5-бифенил-4-ил-2-гидроксиметил-2-метил-пентановой кислоты.

1,2,3-Триазол-4-карбоновую кислоту (45,2 мг, 400 мкмоль), DIPEA (209 мкл, 1,2 ммоль) и HCTU (165 мг, 400 мкмоль) объединяли в DMF (0,2 мл) и перемешивали в течение 5 минут при комнатной температуре. Затем эту смесь объединяли с 1-циклогексилоксикарбонилокси-этиловым эфиром (2S,4R)-4-амино-5-бифенил-4-ил-2-гидроксиметил-2-метил-пентановой кислоты (193 мг, 400 мкмоль). Полученную смесь перемешивали в течение 15 минут, и реакционную смесь гасили AcOH. Продукты очищали и разделяли препаративной ВЭЖХ, затем лиофилизировали, получая соединение ZC (20 мг; чистота 95%), MS m/z [M+H]⁺ рассчитано для C₃₁H₃₈N₄O₇, 579,27;

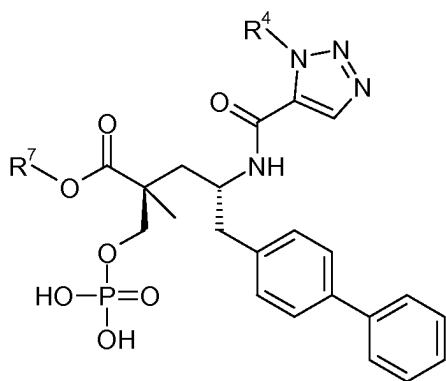
найдено 579,6, и соединение ZD (15 мг; чистота 95%), MS m/z [M+H]⁺ рассчитано для C₃₁H₃₈N₄O₇, 579,27; найдено 579,6.

ZE. 5-Метил-2-оксо-[1,3]диоксол-4-илметилловый эфир (2S,4R)-5-бифенил-4-ил-2-гидроксиметил-2-метил-4-[(1-фосфоноксиметил-1H-[1,2,3]триазол-4-карбонил)амино]пентановой кислоты (R⁴=-CH₂OP(O)(OH)₂; R⁷=-CH₂-5-метил-[1,3]диоксол-2-он)

К раствору 5-метил-2-оксо-[1,3]диоксол-4-илметилового эфира (2S,4R)-5-бифенил-4-ил-2-гидроксиметил-2-метил-4-[(1H-[1,2,3]триазол-4-карбонил)амино]пентановой кислоты (200 мг, 0,4 ммоль) в DMF (1,2 мл, 15,4 ммоль) добавляли K₂CO₃ (58,4 мг, 0,423 ммоль) и хлорметилловый эфир ди-трет-бутилового эфира фосфорной кислоты (99,4 мг, 384 мкмоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре, пока реакция не была полностью завершена (в течение ночи), затем упаривали при пониженном давлении. Сырой материал затем разбавляли EtOAc и добавляли 1M раствор HCl, чтобы установить pH 4-5. Органический слой экстрагировали дважды EtOAc, промывали водой, затем насыщенным водным раствором NaCl, высушивали над безводным MgSO₄, фильтровали и упаривали. Остаток очищали флэш-хроматографией (30-90% EtOAc в гексанах).

Очищенное промежуточное соединение растворяли в DCM (739 мкл, 11,5 ммоль). Добавляли TFA (0,5 мл, 6 ммоль), и раствор перемешивали при комнатной температуре, пока реакция не была полностью завершена (20 минут). Реакционную смесь упаривали и очищали препаративной ВЭЖХ, получая целевое соединение и его таутомер, 5-метил-2-оксо-[1,3]диоксол-4-илметилловый эфир (2S,4R)-5-бифенил-4-ил-2-гидроксиметил-2-метил-4-[(3-фосфоноксиметил-3H-[1,2,3]триазол-4-карбонил)амино]пентановой кислоты (общее количество 15 г). MS m/z [M+H]⁺ рассчитано для C₂₈H₃₁N₄O₁₁P, 631,17; найдено 631,0.

ZF. 5-Метил-2-оксо-[1,3]диоксол-4-илметилловый эфир (2S,4R)-5-бифенил-4-ил-2-метил-2-фосфоноксиметил-4-[(3H-[1,2,3]триазол-4-карбонил)амино]пентановой кислоты (R⁴=H; R⁷=-CH₂-5-метил-[1,3]диоксол-2-он)

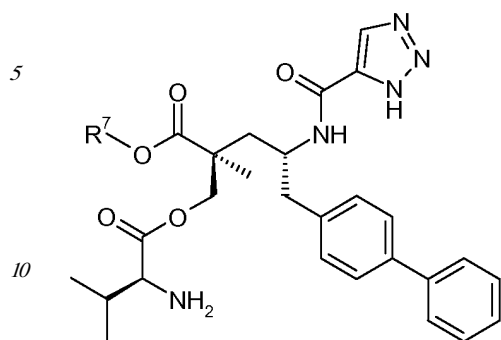


Раствор 5-метил-2-оксо-[1,3]диоксол-4-илметилового эфира (2S,4R)-5-бифенил-4-ил-2-гидроксиметил-2-метил-4-[(3H-[1,2,3]триазол-4-карбонил)амино]пентановой кислоты (60,0 мг, 115 мкмоль) в пиридине (103 мкл, 1,3 ммоль) добавляли по каплям к раствору фосфорилхлорида (97 мкл, 1,0 ммоль) в ацетоне (338 мкл, 4,6 ммоль) при 0°C.

Полученную смесь перемешивали в течение 5 минут, затем очищали (колонка Interchim для хроматографии с обратной фазой), получая целевое соединение (45 мг; чистота 100%). MS m/z [M+H]⁺ рассчитано для C₂₇H₂₉N₄O₁₀P, 601,16; найдено 601,1.

ZG. 5-Метил-2-оксо-[1,3]диоксол-4-илметилловый эфир (2S,4R)-2-((S)-2-амино-3-метил-

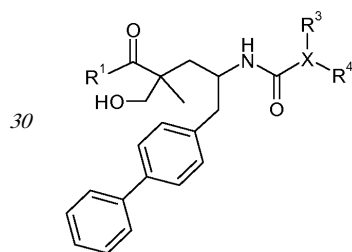
бутирилоксиметил)-5-бифенил-4-ил-2-метил-4-[(3Н-[1,2,3]триазол-4-карбонил)амино] пентановой кислоты ($R^4=H$; $R^7=CH_2$ -5-метил-[1,3]диоксол-2-он)



N-(Трет-бутоксикарбонил)-L-валин (75 мг, 340 мкмоль), HOBt (47 мг, 0,34 ммоль), EDCI (0,061 мл, 0,34 ммоль) и DCM (1,8 мл, 29 ммоль) объединяли и перемешивали в течение 15 минут. Добавляли 5-метил-2-оксо-[1,3]диоксол-4-илметилэфир (2S,4R)-5-бифенил-4-ил-2-гидроксиметил-2-метил-4-[(3Н-[1,2,3]триазол-4-карбонил)амино] пентановой кислоты (150 мг, 290 мкмоль) и 4-метилморфолин (38 мкл, 340 мкмоль), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, затем упаривали. Сырой материал очищали колонкой с обратной фазой (колонка Interchim для хроматографии с обратной фазой), получая целевое соединение (60,8 мг; чистота 98%) в форме твердого вещества белого цвета. MS m/z $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{32}H_{37}N_5O_8$, 620,26; найдено 620,3.

ПРИМЕР 6

Следуя процедурам, описанным в примерах, приведенных здесь, и с заменой подходящих исходных материалов и реактивов, получали соединения, имеющие формулу IVa-1:

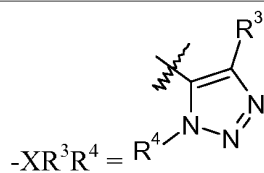


(IVa-1)

Прим.	R^1	R^3	R^4	Формула	MS m/z: $[M+H]^+$	
					Рассчитано	Найдено
				$-XR^3R^4 =$		
1	-OH	Cl	H		443,14	443,2
2	-OH	-OH	H		425,17	425,2

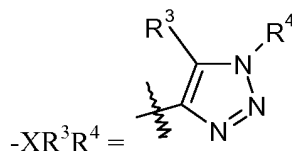
1. (2S,4R)-5-Бифенил-4-ил-4-[(5-хлор-2Н-[1,2,4]триазол-3-карбонил)амино]-2-гидроксиметил-2-метил-пентановая кислота.

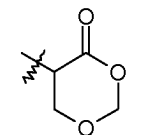
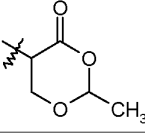
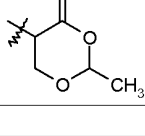
2. (2S,4R)-5-Бифенил-4-ил-2-гидроксиметил-4-[(5-гидрокси-2Н-[1,2,4]триазол-3-карбонил)амино]-2-метил-пентановая кислота.

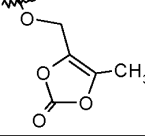
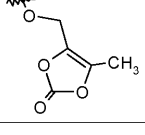
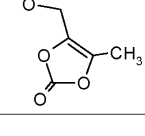


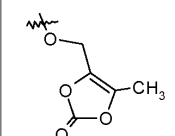
Прим.	R ¹	R ³	R ⁴	Формула	MS m/z: [M+H] ⁺	
					Рассчитано	Найдено
3	-OH	H	H	C ₂₂ H ₂₄ N ₄ O ₄	409,18	409,4

3. (2R,4R)-5-Бифенил-4-ил-2-гидроксиметил-2-метил-4-[(3H-[1,2,3]триазол-4-карбонил)амино]пентановая кислота.



Прим.	R ¹	R ³	R ⁴	Формула	MS m/z: [M+H] ⁺	
					Рассчитано	Найдено
4	-OH	H	-OH	C ₂₂ H ₂₄ N ₄ O ₅	425,17	425,2
5	-OH	H	-CH ₂ O-C(O)CH-[CH(CH ₃) ₂]-NHC(O)-OCH ₃	C ₃₀ H ₃₇ N ₅ O ₈	596,26	596,4
6	-OH	H	бензил	C ₂₉ H ₃₀ N ₄ O ₄	499,23	499,4
7		H	-CH ₃	C ₂₄ H ₂₆ N ₄ O ₄	435,20	435,2
8		H	-CH ₃	C ₂₅ H ₂₈ N ₄ O ₄	449,21	449,4
9		H	-CH ₃	C ₂₅ H ₂₈ N ₄ O ₄	449,21	449,4

10	-OH	H	-CH ₂ O-C(O)CH-[CH(CH ₃) ₂]-NH ₂	C ₂₈ H ₃₅ N ₅ O ₆	538,26	538,6
11		H	-CH ₂ O-C(O)CH-[CH(CH ₃) ₂]-NH ₂	C ₃₃ H ₃₉ N ₅ O ₉	650,27	650,4
12		H	-CH ₂ O-C(O)CH-(фенил)-NH ₂	C ₃₆ H ₃₇ N ₅ O ₉	684,26	684,6
13		H	-CH ₂ O-C(O)CH-(бензил)-NH ₂	C ₃₇ H ₃₉ N ₅ O ₉	698,27	698,4

14		H	$-\text{CH}_2\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-\text{NH}_2$	$\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_9$	608,23	608,4
----	---	---	--	--	--------	-------

4. (2S,4R)-5-Бифенил-4-ил-2-гидроксиметил-4-[(1-гидрокси-1H-[1,2,3]триазол-4-карбонил)амино]-2-метил-пентановая кислота.

5. (2S,4R)-5-Бифенил-4-ил-2-гидроксиметил-4-[[1-((S)-2-метоксикарбониламино-3-метил-бутирилоксиметил)-1H-[1,2,3]триазол-4-карбонил]амино]-2-метил-пентановая кислота.

6. (2S,4R)-4-[(1-Бензил-1H-[1,2,3]триазол-4-карбонил)амино]-5-бифенил-4-ил-2-гидроксиметил-2-метил-пентановая кислота.

7. [(R)-2-Бифенил-4-ил-1-((S)-5-метил-4-оксо-[1,3]диоксан-5-илметил)этил]амид 1-метил-1H-[1,2,3]триазол-4-карбоновой кислоты.

8. [(R)-2-Бифенил-4-ил-1-((2S,5S)-2,5-диметил-4-оксо-[1,3]диоксан-5-илметил)этил]амид 1-метил-1H-[1,2,3]триазол-4-карбоновой кислоты.

9. [(R)-2-Бифенил-4-ил-1-((2R,5S)-2,5-диметил-4-оксо-[1,3]диоксан-5-илметил)этил]амид 1-метил-1H-[1,2,3]триазол-4-карбоновой кислоты.

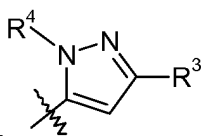
10. (2S,4R)-4-[[1-((S)-2-Амино-3-метил-бутирилоксиметил)-1H-[1,2,3]триазол-4-карбонил]амино]-5-бифенил-4-ил-2-гидроксиметил-2-метил-пентановая кислота.

11. 5-Метил-2-оксо-[1,3]диоксол-4-илметиловый эфир (2S,4R)-4-[[1-((S)-2-амино-3-метил-бутирилоксиметил)-1H-[1,2,3]триазол-4-карбонил]амино]-5-бифенил-4-ил-2-гидроксиметил-2-метил-пентановая кислота.

12. 5-Метил-2-оксо-[1,3]диоксол-4-илметиловый эфир (2S,4R)-4-[[1-((R)-2-амино-2-фенил-ацетоксиметил)-1H-[1,2,3]триазол-4-карбонил]амино]-5-бифенил-4-ил-2-гидроксиметил-2-метил-пентановой кислоты.

13. 5-Метил-2-оксо-[1,3]диоксол-4-илметиловый эфир (2S,4R)-4-[[1-((S)-2-амино-3-фенил-пропионилоксиметил)-1H-[1,2,3]триазол-4-карбонил]амино]-5-бифенил-4-ил-2-гидроксиметил-2-метил-пентановой кислоты.

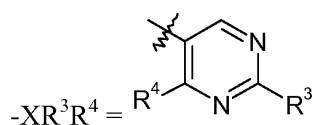
14. 5-Метил-2-оксо-[1,3]диоксол-4-илметиловый эфир (2S,4R)-4-[[1-(2-амино-ацетоксиметил)-1H-[1,2,3]триазол-4-карбонил]амино]-5-бифенил-4-ил-2-гидроксиметил-2-метил-пентановой кислоты.

 $-\text{XR}^3\text{R}^4 =$						
Прим.	R^1	R^3	R^4	Формула	MS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$	
					Рассчитано	Найдено
15	-ОН	-COOH	H	$\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_6$	452,17	452,2
16	-ОН	-COCH ₃	H	$\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_5$	450,20	450,2
17	-ОН	-ОН	H	$\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_5$	424,18	424,2

15. 5-((R)-1-Бифенил-4-илметил-3-карбокси-4-гидрокси-3-метил-бутилкарбамоил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота.

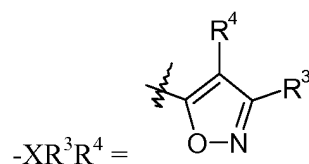
16. (2S,4R)-4-[(5-Ацетил-2H-пиразол-3-карбонил)амино]-5-бифенил-4-ил-2-гидроксиметил-2-метил-пентановая кислота.

17. (2S,4R)-5-Бифенил-4-ил-2-гидроксиметил-4-[(5-гидрокси-2H-пиразол-3-карбонил)амино]-2-метил-пентановая кислота.



Прим.	R ¹	R ³	R ⁴	Формула	MS m/z: [M+H] ⁺	
					Рассчитано	Найдено
18	-OH	-OH	H	C ₂₄ H ₂₅ N ₃ O ₅	436,18	436,4

18. (2S,4R)-5-Бифенил-4-ил-2-гидроксиметил-4-[(2-гидрокси-пиримидин-5-карбонил)амино]-2-метил-пентановая кислота.



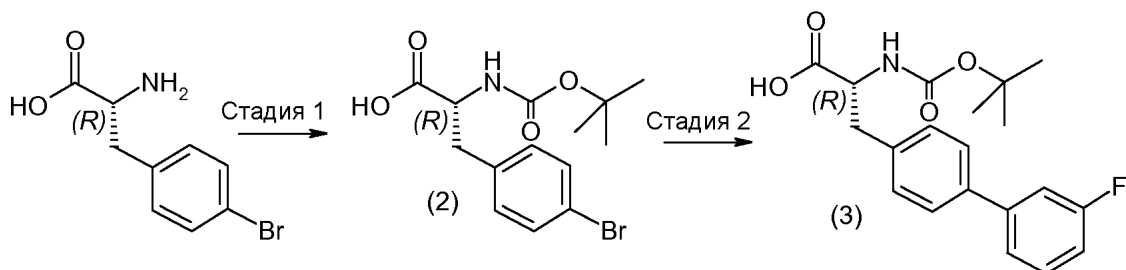
Прим.	R ¹	R ³	R ⁴	Формула	MS m/z: [M+H] ⁺	
					Рассчитано	Найдено
19	-OH	-OH	H	C ₂₃ H ₂₄ N ₂ O ₆	425,16	425,4
20	-O-CH ₂ CH ₃	-OH	H	C ₂₅ H ₂₈ N ₂ O ₆	453,19	453,2

19. (2S,4R)-5-Бифенил-4-ил-4-[(3-гидрокси-изоксазол-5-карбонил)амино]-2-гидроксиметил-2-метил-пентановая кислота.

20. Этиловый эфир (2S,4R)-5-бифенил-4-ил-4-[(3-гидрокси-изоксазол-5-карбонил)амино]-2-гидроксиметил-2-метил-пентановой кислоты.

Пример получения 7

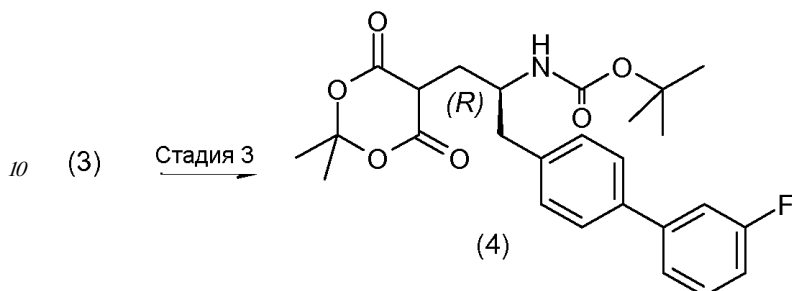
Трет-бутиловый эфир [(R)-1-(3'-фторбифенил-4-илметил)-2-(2,2,5-триметил-4,6-диоксо-[1,3]диоксан-5-ил)этил]карбаминовой кислоты



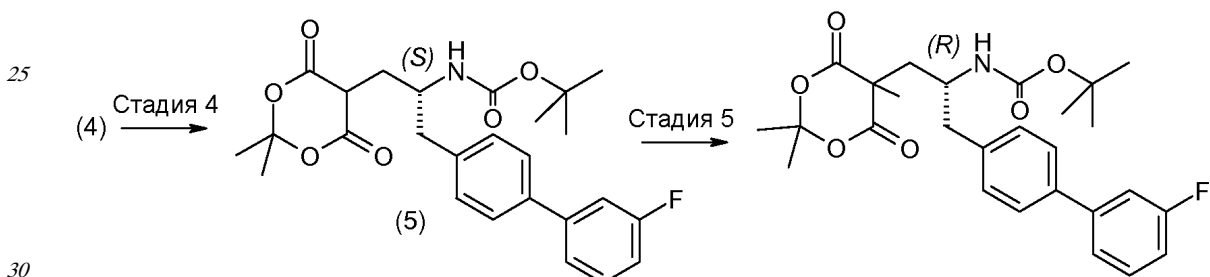
Стадия 1: К раствору (R)-2-амино-3-(4-бромфенил)-пропионовой кислоты (50 г, 0,2 моль) в MeCN (700 мл) добавляли раствор NaOH (16,4 г, 0,4 моль) в воде (700 мл) при -5°C. После перемешивания в течение 10 минут добавляли раствор (Boc)₂O (44,7 г, 0,2 моль) в MeCN (100 мл). Смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. После выпаривания MeCN остаток разбавляли DCM (800 мл) и подкисляли 1M HCl до pH 2 при -5°C. Водный слой экстрагировали DCM (3×200 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором NaCl (500 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали, получая Соединение 2 (64,2 г, твердое вещество белого цвета). LC-MS: [M+Na]:366, [2M+Na]:709.

Стадия 2: К раствору Соединения 2 (64,2 г, 187 ммоль) в 1,4-диоксане (500 мл) добавляли 3-фторфенилбороновую кислоту (31,3 г, 224 ммоль) и Pd(dppf)₂Cl₂ (13,7 г, 19 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. После перемешивания в течение 10 минут добавляли раствор K₂CO₃ (51,7 г, 374 ммоль) в воде (250 мл). Смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение ночи. После выпаривания растворителя добавляли воду (200 мл). Водный слой подкисляли 1M HCl до pH 2 и экстрагировали

EtOAc (3×200 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором NaCl (400 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали, получая сырой продукт, который затем очищали хроматографией на колонках (гексаны: EtOAc=4:1), получая Соединение 3 (45 г, светло-желтое масло). LC-MS: [M+Na]:382, [2M+Na]:741.



15 Стадия 3: К раствору Соединения 3 (45 г, 125 ммоль), кислоты Мелдрама (23,5 г, 163 ммоль) и DMAP (26,0 г, 213 ммоль) в безводном DCM (500 мл) добавляли раствор DCC (33,3 г, 163 ммоль) в безводном DCM (200 мл) за 1 час при -5°C в атмосфере азота. Смесь перемешивали при -5°C в течение 8 часов, затем охлаждали в течение ночи, в течение которой осаждались крошечные кристаллы дициклогексилмочевины. После фильтрации смесь промывали 5%-ым KHSO₄ (4×200 мл) и насыщенным водным раствором NaCl (1×200 мл), затем, при охлаждении, высушивали безводным MgSO₄ в течение ночи. Раствор упаривали, получая сырое Соединение 4 (57,7 г, светло-желтое масло). LC-MS: [M+Na]:508, [2M+Na]:993.



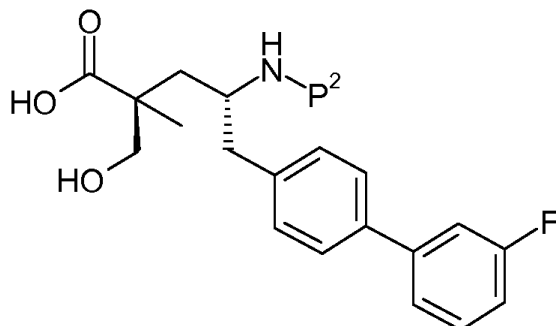
35 Стадия 4: К раствору сырого Соединения 4 (57,7 г, 119 ммоль) в безводном DCM (1 л) добавляли AcOH (78,4 г, 1,3 моль) при -5°C в атмосфере азота. Смесь перемешивали при -5°C в течение 0,5 часов, затем NaBH₄ (11,3 г, 0,3 моль) добавляли небольшими частями за 1 час. После перемешивания в течение еще 1 часа при -5°C добавляли насыщенный водный раствор NaCl (300 мл). Органический слой промывали водой (2×300 мл) и насыщенным водным раствором NaCl (2×300 мл), высушивали над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали, получая сырой продукт, который затем очищали хроматографией (гексаны:EtOAc=6:1), получая Соединение 5 (28 г, светло-желтое масло). LC-MS: [M+Na]:494, [2M+Na]:965.

40 Стадия 5: К раствору Соединения 5 (28 г, 60 ммоль) в безводном DMF (250 мл) добавляли K₂CO₃ (9,9 г, 72 ммоль) и CH₃I (25,6 г, 180 ммоль) при 0°C в атмосфере азота. После перемешивания в течение 1 часа при 0°C, смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Смесь разбавляли водой (3 л) и экстрагировали EtOAc (3×300 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором NaCl (500 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали, получая сырой продукт, который затем очищали хроматографией (гексаны:EtOAc=5:1), получая целевое соединение (11,7 г, твердое вещество светло-

желтого цвета). LC-MS: $[M+Na]=508$, $[2M+Na]=993$. 1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD): δ 7,52-7,49 (м, 2H), 7,41-7,39 (м, 2H), 7,32-7,27 (м, 3H), 7,07-7,01 (м, 1H), 6,21-6,18 (д, 1H), 3,79 (м, 1H), 2,78-2,61 (м, 2H), 2,35-2,20 (м, 2H), 1,76 (с, 6H), 1,59 (с, 3H), 2,21 (с, 1H), 1,28 (с, 9H).

Пример получения 8

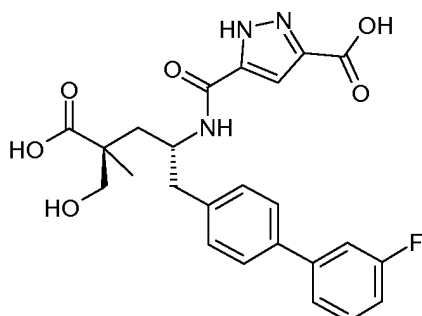
(2S,4R)-4-Трет-бутоксикарбониламино-5-(3'-фторбифенил-4-ил)-2-гидроксиметил-2-метил-пентановая кислота ($P^2=BOC$) и (2S,4R)-4-амино-5-(3'-фторбифенил-4-ил)-2-гидроксиметил-2-метил-пентановая кислота (P^2 удален)



Дистиллированную воду (181 мл) очищали 1 час в атмосфере азота, затем канюлировали в сосуд, содержащий 0,1 М диоксида самария в THF (800 мл). Поддерживая атмосферу азота, аналогично дегазированный раствор трет-бутилового эфира [(R)-1-(3'-фторбифенил-4-илметил)-2-(2,2,5-триметил-4,6-диоксо-[1,3]диоксан-5-ил)этил]карбаминовой кислоты (4,9 г, 10,0 ммоль, 1,0 экв.) и THF (20 мл) добавляли через полую иглу. Полученную смесь перемешивали в течение 15 минут, затем подвергали действию воздуха. Растворитель выпаривали и добавляли EtOAc (200 мл), насыщенный водный раствор NaCl (50 мл) и 10%-ую лимонную кислоту (20 мл). Смесь перемешивали в течение 5 минут, затем оба слоя экстрагировали. Органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом. Сырой продукт очищали хроматографией (330 г золотая колонка, 1:1 простой эфир:EtOAc с 0,5% AcOH), получая BOC-защищенную кислоту. ($P^2=BOC$) (1,5 г). Часть BOC-защищенной кислоты растворяли в 4M HCl в диоксане (6 мл) и MeCN (10 мл). Растворитель выпаривали под вакуумом, получая кислоту (P^2 удален).

ПРИМЕР 7

5-[(1R, 3S)-3-Карбокси-1-(3'-фторбифенил-4-илметил)-4-гидрокси-3-метил-бутилкарбамоил]-1H-пиразол-3-карбоновая кислота

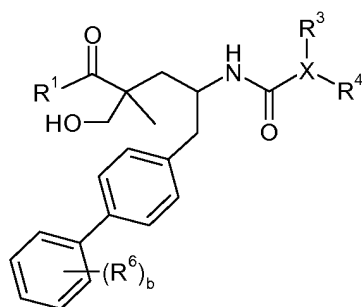


3,5-Пиразолдикарбоновую кислоту (37,7 мг, 241 мкмоль, 1,0 экв.), EDCI (42,7 мкл, 241 мкмоль, 1,0 экв.), 4-метилморфолин (53,1 мкл, 2,0 экв.) и 1 HOBt (32,6 мг, 241 мкмоль, 1,0 экв.) объединяли в DMF (0,2 мл) и перемешивали в течение 5 минут при комнатной температуре. Добавляли предварительно растворенный раствор (2S,4R)-4-амино-5-(3'-

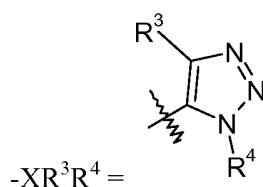
фторбифенил-4-ил)-2-гидроксиметил-2-метил-пентановой кислоты (80 мг, 240 мкмоль, 1,0 экв.) и 4-метилморфолина (53,1 мкл) в DMF (0,3 мл), и полученную смесь перемешивали в течение 15 минут. Реакцию останавливали, добавляя AcOH, и продукт очищали препаративной ВЭЖХ и лиофилизировали, получая целевое соединение (25 мг). MS m/z $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{24}H_{24}FN_3O_6$, 470,17; найдено 470,4.

ПРИМЕР 8

Следуя процедурам, описанным в примерах, приведенных здесь, и с заменой подходящих исходных материалов и реактивов, получали соединения, имеющие формулу IVa-2:



(IVa-2)

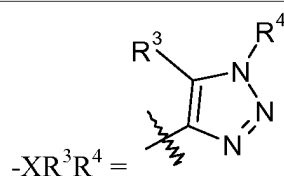


Пр.	R ¹	R ³	R ⁴	b	R ⁶	Формула	MS m/z: $[M+H]^+$	
							Рассчитано	Найдено
1	-OH	H	H	1	3-F	$C_{22}H_{23}FN_4O_4$	427,17	427,2
2	-OH	H	H	1	2-F	$C_{22}H_{23}FN_4O_4$	427,17	427,2
3	-OH	H	H	1	4-F	$C_{22}H_{23}FN_4O_4$	427,17	427,2

1. (2S,4R)-5-(3'-Фторбифенил-4-ил)-2-гидроксиметил-2-метил-4-[(3H-[1,2,3]триазол-4-карбонил)амино]пентановая кислота.

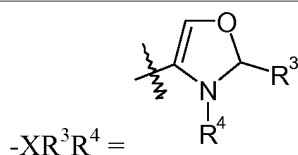
2. (2S,4R)-5-(2'-Фторбифенил-4-ил)-2-гидроксиметил-2-метил-4-[(3H-[1,2,3]триазол-4-карбонил)амино]пентановая кислота.

3. (2S,4R)-5-(4'-Фторбифенил-4-ил)-2-гидроксиметил-2-метил-4-[(3H-[1,2,3]триазол-4-карбонил)амино]пентановая кислота.



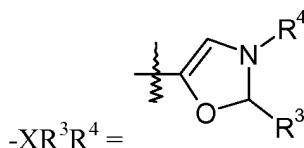
Пр.	R ¹	R ³	R ⁴	b	R ⁶	Формула	MS m/z: $[M+H]^+$	
							Рассчитано	Найдено
4	-OH	H	-OH	1	2'-F	$C_{22}H_{23}FN_4O_5$	443,17	443,2

4. (2S,4R)-5-(2'-Фторбифенил-4-ил)-2-гидроксиметил-4-[(1-гидрокси-1H-[1,2,3]триазол-4-карбонил)амино]-2-метил-пентановая кислота.



Прим.	R ¹	R ³	R ⁴	b	R ⁶	Формула	MS m/z: [M+H] ⁺	
							Рассчитано	Найдено
5	-OH	=O	H	1	2'-F	C ₂₃ H ₂₃ FN ₂ O ₆	443,15	443,2

5. (2S,4R)-5-(2'-Фторбифенил-4-ил)-2-гидроксиметил-2-метил-4-[(2-оксо-2,3-дигидро-
оксазол-4-карбонил)амино]пентановая кислота.

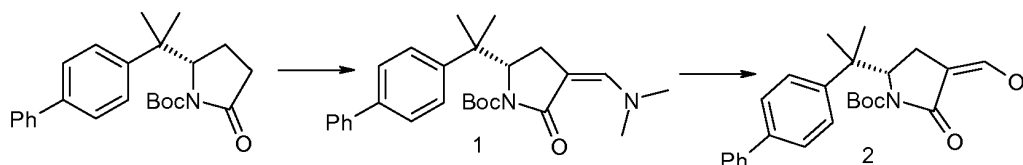


Пр.	R ¹	R ³	R ⁴	b	R ⁶	Формула	MS m/z: [M+H] ⁺	
							Рассчитано	Найдено
6	-OH	=O	H	1	2'-F	C ₂₃ H ₂₃ FN ₂ O ₆	443,15	443,2

6. (2S,4R)-5-(2'-Фторбифенил-4-ил)-2-гидроксиметил-2-метил-4-[(2-оксо-2,3-дигидро-
оксазол-5-карбонил)амино]пентановая кислота.

Пример получения 9

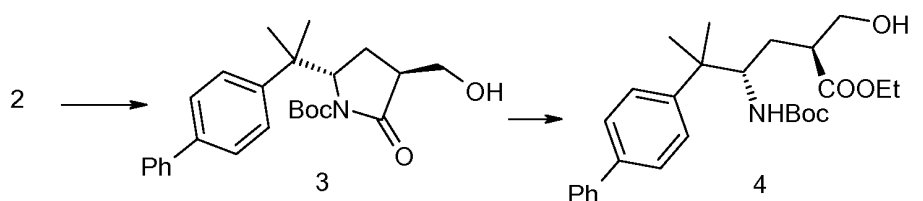
Этиловый эфир (2S,4S)-4-амино-5-бифенил-4-ил-2-гидроксиметил-5-метилгексановой
кислоты



Смесь трет-бутилового эфира (S)-2-(1-бифенил-4-ил-1-метилэтил)-5-оксо-пирролидин-
1-карбоновой кислоты (8,0 г, 21,2 ммоль) и трет-бутоксид-N,N,N',N'-
тетраметилметандиамина (10,0 г, 63,6 ммоль) нагревали при 80°C в течение 3 часов.
Смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли EtOAc (200 мл). Полученный
раствор промывали водой (2×100 мл) и насыщенным водным раствором NaCl,
высушивали над безводным MgSO₄ и концентрировали, получая Соединение 1 (9,2 г,

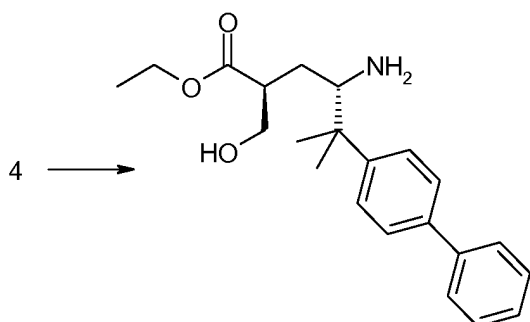
количественный выход) в форме масла. ¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц) δ 7,53 (м, 9H), 6,95
(с, 1H), 4,60 (ушир.с, 1H), 2,90 (с, 1H), 2,62 (м, 2H), 1,61 (с, 9H), 1,39 (с, 3H), 1,34 (с, 3H).

К раствору Соединения 1 (9,2 г, 21,2 ммоль) в THF (80,0 мл) добавляли 1,0н. HCl (25,0
мл) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и затем
разбавляли EtOAc (100 мл). Полученную смесь нейтрализовали насыщенным водным
раствором NaHCO₃ и экстрагировали EtOAc (2×100 мл). Объединенные экстракты
промывали водой (2×100 мл) и насыщенным водным раствором NaCl, высушивали над
безводным MgSO₄ и концентрировали, получая Соединение 2 (8,6 г, количественный
выход) в форме масла. LCMS (ESI): m/z 430,1 [M+Na]⁺.



К раствору Соединения 2 (8,6 г, 21,2 ммоль) в THF (150 мл) и EtOH (15,0 мл) добавляли AcOH (24,3 мл, 0,4 моль) при -5°C. После перемешивания смеси при -5°C в течение 30 минут, NaBH₃CN (5,3 г, 84,8 ммоль) добавляли небольшими частями за 1 час. Смесь перемешивали при -5°C в течение 1 часа и нейтрализовали насыщенным водным раствором NaHCO₃. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (2×100 мл). Объединенные экстракты промывали водой (2×100 мл) и насыщенным водным раствором NaCl, высушивали над безводным MgSO₄ и концентрировали, получая Соединение 3 (8,67 г, количественный выход) в форме пенистого твердого вещества.

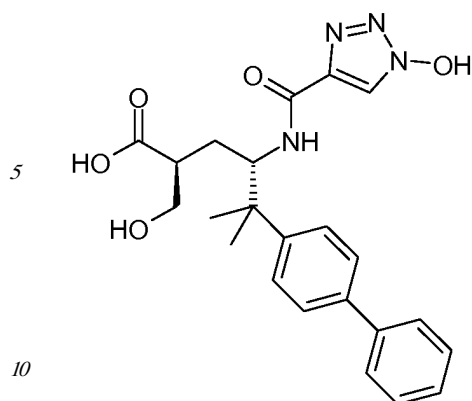
К раствору Соединения 3 (3,5 г, 8,6 ммоль) в EtOH (30,0 мл) добавляли K₂CO₃ (2,4 г, 17,1 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа и затем ей давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали. Остаток обрабатывали водой (20 мл), и полученную смесь экстрагировали DCM (3×25 мл). Объединенные экстракты промывали насыщенным водным раствором NaCl, высушивали над безводным MgSO₄ и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (гексаны: EtOAc=6:1), получая Соединение 4 (2,2 г) в форме пенистого твердого вещества. ¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц) δ 7,53 (м, 9H), 4,35 (ушир.с, 1H), 4,15 (м, 2H), 3,95 (ушир.с, 1H), 3,65 (м, 2H), 2,61 (ушир.с, 1H), 1,79 (м, 1H), 1,45 (с, 9H), 1,35 (с, 3H), 1,29 (с, 3H), 1,25 (т, 3H). LC-MS (ESI): m/z 478,2 [M+Na]⁺.



Смесь Соединения 4 (2,2 г, 4,8 ммоль) в 2,0н. растворе HCl-EtOH (30,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Удаление растворителя при пониженном давлении привело к целевому соединению (1,6 г) в форме пенистой твердой соли HCl. ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 300 МГц) δ 8,08 (ушир.с, 3H), 7,55 (м, 9H), 4,95 (ушир.с, 1H), 3,95 (м, 2H), 3,48 (м, 2H), 2,75 (ушир.с, 1H), 1,79 (м, 2H), 1,47 (с, 3H), 1,40 (с, 3H), 1,09 (т, 3H). LC-MS (ESI): m/z 356,1 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 9

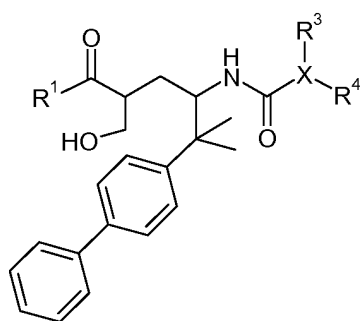
(2S,4S)-5-Бифенил-4-ил-4-[(3-гидрокси-изоксазол-5-карбонил)амино]-2-гидроксиметил-5-метил-гексановая кислота



3-Гидроксиизоксазол-5-карбоновую кислоту (15,8 мг, 122 мкмоль) объединяли с НАТУ (46,6 мг, 122 мкмоль) в DMF (1,0 мл) и перемешивали в течение 5 минут. Добавляли DIPEA (53,3 мкл, 0,306 ммоль), затем этиловый эфир (2S,4S)-4-амино-5-бифенил-4-ил-2-гидроксиметил-5-метилгексановой кислоты (соль HCl; 40 мг, 0,1 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 минут. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали EtOAc. Органический слой концентрировали и добавляли водный раствор 1M LiOH (1,0 мл, 1,0 ммоль) и EtOH (2,0 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили AcOH и очищали препаративной ВЭЖХ. Чистые фракции объединяли и лиофилизировали, получая целевое соединение (40 мг, 95%-ая чистота). MS m/z [M+H]⁺ рассчитано для C₂₄H₂₆N₂O₆, 439,18; найдено 439,4.

ПРИМЕР 10

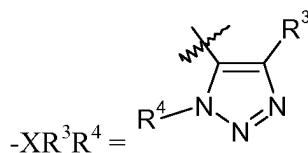
Следуя процедурам, описанным в примерах, приведенных здесь, и с заменой подходящих исходных материалов и реактивов, получали соединения, имеющие формулу IIIa-2:



(IIIa-2)

Пр.	R ¹	R ³	R ⁴	Формула	MS m/z: [M+H] ⁺	
					Рассчитано	Найдено
1	-OH	H	-OH	C ₂₃ H ₂₆ N ₄ O ₅	439,19	439,4

1. (2S,4S)-5-Бифенил-4-ил-2-гидроксиметил-4-[(1-гидрокси-1H-[1,2,3]триазол-4-карбонил)амино]-5-метил-гексановая кислота.



Пр.	R ¹	R ³	R ⁴	Формула	MS m/z: [M+H] ⁺	
					Рассчитано	Найдено
2	-OH	H	H	C ₂₃ H ₂₆ N ₄ O ₄	423,20	423,0

2. (2S,4S)-5-Бифенил-4-ил-2-гидроксиметил-5-метил-4-[(3H-[1,2,3]триазол-4-карбонил)амино]гексановая кислота.

Тест 1

Тесты *in vitro* для количественной оценки ингибирующего потенциала в отношении NEP человека и крысы и ACE человека

Ингибирующие активности соединений в отношении человеческого и крысиного неприлизина (ЕС 3.4.24.11; NEP) и человеческого ангиотензин-превращающего фермента (ACE) определяли, используя тесты *in vitro*, как описано ниже.

Экстракция активности NEP из почек крысы

Крысиный NER получали из почек взрослых крыс Sprague Dawley. Целые почки промывали в холодном забуференном фосфатом солевом растворе (PBS) и помещали в ледяной лизирующий буфер (1% Triton X-114, 150 mM NaCl, 50 mM трис(гидроксиметил)аминометан (Tris) pH 7,5; Bordier (1981) J. Biol. Chem. 256:1604-1607) в количестве 5 мл буфера на каждый грамм почки. Образцы гомогенизировали на льду, используя ручной гомогенизатор ткани. Гомогенаты центрифугировали при 1000×g в бакет-роторе в течение 5 минут при 3°C. Осадок повторно суспендировали в 20 мл ледяного лизирующего буфера и инкубировали на льду в течение 30 минут. Образцы (15-20 мл) затем наносили слоями на 25 мл ледяного подстилочного буфера (6% вес./об. сахарозы, 50 mM pH 7,5 Tris, 150 mM NaCl, 0,06%, Triton X-114), нагревали до 37°C в течение 3-5 минут и центрифугировали при 1000×g в бакет-роторе при комнатной температуре в течение 3 минут. Оба верхних слоя отсасывали, оставляя вязкий масляный осадок, содержащий обогащенную мембранную фракцию. Глицерин добавляли до концентрации 50%, и образцы сохраняли при -20°C. Концентрации белка количественно определяли, используя систему детекции BCA с бычьим сывороточным альбумином (BSA) в качестве стандарта.

Тесты ингибирования фермента

Рекомбинантный человеческий NEP и рекомбинантный человеческий ACE получали из коммерческого источника (R&D Systems, Миннеаполис, MN, номера по каталогу 1182-ZN и 929-ZN, соответственно). Флуорогенный пептидный субстрат Mca-D-Arg-Arg-Leu-Dap-(Dnp)-OH (Medeiros et al. (1997) Braz. J. Med. Biol. Res. 30:1157-62; Anaspec, Сан-Хосе, Калифорния) и Abz-Phe-Arg-Lys(Dnp)-Pro-OH (Araujo et al. (2000) Biochemistry 39:8519-8525; Bachem, Торранс, Калифорния) использовали в тестах, соответственно, NEP и ACE.

Тесты осуществляли в белых непрозрачных планшетах с 384 лунками при 37°C с использованием флуорогенных пептидных субстратов в концентрации 10 мкМ в тестовом буфере (NEP: 50 mM HEPES, pH 7,5, 100 mM NaCl, 0,01% полиэтиленгликоль сорбитан монолаурат (Tween-20), 10 мкМ ZnSO₄; ACE: 50 mM HEPES, pH 7,5, 100 mM NaCl, 0,01% Tween-20, 1 мкМ ZnSO₄). Соответствующие ферменты использовали в концентрациях, которые приводили к количественному протеолизу 1 мкМ субстрата после 20 минут при 37°C.

Тестируемые соединения испытывали в диапазоне концентраций от 10 мкМ до 20 пМ. Тестируемые соединения добавляли к ферментам и инкубировали в течение 30 минут при 37°C до инициации реакции путем добавления субстрата. Реакции завершали после 20 минут инкубации при 37°C добавлением ледяной уксусной кислоты до конечной

Планшеты считывали на флуорометре с длинами волны возбуждения и эмиссии 320 нм и 405 нм, соответственно. Константы ингибирования получали нелинейной регрессией данных, используя уравнение (GraphPad Software, Inc, Сан-Диего, Калифорния):

$$v = v_0 / [1 + (I/K'')],$$

где v - скорость реакции, v_0 - скорость реакции без ингибирования, I - концентрация ингибитора, и K'' - кажущаяся константа ингибирования.

Соединения по изобретению были проверены в этом тесте, и было обнаружено, что они имеют следующие значения pK_i в отношении человеческого NEP. В целом,

пролекарства соединений либо не ингибировали фермент в этом тесте *in vitro*, либо пролекарства не были проверены (n.d), так как наличие активности не ожидалось.

Пример	pK_i
1A	n.d.
1B	≥ 9.0
1C	n.d.
1D	n.d.
1E	n.d.
1F	n.d.
1G	n.d.
1H	n.d.
1I	n.d.
2A	8.0-8.9
2B	n.d.
2C	n.d.
2D	n.d.
3A	n.d.
3B	≥ 9.0
3C	n.d.
3D	n.d.
3E	n.d.
3F	n.d.
4-1	8.0-8.9
4-2	≥ 9.0
4-3	≥ 9.0
4-4	n.d.
4-5	n.d.
4-6	n.d.
4-7	≥ 9.0
4-8	≥ 9.0
4-9	≥ 9.0
4-10	≥ 9.0
4-11	8.0-8.9
4-12	8.0-8.9
4-13	7.0-7.9
4-14	≥ 9.0
4-15	n.d.
4-16	≥ 9.0
4-17	≥ 9.0

Пример	pK_i
4-48	n.d.
4-49	7.0-7.9
4-50	8.0-8.9
5-A	≥ 9.0
5-B	n.d.
5-C	n.d.
5-D	n.d.
5-F	n.d.
5-F	n.d.
5-G	n.d.
5-H	n.d.
5-I	n.d.
5-J	n.d.
5-K	n.d.
5-L	n.d.
5-M	n.d.
5-N	n.d.
5-O	n.d.
5-P	n.d.
5-Q	n.d.
5-R	n.d.
5-S	n.d.
5-T	n.d.
5-U	n.d.
5-V	n.d.
5-W	n.d.
5-X	n.d.
5-Y	n.d.
5-Z	n.d.
5-ZA	n.d.
5-ZB	n.d.
5-ZC	n.d.
5-ZD	n.d.
5-ZE	n.d.
5-ZF	n.d.
5-ZG	n.d.

5	Пример	pK _i	Пример	pK _i
	4-18	≥ 9.0	6-1	8.0-8.9
	4-19	8.0-8.9	6-2	7.0-7.9
	4-20	7.0-7.9	6-3	7.0-7.9
	4-21	8.0-8.9	6-4	≥ 9.0
10	4-22	8.0-8.9	6-5	7.0-7.9
	4-23	8.0-8.9	6-6	7.0-7.9
	4-24	≥ 9.0	6-7	n.d.
	4-25	≥ 9.0	6-8	n.d.
	4-26	8.0-8.9	6-9	n.d.
15	4-27	≥ 9.0	6-10	n.d.
	4-28	≥ 9.0	6-11	n.d.
	4-29	≥ 9.0	6-12	n.d.
	4-30	≥ 9.0	6-13	n.d.
	4-31	7.0-7.9	6-14	n.d.
20	4-32	8.0-8.9	6-15	≥ 9.0
	4-33	≥ 9.0	6-16	7.0-7.9
	4-34	≥ 9.0	6-17	8.0-8.9
	4-35	7.0-7.9	6-18	≥ 9.0
	4-36	8.0-8.9	6-19	≥ 9.0
25	4-37	n.d.	6-20	n.d.
	4-38	7.0-7.9	7	≥ 9.0
	4-39	n.d.	8-1	≥ 9.0
	4-40	7.0-7.9	8-2	≥ 9.0
	4-41	n.d.	8-3	7.0-7.9
	4-42	n.d.	8-4	≥ 9.0
	4-43	8.0-8.9	8-5	≥ 9.0
	4-44	n.d.	8-6	≥ 9.0
	4-45	≥ 9.0	9	≥ 9.0
	4-46	n.d.	10-1	≥ 9.0
	4-47	≥ 9.0	10-2	≥ 9.0

n.d. = не определено

Тест 2

30 Фармакодинамический (ФД) тест активности в отношении ACE и NEP на подвергнутых анестезии крысах

Самцов крыс Sprague Dawley с нормальным артериальным давлением анестезировали с использованием 120 мг/кг (внутрибрюшинно) инактина. После проведения анестезии яремную вену, сонную артерию (тюбинг PE 50) и мочевого пузыря (расширенный тюбинг PE 50) катетеризовывали и осуществляли трахеотомию (тефлоновая игла, калибр 14) для облегчения спонтанной респирации. Животным затем отводили 60 минут на стабилизационный период и проводили непрерывную инфузию 5 мл/кг/час солевого раствора (0,9%), поддерживая гидратацию организмов и продукцию мочи. Температуру тела поддерживали в течение эксперимента при помощи электрогрелки. В конце периода стабилизации продолжительностью 60 минут, животным внутривенно вводили (i.v.) 40 две дозы AngI (1,0 мкг/кг, для определения активности ингибитора ACE) с интервалом 15 минут. Через 15 минут после второй дозы AngI, животным вводили носитель или тестируемое соединение. Через пять минут животным дополнительно вводили в/в инъекцию болюса предсердного натрийуретического пептида (ANP; 30 мкг/кг). Сбор мочи (в предварительно взвешенные пробирки Эппендорфа) начинали немедленно 45 после лечения ANP и продолжали в течение 60 минут. В 30 и 60 минут сбора мочи животным проводили повторную провокацию с помощью AngI. Кровяное давление измеряли, используя систему Notocord (Kalamazoo, MI). Образцы мочи замораживали при -20°C до использования для теста цГМФ. Концентрации цГМФ в моче определяли

иммуноферментным тестом, используя коммерческий набор (Assay Designs, Ann Arbor, Мичиган, Cat. No. 901-013). Объем мочи определяли гравиметрически. Выход цГМФ в моче вычисляли как продукт выхода мочи и концентрации цГМФ в моче. Ингибирование АСЕ оценивали, определяя количественно % ингибирования ответа лекарственного вещества, повышающего кровяное давление, на AngI. Ингибирование NEP оценивали, определяя количественно потенцирование ANP-индуцированного увеличения выхода цГМФ в моче.

Тест 3

Оценка *in vivo* антигипертензивных эффектов на сознательной модели SHR

гипертензии

Крысам со спонтанной гипертензией (SHR, возраст 14-20 недель) давали минимум 48 часов акклиматизации по прибытию в место испытания со свободным доступом к пище и воде. Для регистрации кровяного давления этим животным хирургически имплантировали малые радиопередатчики для грызунов (единица телеметрии; DSI Модели TA11PA-C40 или C50-PXT, Data Science Inc, США). Наконечник катетера, подключенный к передатчику, вставляли в нисходящую аорту выше подвздошного раздвоения и фиксировали на месте клеем для ткани. Передатчик помещали интраперитонеально и фиксировали на брюшной стенке, зашивая абдоминальный разрез нерассасывающимся швом. Снаружи кожу закрывали швом и скрепками.

Животным давали восстановиться после операции с соответствующим послеоперационным уходом. В день эксперимента животных в их клетках помещали на приемный блок телеметрии для акклиматизации к тестовой среде и базовой регистрации. Через по меньшей мере 2 часа после проведения базового измерения животным вводили носитель или тестируемое соединение, и выполняли до конца 24-часового испытания измерение кровяного давления после введения. Данные регистрировали непрерывно в течение всей продолжительности исследования, используя программное обеспечение Notocord (Kalamazoo, MI), и сохраняли в форме электронных цифровых сигналов. Измеренными параметрами были кровяное давление (систолическое, диастолическое и среднее артериальное давление) и частота сердечных сокращений.

Тест 4

Оценка *in vivo* антигипертензивных эффектов на сознательной крысиной модели гипертензии DOCA-соль

Крысам CD (самцы, взрослые, 200-300 граммов, Charles River Laboratory, США) давали минимум 48 часов акклиматизации по прибытии в место испытания, после чего их помещали в условия высокосолевой диеты. Спустя одну неделю после начала высокосолевой диеты (8% в пище или 1% NaCl в питьевой воде), гранулу деоксикортикостерон ацетата (DOCA) (100 мг, время высвобождения 90 дней, Innovative Research of America, Сарасота, FL) внедряли подкожно и осуществляли одностороннюю нефрэктомию. В это время животным также хирургически внедряли малые радиопередатчики для грызунов для измерения кровяного давления (см. Тест 3 в отношении деталей). Животным давали восстановиться после операции с соответствующим послеоперационным уходом. Схема исследования, регистрация данных и измеренные параметры подобны описанному для Теста 3.

Тест 5

Оценка *in vivo* антигипертензивных эффектов на сознательной крысиной модели гипертензии Dahl/SS

Самцам чувствительных к соли Dahl крыс (Dahl/SS, возраст 6-7 недель от Charles River Laboratory, США) давали минимум 48 часов акклиматизации по прибытии в место

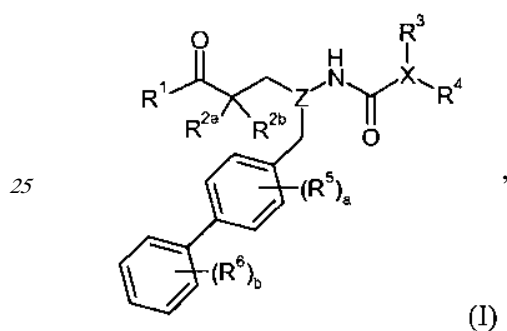
испытания, после чего их помещали в условия высокосолевой диеты с 8% NaCl (TD.92012, Harlan, США), затем хирургически внедряли малые радиопередатчики для грызунов для измерения кровяного давления (см. Тест 3 в отношении деталей). Животным давали восстановиться после операции с соответствующим послеоперационным уходом.

5 Приблизительно через 4-5 недель после начала высокосолевой диеты, у этих животных, как ожидается, развивается гипертензия. Как только уровень гипертензии подтвержден, этих животных используют для исследования, продолжая с помощью высокосолевой диеты поддерживать их уровень гипертензии. Схема исследования, регистрация данных и измеренные параметры подобны описанному для Теста 3.

10 Хотя настоящее изобретение было описано в отношении определенных аспектов или вариантов осуществления, специалисту будет понятно, что могут быть сделаны различные изменения, или эквиваленты могут быть замещены, без отхода от истинного духа и объема изобретения. Дополнительно, в степени, допустимой в соответствии с используемыми патентными нормативными документами и инструкциями, все
15 публикации, патенты и заявки на патент, процитированные здесь, тем самым полностью включены ссылкой в той же степени, как если бы каждый документ был индивидуально включен в настоящее описание путем ссылки.

Формула изобретения

20 1. Соединение формулы I



30 где R¹ обозначает -OR⁷;

R^{2a} выбран из -CH₂OH, -CH₂OP(O)(OH)₂ и -CH₂OC(O)CH(R³⁷)NH₂; или R^{2a} вместе с R⁷ образует -CH₂O-CR¹⁸R¹⁹-;

35 R^{2b} выбран из H и -CH₃;

Z обозначает -CH-;

X выбран из пиразола, имидазола, триазола, бензотриазола, оксазола, изоксазола, пиримидина, пиридазина, бензимидазола, пирана и триазоло[4,5-b]пиридина;

40 R³ отсутствует или выбран из H; галогена; -C₀₋₅алкилен-OH; -C₁₋₆алкила; -C(O)R²⁰; -C₀₋₁алкилен-COOR²¹; -C(O)NR²²R²³; =O; фенила, в случае необходимости замещенного одной или двумя группами, независимо выбранными из галогена; и пиридинила;

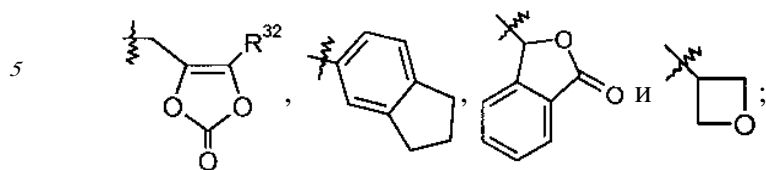
R⁴ отсутствует или выбран из H; -OH; галогена; -C₁₋₆алкила; -CH₂OC(O)CH(R³⁶)NH₂; -CH[CH(CH₃)₂]-NHC(O)O-C₁₋₆алкила; и фенила или бензила;

45 a=0;

b=0 или целое число от 1 до 3; каждый R⁶ независимо выбран из галогена;

R⁷ выбран из H, -C₁₋₈алкила, -C₁₋₃алкилен-C₆₋₁₀арила, [(CH₂)₂O]₁₋₃CH₃, -C₁₋₆алкилен-

OC(O)R^{10} , $-\text{C}_{1-6}$ алкилен- $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, $-\text{C}_{1-6}$ алкилен- C(O)R^{31} , $-\text{C}_{0-6}$ алкиленморфолинила, $-\text{C}_{1-6}$ алкилен- SO_2 - C_{1-6} алкила;



R^{10} выбран из $-\text{C}_{1-6}$ алкила, $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ алкила, $-\text{C}_{3-7}$ циклоалкила, $-\text{O}-\text{C}_{3-7}$ циклоалкила и
10 $-\text{CH}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]-\text{NH}_2$; и R^{12} и R^{13} независимо выбраны из H, $-\text{C}_{1-6}$ алкила и бензила, или
 R^{12} и R^{13} вместе образуют $-(\text{CH}_2)_5-$ или $-(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2-$; R^{31} выбран из $-\text{O}-$ бензила и
 $-\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$; и R^{32} обозначает $-\text{C}_{1-6}$ алкил;

15 R^{18} и R^{19} независимо выбраны из H и $-\text{C}_{1-6}$ алкила;

R^{20} выбран из H и $-\text{C}_{1-6}$ алкила;

R^{21} обозначает H;

20 R^{22} и R^{23} независимо выбраны из H, $-\text{C}_{1-6}$ алкила, $-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$ и $-\text{C}_{0-1}$ алкилен- C_{3-7}
циклоалкила; или R^{22} и R^{23} вместе образуют насыщенный $-\text{C}_{3-5}$ гетероцикл, выбранный
из азетидина или пирролидина; и в случае необходимости содержащий атом кислорода
в кольце;

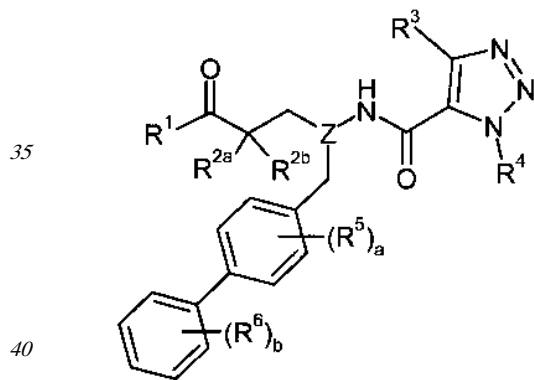
25 R^{36} выбран из H, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, фенила и бензила; и

R^{37} выбран из H и $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ и

где метиленовый линкер на бифениле может быть замещен одной или двумя $-\text{C}_{1-6}$
алкильными группами,

или его фармацевтически приемлемая соль.

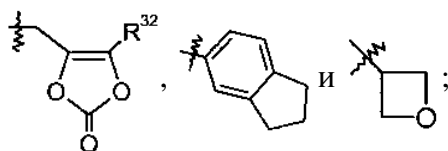
30 2. Соединение по п. 1, имеющее формулу X



(X).

3. Соединение по п. 1, где R^7 обозначает H.

4. Соединение по п. 1, где R^7 выбран из H, $-\text{C}_{1-8}$ алкила, $-\text{C}_{1-3}$ алкилен- C_{6-10} арила, $-\text{[}$
45 $(\text{CH}_2)_2\text{O}]_{1-3}\text{CH}_3$, $-\text{C}_{1-6}$ алкилен- OC(O)R^{10} , $-\text{C}_{1-6}$ алкилен- $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, $-\text{C}_{1-6}$ алкилен- C(O)R^{31} ,
 $-\text{C}_{0-6}$ алкиленморфолинила, $-\text{C}_{1-6}$ алкилен- SO_2 - C_{1-6} алкила,



R^{10} выбран из $-C_{1-6}$ алкила, $-O-C_{1-6}$ алкила, $-O-C_{3-7}$ циклоалкила и $-CH[CH(CH_3)_2]-NH_2$; R^{12} и R^{13} вместе образуют $-(CH_2)_5-$ или $(CH_2)_2O(CH_2)_2-$; R^{31} выбран из $-O$ -бензила и $-NR^{12}R^{13}$ и R^{32} обозначает $-CH_3$.

5. Соединение по п.1, где R^{2a} обозначает $-CH_2OH$ и R^{2b} обозначает H .

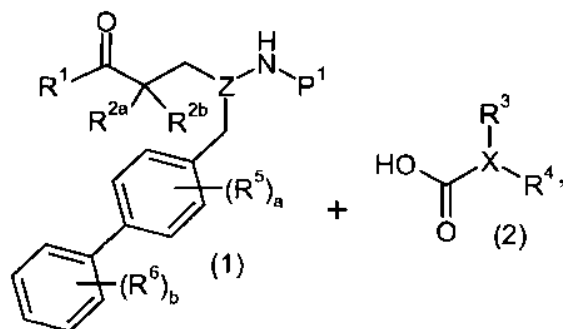
6. Соединение по п.1, где R^{2a} выбран из $-CH_2OH$, $CH_2OP(O)(OH)_2$ и $-CH_2OC(O)CH(R^{37})NH_2$; R^{2b} обозначает $-CH_3$ и R^{37} обозначает $-CH(CH_3)_2$.

7. Соединение по п. 1, где R^{2a} вместе с R^7 образует $-CH_2O-CR^{18}R^{19}-$; R^{18} и R^{19} независимо выбраны из H и $-C_{1-6}$ алкила и R^{2b} обозначает $-CH_3$.

8. Соединение по п.1, где метиленовый линкер на дифениле замещен двумя группами $-CH_3$.

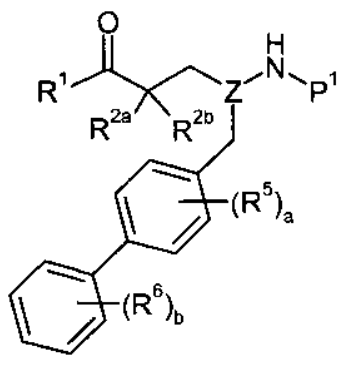
9. Соединение по п.1, где X выбран из пиразола, триазола, бензотриазола, оксазола, изоксазола и пиримидина; R^3 выбран из H ; галогена; $-C_{0-5}$ алкилен- OH ; $-C_{1-6}$ алкила; $-C_{0-1}$ алкилен- $COOR^{21}$; $C(O)NR^{22}R^{23}$; $=O$; фенила, замещенного одним галогеном; и пиридила; R^{21} обозначает H ; R^{22} и R^{23} вместе образуют насыщенный $-C_{3-5}$ гетероцикл, выбранный из азетидина или пирролидина; R^4 выбран из H и $-OH$; $a=0$; $b=0$ или $b=1$ и R^6 обозначает галоген; и метиленовый линкер на дифениле в случае необходимости замещен двумя группами $-CH_3$.

10. Способ получения соединения по любому из пп. 1-9, включающий стадию сочетания соединения формулы 1 с соединением формулы 2:



с получением соединения формулы I, где P^1 обозначает H или трет-бутоксикарбонил.

11. Промежуточное соединение, пригодное для использования в синтезе соединения по любому из пп. 1-9, имеющее формулу 1



(1)

где P¹ обозначает Н или трет-бутоксикарбонил; или его соль НСl.

12. Фармацевтическая композиция, обладающая ингибирующей активностью в отношении неприлизина (NEP), включающая соединение по любому из пп. 1-9 и фармацевтически приемлемый носитель.

13. Фармацевтическая композиция по п. 12, дополнительно содержащая терапевтическое средство, выбранное из ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента/неприлизина двойного действия, антагонистов рецептора АТ₁ и антагонистов рецептора АТ₁/ингибиторов неприлизина двойного действия, блокаторов кальциевых каналов, диуретиков, ингибиторов неприлизина, ингибиторов фосфодиэстеразы, ингибиторов ренина и их комбинаций.

14. Фармацевтическая композиция по п.13, в которой терапевтическое средство представляет собой антагонист рецептора АТ₁.

15. Соединение по любому из пп. 1-9 для применения в качестве ингибитора неприлизина (NEP).

16. Соединение по п. 15 для применения в лечении гипертензии, сердечной недостаточности или заболевания почек.

17. Применение соединения по любому из пп.1-9 для получения лекарственного средства для лечения гипертензии, сердечной недостаточности или заболевания почек.